

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION

Solution orale de lévétiracétam
Solution, 100 mg / mL, orale

Norme du fabricant

Antiépileptique

Mint Pharmaceuticals Inc.
6575 Davand Drive
Mississauga, Ontario, L5T 2M3

Date d'approbation initiale :
17 JUIN 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 252284

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Aucune au moment de l'autorisation la plus récente.

TABLEAU DES MATIÈRES

Certaines sections ou sous-sections qui ne sont pas applicables au moment de l'autorisation ou de la préparation de la dernière monographie autorisée ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	4
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	11
7.1 Populations particulières	18
7.1.1 Femmes enceintes	18
7.1.2 Allaitement.....	19
7.1.3 Enfants	19
7.1.4 Personnes âgées.....	20
8 EFFETS INDÉSIRABLES	20
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	20
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	20
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	23
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	26
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	26
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	26
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	28
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	28
9.3 Interactions médicament-comportement.....	28
9.4 Interactions médicament-médicament	28
9.5 Interactions médicament-aliment	31

9.6	Interactions médicament-plante médicinale	31
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	31
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	32
10.1	Mode d'action.....	32
10.3	Pharmacocinétique	32
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	36
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	37
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	38
14	ESSAIS CLINIQUES	38
14.1	Essais cliniques par indication	38
	Crises épileptiques partielles (adultes et enfants de 1 mois à 16 ans)	38
	Crises myocloniques (adultes et adolescents)	45
	Crises tonico-cloniques généralisées primaires (adultes et adolescents).....	45
14.2	Études comparatives de biodisponibilité	46
15	MICROBIOLOGIE	47
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	47
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	49
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	50

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION (solution orale de lévétiracétam) est indiquée comme :

- traitement adjuvant chez les patients épileptiques dont les crises ne sont pas contrôlées de manière satisfaisante par les traitements classiques.

1.1 Enfants

MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION est indiquée 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.

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

MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, 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

MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION est offert sous forme de solution orale.

4.2 Posologie 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

Solution orale

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.

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 MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION 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 pesant au moins 50 kg, elle peut être calculée à l'aide de la formule suivante :

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

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

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

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 ²)	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 ^{(1) (2)}	-	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 m².

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.

MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION est la forme pharmaceutique à privilégier plutôt que le comprimé chez les nourrissons et les enfants de moins de 6 ans ou dont le poids est inférieur à 25 kg (voir le Tableau 3) et chez les patients qui ne peuvent avaler de comprimés.

Calcul de la dose de solution orale en fonction du poids corporel chez les enfants

La formule suivante doit être utilisée afin de déterminer la dose quotidienne appropriée de solution orale chez les enfants :

$$\text{Dose quotidienne totale (mL/jour)} = \frac{\text{Dose quotidienne ((mg/kg)/jour) x poids du patient}}{100 \text{ mg/mL}}$$

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

Solution orale

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.

Dans le cas des nourrissons, le traitement doit être amorcé avec MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION, à raison de 100 mg/mL. Afin d'assurer l'exactitude de la posologie pour ce groupe d'âge, il convient d'administrer la solution orale à l'aide d'une seringue de dosage de 1 mL.

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

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

Solution orale

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.

Afin d'assurer l'exactitude de la posologie, il convient d'administrer la solution orale à l'aide d'une seringue de dosage selon l'âge du patient.

- Dans le cas de nourrissons âgés de 6 mois à moins de 4 ans, administrez la solution orale à l'aide d'une seringue de dosage de 3 mL.
- Dans le cas d'enfants âgés de 4 ans et plus, d'adolescents et d'adultes, administrez la solution orale à l'aide d'une seringue de dosage de 10 mL.

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 ¹	60 mg 2 fois par jour	180 mg 2 fois par jour
10 kg ¹	100 mg 2 fois par jour	300 mg 2 fois par jour
15 kg ¹	150 mg 2 fois par jour	450 mg 2 fois par jour
20 kg ¹	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 ²	500 mg 2 fois par jour	1 500 mg 2 fois par jour

¹ Dans le cas d'enfants pesant 25 kg ou moins, il serait préférable d'amorcer le traitement avec MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION, à raison de 100 mg/mL.

