Keppra

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Keppra 1000 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 1000 mg de lévétiracétam.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.
De couleur blanche, de forme oblongue de 19 mm, avec la mention “ucb” et “1000” gravée sur une face.
Une barre de cassure est présente pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Keppra est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l’adulte et l’adolescent à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

Keppra est indiqué en association

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

4.1 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Toutes les indications

Adulte (≥ 18 ans) et adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus

La dose thérapeutique initiale est de 500 mg deux fois par jour. Cette dose peut être débutée dès le premier jour de traitement. Toutefois, une dose initiale plus faible de 250 mg deux fois par jour peut être administrée, en fonction de l'évaluation par le médecin de la réduction des crises par rapport aux effets indésirables éventuels. Cette dose peut être augmentée à 500 mg deux fois par jour au bout de deux semaines de traitement.
En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 1500 mg deux fois par jour. Les augmentations et diminutions posologiques peuvent se faire par paliers de 250 mg ou 500 mg deux fois par jour toutes les 2 à 4 semaines.
Adolescents (12 à 17 ans) pesant moins de 50 kg et enfants à partir de 1 mois

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

Arrêt du traitement
Si le traitement par lévétiracétam doit être interrompu, il est recommandé de l'arrêter progressivement (par exemple, chez les adultes et les adolescents pesant plus de 50 kg : diminution de 500 mg deux fois par jour toutes les deux à quatre semaines ; chez les nourrissons de plus de six mois, les enfants et les adolescents pesant moins de 50 kg : la diminution de dose ne doit pas dépasser 10 mg/kg deux fois par jour toutes les deux semaines ; chez le nourrisson (moins de 6 mois) : la diminution de dose ne doit pas dépasser 7 mg/kg deux fois par jour toutes les deux semaines).

Populations particulières

Sujet âgé (65 ans et plus)

Un ajustement de la dose est recommandé chez les sujets âgés présentant une altération de la fonction rénale (voir « Insuffisance rénale » ci-après).

Insuffisance rénale

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

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

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

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

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

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

Groupe	Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m²)	Posologie et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	≥ 80	500 à 1500 mg deux fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	500 à 1000 mg deux fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	250 à 750 mg deux fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	250 à 500 mg deux fois par jour
Insuffisance rénale terminale sous dialyse (1)	-	500 à 1000 mg une fois par jour (2)

(1) Une dose de charge de 750 mg est recommandée le premier jour du traitement par lévétiracétam.
(2) Après une séance de dialyse, une dose supplémentaire de 250 à 500 mg est recommandée.

Chez l'enfant insuffisant rénal, la dose de lévétiracétam doit être ajustée selon la fonction rénale car la clairance du lévétiracétam est dépendante de

celle-ci. Cette recommandation se base sur une étude chez l'adulte insuffisant rénal.

La CLcr en mL/min/1,73 m² peut être estimée à partir de la détermination de la créatinine sérique (mg/dL), chez le jeune adolescent, l'enfant et le nourrisson, en utilisant la formule suivante (formule de Schwartz) :

Taille (cm) x ks
CLcr (mL/min/1,73 m²) = ----------
Créatinine sérique (mg/dL)

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

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

Groupe	Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m²)	Dose et fréquence (1)	
		Nourrissons de 1 à moins de 6 mois	Nourrissons de 6 à 23 mois, enfants et adolescents pesant moins de 50 kg
Fonction rénale normale	≥ 80	7 à 21 mg/kg (0,07 à 0,21 mL/kg) deux fois par jour	10 à 30 mg/kg (0,10 à 0,30 mL/kg) deux fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 mL/kg) deux fois par jour	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 mL/kg) deux fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	3,5 à 10,5 mg/kg (0,035 à 0,105 mL/kg) deux fois par jour	5 à 15 mg/kg (0,05 à 0,15 mL/kg) deux fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 mL/kg) deux fois par jour	5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 mL/kg) deux fois par jour
Patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal sous dialyse	--	7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 mL/kg) une fois par jour (2) (4)	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 mL/kg) une fois par jour (3) (5)