² Chez les enfants et les adolescents pesant au moins 50 kg, la posologie est la même que chez les adultes.

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 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) :

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

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

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

$k_s = 0,7$ 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/1,73 m ²)	Posologie et fréquence d'administration ⁽¹⁾	
		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	Solution orale 7 à 21 mg/kg (0,07 à 0,21 mL/kg) deux fois par jour	Solution orale 10 à 30 mg/kg (0,10 à 0,30 mL/kg) deux fois par jour
Insuffisance rénale légère	50 à 79	Solution orale 7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 mL/kg) deux fois par jour	Solution orale 10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 mL/kg) deux fois par jour

Groupe	Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m ²)	Posologie et fréquence d'administration ⁽¹⁾	
		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
Insuffisance rénale modérée	30 à 49	<u>Solution orale</u> 3,5 à 10,5 mg/kg (0,035 à 0,105 mL/kg) deux fois par jour	<u>Solution orale</u> 5 à 15 mg/kg (0,05 à 0,15 mL/kg) deux fois par jour
Insuffisance rénale grave	< 30	<u>Solution orale</u> 3,5 à 7 mg/kg (0,035 à 0,07 mL/kg) deux fois par jour	<u>Solution orale</u> 5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 mL/kg) deux fois par jour
Insuffisance rénale terminale et dialyse	-	<u>Solution orale</u> 7 à 14 mg/kg (0,07 à 0,14 mL/kg) une fois par jour (2) (4)	<u>Solution orale</u> 10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 mL/kg) une fois par jour ^{(3) (5)}

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

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.

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

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

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

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

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. MINT-LEVETIRACETAM n'est pas disponible sous forme de dosage intraveineux.

4.4 Administration

Le traitement au moyen du lévétiracétam peut être amorcé par solution orale.

Solution orale

Chez les enfants, la dose est établie en fonction du poids corporel (mg par kg) et, afin d'assurer l'exactitude de la posologie, elle doit être administrée à l'aide d'une seringue de dosage appropriée (et non pas à l'aide d'une cuillère à thé ou d'une cuillère à soupe pour usage domestique).

- Chez les nourrissons de moins de 6 mois, il convient d'administrer le médicament à l'aide d'une seringue de dosage de 1 mL.
- Chez les patients âgés de 6 mois à moins de 4 ans, le médicament doit être administré à l'aide d'une seringue de dosage de 3 mL.

- Enfin, chez tous les patients âgés de 4 ans et plus, ayez recours à une seringue de dosage de 10 mL.

La posologie quotidienne doit être administrée à raison de deux doses également fractionnées.

MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION peut être diluée (p. ex., dans un verre d'eau ou le biberon d'un bébé) et prise avec ou sans aliments.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose et qu'il s'en aperçoit dans les quelques heures qui suivent, on doit lui indiquer de prendre MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION dès qu'il constate son oubli. S'il est presque temps de sa prochaine dose, on doit lui indiquer de ne pas prendre la dose oubliée, mais de prendre la dose suivante à l'heure prévue. Les patients ne doivent pas prendre deux doses à la fois.

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, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 5 : Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement.

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Solution à 100 mg/mL	Glycyrrhizinate d'ammonium; Acide citrique monohydraté; Glycérol; Arôme de raisin (contient du propylène glycol); Maltitol; Parahydroxy benzoate de méthyle; Acésulfame de potassium; Parahydroxy benzoate de propyle; Eau purifiée; Citrate de sodium dihydraté.

- MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION est offerte dans un flacon de verre brun de 300 mL muni d'un bouchon à vis à l'épreuve des enfants.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles aux dérivés de la pyrrolidine. Les réactions ont inclus l'anaphylaxie et l'oedème de Quincke (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

Cancérogenèse et mutagenèse

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 MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION 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 lévétiracétam (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 lévétiracétam 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 lévétiracétam à 5 000 mg (dose supratherapeutique).

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. MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION doit être utilisée 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 et tolérance

Comme c'est le cas pour tous les antiépileptiques, l'administration de MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION 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.

Anomalies hématologiques

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 le lévétiracétam 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 signalés après la commercialisation du médicament](#)).

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 (≤ 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 (≥ 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 le lévétiracétam. 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 oedème de Quincke

Le lévétiracétam peut causer une réaction anaphylactique ou un oedème 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'oedème 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

MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION peut causer des anomalies comportementales ainsi que des symptômes psychotiques. Les patients traités avec MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION 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 métaanalyse (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 (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](#)). MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION 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

Possible diminution du taux sanguin du lévétiracétam pendant la grossesse : Comme celles d'autres anticonvulsivants, les concentrations de lévétiracétam peuvent être altérées par les changements physiologiques que provoque la grossesse. On a signalé une baisse des concentrations de lévétiracétam chez certaines femmes enceintes, laquelle est plus marquée durant le troisième trimestre (où la concentration du médicament n'atteint pas plus de 60 % du taux mesuré avant la grossesse). On recommande de surveiller étroitement la réponse clinique chez les femmes enceintes traitées 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. MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION 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 MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION 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. MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION 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 (< 18 ans)

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 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 du médicament

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 du médicament observés au cours des essais cliniques

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

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 6 pour connaître la fréquence de chacun des effets indésirables dans chaque catégorie.

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

Tableau 6 : 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)
Somnolence et fatigue		
Somnolence	15 %	10 %
Fatigue	14 %	10 %
Symptômes comportementaux/psychologiques		
Non psychotiques ⁽¹⁾	14 %	6 %
Psychotiques ⁽²⁾	1 %	0 %
Troubles de coordination motrice		
Troubles de coordination motrice ⁽³⁾	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 7 : Fréquence (%) des effets indésirables pendant le traitement au cours des études comparatives avec placebo portant sur le lévétiracétam 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)
Corps entier		
Asthénie	14 %	10 %
Infections	13 %	7 %
Appareil digestif		
Troubles dentaires	2 %	1 %
Système sanguin et lymphatique		
Ecchymoses	2 %	1 %
Système nerveux		

Effet indésirable	Lévétiracétam (N = 769)	Placebo (N = 439)
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 %
Appareil respiratoire		
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 8.

Tableau 8 : 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 du médicament 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 concordaient 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 9 présente les effets indésirables le plus fréquemment observés chez les enfants et les adolescents âgés de 4 à 16 ans.

Tableau 9 : Effets indésirables* qui se sont manifestés chez ≥ 2 % des patients lors des études regroupées contrôlées par placebo portant sur le traitement adjuvant et menées 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 %

Effet indésirable	Lévétiracétam (N = 165)	Placebo (N = 131)
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 %

Effet indésirable	Lévétiracétam (N = 165)	Placebo (N = 131)
Sédation	2 %	1 %

* Effets indésirables qui se sont manifestés chez ≥ 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 10 : Effets indésirables* qui se sont manifestés chez ≥ 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 ≥ 5 % des patients du groupe lévétiracétam et qui étaient numériquement plus fréquents que chez les patients du groupe placebo.

8.3 Autres effets indésirables du médicament 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 : hématologie, 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, Anomalies hématologiques](#)).

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, Généralités, Système cardiovasculaire](#)).

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

Après la commercialisation, les effets sur le système nerveux et les troubles psychiatriques ont été les effets indésirables les plus fréquents. Outre les effets indésirables signalés lors des études cliniques et susmentionnés, les effets suivants ont été signalés après l'homologation. 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, pancytopénie (s'accompagnant de dépression médullaire dans certains cas) et thrombocytopénie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Anomalies hématologiques](#)).