(1) Keppra, solution buvable 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 pour les patients ne pouvant pas avaler de comprimé.
(2) Une dose de charge de 10,5 mg/kg (0,105 mL/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.
(3) Une dose de charge de 15 mg/kg (0,15 mL/kg) est recommandée le premier jour de traitement par lévétiracétam.
(4) Après dialyse, une dose supplémentaire de 3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 mL/kg) est recommandée.
(5) Après dialyse, une dose supplémentaire de 5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 mL/kg) est recommandée.

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

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

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

En monothérapie

La sécurité et l'efficacité de Keppra chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans n'ont pas été établies en monothérapie.
Pas de donnée disponible.

Adolescents (16 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus, ayant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire et présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée
Se référer à la rubrique ci-dessus concernant *l'adulte (≥ 18 ans) et l'adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus*.

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

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

Pour les enfants de 6 ans et plus, Keppra solution orale doit être utilisée pour des doses de moins de 250 mg, quand la dose recommandée en

prenant plusieurs comprimés n'est pas multiple de 250 mg et pour les patients incapables d'avaler des comprimés.

La dose efficace la plus faible doit être utilisée pour toutes les indications. La dose initiale pour un enfant ou un adolescent de 25 kg doit être de 250 mg deux fois par jour avec une dose maximale de 750 mg deux fois par jour.

La posologie chez l'enfant de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte pour toutes les indications.
Se référer à la rubrique ci-dessus concernant *l'adulte (≥ 18 ans) et l'adolescent (12 à 17 ans) pesant 50 kg ou plus* pour toutes les indications.

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

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

Mode d'administration
Les comprimés pelliculés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Après administration orale, le goût amer du lévétiracétam peut être perçu. La posologie quotidienne sera administrée en deux prises égales.

4.2 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou aux autres dérivés de la pyrrolidone, ou à l'un des excipients listés en rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

Numération de la formule sanguine
De rares cas d'altération de la numération de la formule sanguine (neutropénie, agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie et pancytopénie) ont été décrits en association avec l'administration de lévétiracétam, généralement en début du traitement. Une numération de la formule sanguine complète est conseillée chez les patients souffrant de faiblesse importante, de fièvre, d'infections récurrentes ou de troubles de la coagulation (voir rubrique 4.8).

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

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

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

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

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

Population pédiatrique
La forme comprimé n'est pas adaptée aux nourrissons et aux enfants de moins de 6 ans.

Les données disponibles chez l'enfant ne suggèrent pas d'effet sur la croissance et la puberté. Toutefois, des effets à long terme chez l'enfant sur l'apprentissage, le développement intellectuel, la croissance, les fonctions endocrines, la puberté et la capacité à avoir des enfants demeurent inconnus.

Teneur en sodium

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

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

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

Comme chez l'adulte, il n'a pas été mis en évidence d'interaction médicamenteuse cliniquement significative chez des enfants recevant jusqu'à 60 mg/kg/jour de lévétiracétam.
Une évaluation rétrospective des interactions pharmacocinétiques chez des enfants et adolescents épileptiques (de 4 à 17 ans) a confirmé que le traitement en association par le lévétiracétam administré par voie orale n'influence pas les concentrations sériques à l'état d'équilibre de la carbamazépine et du valproate administrés de façon concomitante. Toutefois, des données suggèrent une augmentation de la clairance du lévétiracétam de 20 % chez les enfants prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

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

Méthotrexate
Il a été rapporté que l'administration concomitante de lévétiracétam et de méthotrexate diminuait la clairance du méthotrexate, entraînant une augmentation/prolongation de la concentration sanguine en méthotrexate jusqu'à des niveaux potentiellement toxiques. Les taux plasmatiques de méthotrexate et lévétiracétam doivent être surveillés attentivement chez les patients traités de façon concomitante par les deux médicaments.