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

Troubles du foie/des voies biliaires/du pancréas : 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 observée chez les patients japonais pourrait indiquer un risque plus élevé chez ceux-ci.

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

Troubles psychiatriques : 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 foetale 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 [pI6.2] pour le p-nitrophénol) et de l'époxyde-hydroxylase. En outre, le lévétiracétam n'influe pas sur la glucoronidation *in vitro* de l'acide valproïque. Dans des cultures d'hépatocytes humains, le lévétiracétam n'a pas causé d'induction enzymatique.

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

Ainsi, les données *in vitro*, couplées aux caractéristiques pharmacocinétiques du médicament,

indiquent que 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 du 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 11 : 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 'a observé aucune interaction significative sur le plan clinique.	
Contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel	Étude de pharmacocinétique	On n'a observé aucune interaction pharmacocinétique 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.	Étant donné que l'étude sur les interactions 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	

Dénomination commune	Source de preuves	Effet	Répercussions cliniques
		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 modifié par le lévétiracétam.	
Probénécide (inhibiteur de la sécrétion tubulaire rénale)	Étude de pharmacocinétique	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). La C _{eqmax} 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. L'effet du lévétiracétam	

Dénomination commune	Source de preuves	Effet	Répercussions cliniques
		sur les paramètres pharmacocinétiques du probénécide n'a pas été évalué.	

Légende : C = étude de cas; EC = étude clinique; T = étude théorique

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.

Laxatif

Des rapports indiquent une diminution de l'efficacité du lévétiracétam lorsque le laxatif osmotique Macrogol (polyéthylèneglycol) a été administré de façon concomitante à la prise orale de lévétiracétam. C'est pourquoi Macrogol ne doit pas être administré par voie orale pendant 1 heure avant et 1 heure après la prise de MINT-LEVETIRACETAM.

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 entre ces produits

médicinaux 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-herbe médicinale

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

9.7 Effets du médicament sur les constantes biologiques

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

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le lévétiracétam est un médicament de la classe des pyrrolidones 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 mcg/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 ± 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 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#); et [Modifications posologiques chez les adultes qui présentent une atteinte de la fonction rénale](#)).

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie :

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.

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 $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (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 $< 30 \text{ mL/min}$), 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, Renal](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Il convient de conserver la solution à une température variant entre 15 et 30 °C, dans le contenant d'origine, à l'abri de la lumière, et en position verticale. Jetez toute portion inutilisée de la solution sept mois après l'ouverture du flacon. Rapportez vos flacons inutilisés à votre pharmacien pour qu'il puisse en disposer convenablement. Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

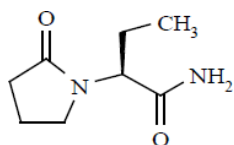
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Lévétiracétam

Nom chimique : (-)-(S)- α -éthyl-2-oxo-1-pyrrolidineacétamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_8H_{14}N_2O_2$ (170,21)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description physique : Poudre blanche ou blanc cassé.

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

pKa et pH : Le pKa du lévétiracétam ne peut être déterminé en raison de l'absence de groupes ionisables. Le pH de la solution orale est de 6,5.

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Données démographiques et modalités des essais

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

Adultes

Données démographiques et modalités des essais

Tableau 12 : Résumé des données démographiques de patients ayant pris part à des études cliniques sur les crises épileptiques partielles survenant chez des adultes épileptiques

No 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

No de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n)	Âge moyen, années (± É.-T.)	Sexe
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 13.

Tableau 13 : Réduction médiane en pourcentage, par rapport aux valeurs de départ, de la fréquence hebdomadaire des crises partielles dans l'étude N132

	Antiépileptiques + placebo	Antiépileptiques + lévétiracétam à 1 000 mg/jour	Antiépileptiques + lévétiracétam à 3 000 mg/jour
N	95	97	101
Valeur médiane de la fréquence initiale des crises	1,77	2,53	2,08
Réduction en pourcentage de la fréquence des crises partielles vs valeurs de départ	6,9 %	36,9 %	38,1 %

* $p < 0,001$ vs placebo

Étude N051

Cette étude croisée et 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 14.

Tableau 14 : Réduction médiane en pourcentage, par rapport aux valeurs de départ, de la

fréquence hebdomadaire des crises partielles dans la partie A de l'étude N051

	Antiépileptiques + placebo	Antiépileptiques + lévétiracétam à 1 000 mg/jour	Antiépileptiques + lévétiracétam à 2 000 mg/jour
N	111	106	105
Valeur médiane de la fréquence initiale des crises	2,46	2,82	2,59
Réduction en pourcentage de la fréquence des crises partielles vs valeurs de départ	1,1 %	20,7 %	24,4 %

* $p < 0,001$ vs placebo

Étude N138

Cette étude 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 15.

Tableau 15 : Réduction médiane en pourcentage, par rapport aux valeurs de départ, de la fréquence hebdomadaire des crises partielles dans l'étude N138

	Antiépileptiques + placebo	Antiépileptiques + lévétiracétam à 3 000 mg/jour
N	104	180
Valeur médiane de la fréquence initiale des crises	1,78	1,67
Réduction en pourcentage de la fréquence des crises partielles vs valeurs de départ	7,3 %	36,8 %

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 16 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 16 : 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 1 000 mg/jour	Antiépileptiques + lévétiracétam à 2 000 mg/jour	Antiépileptiques + lévétiracétam à 3 000 mg/jour
Étude N132				
N	95	97	-	101
≥ 50 %	7 %	36 %	-	40 %
Absence de crises (100 %)	0 %	3 %	-	6 %
Étude N051				
N	111	106	105	-
≥ 50 %	6 %	21 %	34 %	-
Absence de crises (100 %)	1 %	2 %	3 %	-
Étude N138				
N	104	-	-	180
≥ 50 %	14 %	-	-	39 %
Absence de crises (100 %)	0 %	-	-	7 %

Enfants

Données démographiques et modalités des essais

Tableau 17 : 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	Placebo : 97 LÉV : 101	Placebo : 9,7 (3 à 17) ans LÉV : 10,4 (4 à 17) ans	H = 100 F = 98

		semaines			
		Évaluation de 10 semaines			

LÉV : lévétiracétam

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 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> 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> Dose initiale de LÉV: dose de 25 mg/kg/jour portée à 50 mg/kg/jour Orale <u>Traitement de 5 jours</u></p> <p>Administration d'une dose plus élevée durant 1 jour Administration d'une dose stable par jour, durant 4 jours</p>	Placebo : 56 LÉV : 60	Placebo : 23,5 ± 12,1 LÉV : 23,4 ± 13,4	H = 57 F = 59

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 19.

Tableau 19 : 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

	Lévétiracétam 60 mg/kg/jour N = 101	Placebo N = 97
Réduction de ≥ 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 20.

Tableau 20 : 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

	Lévétiracétam 40 mg/kg/jour ou 50 mg/kg/jour N = 60	Placebo N = 56
Réduction de ≥ 50 % de la fréquence hebdomadaire des crises	43,6 %	19,6 %

Les résultats concordaient 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 21 : 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

No de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n)	Âge moyen, années (\pm 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 3 000 mg/jour sur 4 semaines Orale Évaluation de 12 semaines	Placebo : 60 LÉV : 61	Placebo : 26,8 \pm 9,5 LÉV : 25 \pm 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 22.

Tableau 22 : 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 3 000 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 23 : 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 24.

Tableau 24 : 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 3 000 mg/jour ou 60 mg/kg/jour N = 80	Placebo N = 81
Réduction de ≥ 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.