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

Laxatifs
Des cas isolés de diminution de l'efficacité du lévétiracétam ont été rapportés lorsque le laxatif osmotique macrogol a été administré de façon concomitante à la prise orale de lévétiracétam. C'est pourquoi le macrogol ne doit pas être pris par voie orale pendant 1 heure avant et 1 heure après la prise de lévétiracétam.

Nourriture et alcool
L'importance de l'absorption du lévétiracétam n'a pas été modifiée par la consommation d'aliments, mais le taux d'absorption a été légèrement réduit.
Aucune donnée n'est disponible quant à l'interaction du lévétiracétam et de l'alcool.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer
Un avis médical spécialisé doit être donné aux femmes en âge de procréer. Le traitement par lévétiracétam doit être réévalué lorsqu'une femme envisage une grossesse. Comme avec tous les médicaments antiépileptiques, l'arrêt brutal du lévétiracétam doit être évité car cela peut entraîner des crises d'épilepsie dont les conséquences pour la femme et l'enfant à naître peuvent être graves. La monothérapie doit être privilégiée dans la mesure du possible, car le traitement par plusieurs médicaments antiépileptiques pourrait être associé à un risque plus élevé de malformations congénitales par rapport à une monothérapie en fonction des antiépileptiques associés.

Grossesse
Un grand nombre de données post-commercialisation concernant les femmes enceintes exposées au lévétiracétam en monothérapie (plus de 1800, dont plus de 1500 expositions au cours du 1er trimestre) ne suggère pas d'augmentation du risque de malformations congénitales majeures. Des données limitées sur le neurodéveloppement des enfants exposés au lévétiracétam en monothérapie in utero sont disponibles. Les données issues de deux études observationnelles basées sur des registres de population, menée principalement sur le même ensemble de données provenant de pays nordiques et incluant plus de 1000 enfants nés de femmes épileptiques ayant été exposées in utero au lévétiracétam en monothérapie, ne suggèrent pas un risque accru de troubles du spectre autistique ou de handicaps intellectuels comparativement aux enfants nés de femmes épileptiques non exposées à un médicament antiépileptique in utero. La durée moyenne de suivi des enfants dans le groupe lévétiracétam est plus courte que pour le groupe des enfants non exposés à un médicament antiépileptique (par ex. 4,4 ans vs 6,8 ans dans l'une des études). Si après une évaluation attentive le traitement est considéré comme cliniquement nécessaire, le lévétiracétam peut être utilisé au cours de la grossesse. Dans ce cas, la dose efficace la plus faible est recommandée.
Des changements physiologiques pendant la grossesse peuvent affecter la concentration en lévétiracétam. Une diminution des concentrations plasmatiques en lévétiracétam a été observée pendant la grossesse. Cette diminution est plus prononcée pendant le troisième trimestre (jusqu'à 60 % de la concentration de base avant grossesse). Une prise en charge clinique appropriée des femmes enceintes traitées par le lévétiracétam devra être assurée.

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

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

Liste tabulée des effets indésirables

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

MedDRA SOC	Catégories de fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Infections et infestations	Rhinopharyngite			Infection	
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytopénie, leucopénie	Pancytopénie, neutropénie, agranulocytose	
Affections du système immunitaire				Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)(1), hypersensibilité (y compris angiœdème et anaphylaxie)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Perte de poids, prise de poids	Hyponatrémie	
Affections psychiatriques		Dépression, hostilité/agressivité, anxiété, insomnie, nervosité/irritabilité	Tentative de suicide, idée suicidaire, trouble psychotique, trouble du comportement, hallucination, colère, état confusionnel, attaque de panique, labilité émotionnelle/sautes d'humeur, agitation	Suicide, trouble de la personnalité, trouble de la pensée, idées délirantes	Trouble obsessionnel compulsif(2)
Affections du système nerveux	Somnolence, céphalée	Convulsion, trouble de l'équilibre, sensation vertigineuse, léthargie, tremblement	Amnésie, trouble de la mémoire, trouble de la coordination /ataxie, paresthésie, trouble de l'attention	Choréoathétose, dyskinésie, hyperkinésie, trouble de la marche, encéphalopathie, aggravation des crises convulsives, syndrome malin des neuroleptiques(3)	
Affections oculaires			Diplopie, vision trouble		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertige			
Affections cardiaques				Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux			
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, vomissement, nausée		Pancréatite	
Affections hépatobiliaires			Anomalies des tests de la fonction hépatique	Insuffisance hépatique, hépatite	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée	Alopécie, eczéma, prurit,	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe	

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			Faiblesse musculaire, myalgie	Rhabdomyolyse et élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK)(3)	
Affections du rein et des voies urinaires				Insuffisance rénale aiguë	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie/ fatigue			
Lésions, intoxications et complications d'interventions			Blessure		

(1) Voir la rubrique Description d'effets indésirables sélectionnés.
(2) De très rares cas de développement de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ont été observés chez des patients présentant des antécédents sous-jacents de TOC ou d'affections psychiatriques dans le cadre de la surveillance post-commercialisation.
(3) La prévalence est significativement plus élevée chez les patients japonais par rapport aux patients non japonais.

Description d'effets indésirables sélectionnés

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

Le risque d'anorexie est plus important lorsque le lévétiracétam est co-administré avec du topiramate.
Dans plusieurs cas d'alopécie, une régression a été observée à l'arrêt du lévétiracétam.
Une aplasie médullaire a été identifiée dans quelques cas de pancytopénie.

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

Population pédiatrique

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

De plus, 101 nourrissons de moins de 12 mois ont été exposés dans une étude de sécurité post-autorisation. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié pour les nourrissons épileptiques âgés de moins de 12 mois traités par lévétiracétam.

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

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

Conduite à tenir en cas de surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptique, autres antiépileptiques, Code ATC : N03AX14.
Le principe actif, le lévétiracétam, est un dérivé de la pyrrolidone (le S-énantiomère de l'acétamide α-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidine), chimiquement non apparenté aux substances actives anticomitiales existantes.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du lévétiracétam n'est pas complètement élucidé. Des essais *in vitro* et *in vivo* suggèrent que le lévétiracétam ne modifie pas les caractéristiques cellulaires de base ni la neurotransmission normale.
Des études *in vitro* montrent que le lévétiracétam agit sur les concentrations calciques intra-neuronales en inhibant partiellement les canaux calciques de type-N et en réduisant la libération du calcium des réserves intra-neuronales. De plus, le lévétiracétam inverse partiellement l'effet inhibiteur du zinc et des béta-carbolines sur les canaux GABAergiques et GLYCINergiques. Par ailleurs, des études *in vitro* ont montré que le lévétiracétam se lie à un site spécifique du tissu cérébral des rongeurs. Ce site de liaison est la protéine 2A de la vésicule synaptique qui semble être impliquée dans la fusion vésiculaire et l'excrétion cellulaire des neurotransmetteurs. Le lévétiracétam et ses analogues montrent un degré d'affinité pour la protéine 2A de la vésicule synaptique en corrélation avec la puissance de protection contre les crises dans le modèle d'épilepsie des souris audiogènes. Cette découverte suggère que l'interaction entre le lévétiracétam et la protéine 2A de la vésicule synaptique semble contribuer au mécanisme d'action antiépileptique du médicament.

Effets pharmacodynamiques

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

Efficacité et sécurité clinique

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

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

Population pédiatrique

Chez les enfants (de 4 à 16 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie lors d'une étude en double aveugle contrôlée versus placebo incluant 198 patients sur 14 semaines de traitement. Dans cette étude, les patients recevaient du lévétiracétam à dose fixe soit 60 mg/kg/jour (répartis en 2 prises).
44,6 % des patients traités par lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont présenté une réduction de 50 % ou plus par rapport à la valeur de base de la fréquence des crises partielles par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 11,4 % des patients étaient libres de crise depuis au moins 6 mois et 7,2 % des patients depuis au moins un an.

Chez les jeunes enfants (de 1 mois à moins de 4 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, incluant 116 patients avec une durée de traitement de 5 jours. Au cours de cette étude, les patients ont reçu une dose quotidienne de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ou 50 mg/kg de solution buvable, en suivant le plan de titration indiqué pour leur âge. Dans cette étude, une dose de 20 mg/kg/jour allant jusqu'à 40 mg/kg/jour a été utilisée pour les nourrissons d'un mois à moins de six mois et une dose de 25 mg/kg/jour allant jusqu'à 50 mg/kg/jour a été utilisée pour les nourrissons et les enfants de 6 mois à moins de 4 ans. La dose quotidienne totale a été administrée en deux prises par jour.
Le critère principal d'efficacité a été le taux de patients répondeurs (pourcentage de patients présentant une réduction de la fréquence quotidienne moyenne des crises partielles supérieure ou égale à 50 %, par rapport à la période de référence) évalué par une lecture centralisée en aveugle sur une vidéo-EEG de 48 heures. L'analyse de l'efficacité a porté sur 109 patients ayant eu au moins une vidéo-EEG de 24 heures pendant la période de référence et pendant la période d'évaluation. 43,6 % des patients traités par le lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont été considérés comme répondeurs. Les résultats sont concordants dans tous les groupes d'âge. Lors de la poursuite du traitement à long terme, 8,6 % des patients étaient libres de crise pendant au moins 6 mois et 7,8 % pendant au moins 1 an.
35 nourrissons âgés de moins de 1 an présentant des crises partielles ont été exposés dans les études cliniques contrôlées versus placebo, dont seulement 13 étaient âgés de moins de 6 mois.

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

L'efficacité du lévétiracétam en monothérapie a été établie au cours d'un essai comparatif de non infériorité en double aveugle, groupes parallèles, versus carbamazépine à libération prolongée (LP) chez 576 patients de 16 ans et plus présentant une épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée. Les patients devaient avoir des crises partielles non provoquées ou seulement des crises généralisées tonico-cloniques. Les patients étaient randomisés pour recevoir carbamazépine LP 400-1200 mg/jour ou lévétiracétam 1000-3000 mg/jour. La durée du traitement pouvait aller jusqu'à 121 semaines en fonction de la réponse thérapeutique.
73,0 % des patients sous lévétiracétam et 72,8 % des patients traités par carbamazépine LP ont été libres de crise pendant 6 mois ; la différence absolue ajustée entre les traitements était de 0,2 % (IC 95 % : -7,8 8,2). Plus de la moitié des sujets sont restés libres de crise pendant 12 mois (56,6 % et 58,5 % des patients sous lévétiracétam et sous carbamazépine LP respectivement).

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

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

L'efficacité du lévétiracétam a été établie lors d'une étude en double aveugle contrôlée versus placebo sur 16 semaines chez des patients de 12 ans et plus souffrant d'épilepsie généralisée idiopathique et présentant des crises myocloniques dans différents syndromes épileptiques. La majorité des patients avaient une épilepsie myoclonique juvénile.
Dans cette étude, le lévétiracétam était administré à la posologie de 3000 mg/jour répartis en deux prises.
58,3 % des patients traités par lévétiracétam et 23,3 % des patients sous placebo ont présenté au moins une réduction de 50 % du nombre de jours avec crises myocloniques par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 28,6 % des patients étaient libres de crises myocloniques pendant au moins 6 mois et 21,0 % étaient libres de crises myocloniques pendant au moins un an.

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

L'efficacité du lévétiracétam a été démontrée dans une étude en double aveugle contrôlée versus placebo sur 24 semaines incluant des adultes, des adolescents et un nombre limité d'enfants souffrant d'épilepsie généralisée idiopathique avec crises généralisées tonico-cloniques primaires (GTCP) dans différents syndromes épileptiques (épilepsie myoclonique juvénile, épilepsie-absences de l'adolescent, épilepsie-absences de l'enfant, épilepsie avec crises Grand-mal du réveil). Dans cette étude, la dose de lévétiracétam était de 3000 mg par jour pour l'adulte et l'adolescent et de 60 mg/kg/jour chez l'enfant répartis en 2 prises.
72,2 % des patients traités par lévétiracétam et 45,2 % des patients sous placebo avaient une diminution de la fréquence des crises GTCP de 50 % ou plus par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 47,4 % des patients étaient libres de crises tonico-cloniques pendant au moins 6 mois et 31,5 % pendant au moins un an.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

Adultes et adolescents

Absorption

Le lévétiracétam est rapidement absorbé après administration orale. La biodisponibilité orale absolue est proche de 100 %.
Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont atteintes 1,3 heure après la prise. L'état d'équilibre est obtenu après 2 jours d'un schéma d'administration biquotidienne.
Les concentrations maximales (C_{max}) sont généralement égales à 31 et 43 µg/mL après respectivement une dose unique de 1000 mg et une dose répétée de 1000 mg deux fois par jour.
L'ampleur de l'absorption est indépendante de la dose et n'est pas modifiée par les aliments.

Distribution

Aucune donnée concernant la distribution tissulaire n'est disponible chez l'homme.
Ni le lévétiracétam ni son métabolite principal, ne se lient de façon significative aux protéines plasmatiques (< 10 %).
Le volume de distribution du lévétiracétam est d'environ 0,5 à 0,7 L/kg, une valeur proche de celui de l'eau échangeable.

Biotransformation

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

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

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

In vitro, le lévétiracétam et son métabolite principal n'ont pas montré d'inhibition des activités des isoformes du cytochrome P450 hépatique (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 1A2) de l'enzyme glucuronyl transférase (UGT1A1 et UGT1A6) et de l'hydroxylase époxyde. En outre, *in vitro* le lévétiracétam n'affecte pas la glucuronidation de l'acide valproïque.
Sur les hépatocytes humains en culture, le lévétiracétam a peu ou pas d'effet sur le CYP1A2, SULTIE1 ou UGTIA1. Le lévétiracétam a causé une légère induction du CYP2B6 et du CYP3A4. Les données *in vitro* et les données d'interaction *in vivo* sur les contraceptifs oraux, la digoxine et la warfarine montrent qu'aucune induction enzymatique significative n'est attendue *in vivo*. En conséquence, une éventuelle interaction de Keppra avec d'autres molécules ou *vice versa* est peu probable.

Elimination

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

La principale voie d'élimination est urinaire, représentant environ 95 % de la dose (avec environ 93 % de la dose éliminée en 48 heures).
L'élimination par voie fécale ne représente que 0,3 % de la dose.
L'élimination urinaire cumulative du lévétiracétam et de son métabolite principal représente respectivement 66 % et 24 % de la dose au cours des 48 premières heures.
La clairance rénale du lévétiracétam et de l'ucb L057 est respectivement de 0,6 et 4,2 mL/min/kg, ce qui indique que le lévétiracétam est éliminé par filtration glomérulaire suivie d'une réabsorption tubulaire, et que le métabolite principal est également éliminé par sécrétion tubulaire active en sus d'une filtration glomérulaire. L'élimination du lévétiracétam est corrélée à la clairance de la créatinine.

Sujet âgé

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

Insuffisance rénale

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

Chez les sujets anuriques adultes ayant une insuffisance rénale au stade terminal, la demi-vie a été d'environ 25 heures entre les séances de dialyse et de 3,1 heures lors des séances de dialyse.
L'élimination fractionnelle du lévétiracétam a été de 51 % au cours d'une séance classique de dialyse de 4 heures.

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

Enfant (4 à 12 ans)

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

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

Nourrisson et enfant (de 1 mois à 4 ans)

Après administration unique d'une dose (20 mg/kg) de solution buvable à 100 mg/mL à des enfants épileptiques (âgés de 1 mois à 4 ans), le

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données pré-cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études classiques de tolérance pharmacologique, de génotoxicité ou du potentiel de carcinogénicité.
Les effets indésirables pouvant avoir une pertinence en clinique, bien que n'ayant pas été observés dans les études cliniques mais rapportés chez le rat, et dans une moindre proportion chez la souris, à des niveaux d'exposition identiques à ceux utilisés chez l'homme, étaient des modifications hépatiques indiquant une réponse d'adaptation comme augmentation du poids, hypertrophie centrolobulaire, infiltration adipeuse et élévation des enzymes hépatiques dans le plasma.

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

Deux études du développement fœto-embryonnaire (DFE) ont été réalisées chez le rat à 400, 1200 et 3600 mg/kg/jour. À 3600 mg/kg/jour, dans une seule des études de DFE, une légère diminution du poids fœtal associée à une augmentation marginale des variations/anomalies mineures du squelette ont été observées. Il n'y a eu aucun effet sur la mortalité embryonnaire et aucune augmentation de l'incidence des malformations. Le NOAEL (niveau sans effet indésirable observé) était de 3600 mg/kg/jour pour les rates gravides (12 x la MRHD évaluée en fonction de la surface corporelle en mg/m^2) et de 1200 mg/kg/jour pour les fœtus.
Quatre études du développement embryo-fœtal ont été réalisées chez le lapin, couvrant les doses de 200, 600, 800, 1200 et 1800 mg/kg/jour. Le niveau de dose de 1800 mg/kg/jour a induit une toxicité maternelle marquée et une diminution du poids fœtal, associées à une augmentation des anomalies cardio-vasculaires/squelettiques chez les fœtus. Le NOAEL était < 200 mg/kg/jour pour les mères et de 200 mg/kg/jour pour les fœtus (égal à la MRHD évaluée en mg/m^2).
Une étude du développement périnatal et postnatal a été réalisée chez le rat avec des doses de lévétiracétam de 70, 350 et 1800 mg/kg/jour. Le NOAEL était ≥ 1800 mg/kg/jour pour les femelles F0 et pour la survie, la croissance et le développement de la descendance F1 jusqu'au sevrage (6 x la MRHD évaluée en mg/m^2).

Des études réalisées sur des rats et des chiens nouveau-nés et juvéniles ont démontré l'absence d'effets indésirables sur les paramètres standards d'évaluation du développement ou de la maturation à des doses allant jusqu'à 1800 mg/kg/jour (6 à 17 fois la MRHD évaluée en mg/m^2).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé *:*
Croscarmellose sodique
Macrogol 6000
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage :
Alcool polyvinyl en partie hydrolysé
Dioxyde de titane (E 171)
Macrogol 3350
Talc.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Blisters PVC/Alu contenus dans des étuis en carton de 10, 20, 30, 50, 60, 100 comprimés pelliculés et dans des multi-packs contenant 200 (2 boîtes de 100) comprimés pelliculés.

Plaquette thermoformée prédécoupée PVC/Alu pour délivrance à l'unité contenue dans des étuis en carton de 100 x 1 comprimé pelliculé.

Tous les conditionnements ne seront pas commercialisés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche, 60
B-1070 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/00/146/020
EU/1/00/146/021
EU/1/00/146/022
EU/1/00/146/023
EU/1/00/146/024
EU/1/00/146/025
EU/1/00/146/026
EU/1/00/146/037

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

Date de première autorisation : 29 septembre 2000
Date de dernier renouvellement : 20 août 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.