14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence en double aveugle, randomisée, à deux traitements, deux périodes, deux séquences, croisée, comparant des doses uniques de 1 000 mg de solution de Mint-Levetiracetam Solution (solution orale de lévétiracétam) 100 mg/mL (Mint Pharmaceuticals Inc.) et de ^{Pr}pdp-levETIRAcetam (solution orale de levetiracetam) 100 mg/mL (PENDOPHARM, division de Pharmascience Inc.) a été menée chez des sujets adultes en bonne santé, à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité de 36 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité

Lévétiracétam (10 mL x 100 mg/mL) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	297,11 300,04 (14,5)	296,63 299,38 (13,9)	100,2	98,8 – 101,6
ASC _I ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	303,59 306,80 (15,0)	304,00 306,86 (14,2)	99,87	98,7-101,0
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	35,12 35,84 (20,8)	36,22 37,09 (21,8)	97,0	90,8 – 103,5
T _{max} ³ (h)	0,42 (0,25-2,00)	0,42 (0,25-2,75)		
T _{1/2} ⁴ (h)	8,32 (14,0)	8,45 (13,7)		

¹ Mint-Levetiracetam Solution (solution orale de levetiracetam) 1 000 mg (10 mL x 100 mg/mL) (Mint Pharmaceuticals Inc.)

² pdp-levETIRAcetam (solution orale de lévétiracétam) 1 000 mg (10 mL x 100 mg/mL) (PENDOPHARM, division de Pharmascience Inc.)

³ Exprimé en tant que médiane (intervalle) uniquement

⁴ Exprimé en moyenne arithmétique (CV %) uniquement

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

Carcinogénèse

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

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^e 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^e jour de gestation jusqu'au sevrage (21^e 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/m² de surface corporelle.

L'administration de 400, 1 200 ou 3 600 mg/kg/jour à des rates gravides du 6^e au 15^e jour de gestation a permis de fixer à 1 200 mg/kg/jour la dose n'entraînant aucun effet indésirable relatif

quant à la survie, à la croissance et au développement embryo-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/m²).

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/m² de surface corporelle.

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. pdp-levETIRAcetam (solution orale, 100 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation 250898, monographie de produit, Pendopharm, division de Pharmascience Inc. (15 DÉC 2021)

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

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

PrMINT-LEVETIRACETAM SOLUTION Solution orale de lévétiracétam

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer (que votre enfant commence) à prendre **MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION** 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 et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION**.

Les raisons d'utiliser MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION :

MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION 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.

Comment MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION agit-il?

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

Quels sont les ingrédients de la solution orale MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION?

Ingrédient médicinal : lévétiracétam

Ingrédients non médicinaux : Glycyrrhizinate d'ammonium, Acide citrique monohydraté, Glycérol, Arôme de raisin (contient du propylène glycol), Maltitol, Parahydroxy benzoate de méthyle, Acésulfame de potassium, Parahydroxy benzoate de propyle, Eau purifiée, Citrate de sodium dihydraté.

La solution orale MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION est offerte sous la forme posologique suivante :

Solution : 100 mg/mL

Vous prenez pas MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION si :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION, 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;
- si vous 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;
- si vous prenez des médicaments, même ceux vendus sans ordonnance;
- si vous souffrez d'infections récurrentes ou de troubles de la coagulation;
- si vous 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 MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION peut vous convenir pendant votre grossesse.
 - Si vous décidez de prendre MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION 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 MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION doivent s'inscrire au registre de grossesse, afin de permettre la collecte de données importantes au sujet de l'emploi de MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION pendant la grossesse
- si vous allaitez ou si vous avez l'intention de le faire, car on sait que le lévétiracétam est excrété dans le lait maternel et qu'il peut causer des effets nocifs chez votre enfant. Votre médecin et vous devrez faire un choix entre le traitement avec MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION 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 MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION. 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 (au traitement de votre enfant) avec MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION sans d'abord consulter votre médecin.

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

MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION 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 MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION. 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.

Informez votre professionnel de la santé au sujet de tous les médicaments que vous prenez (prend votre enfant), y compris les médicaments délivrés sur ordonnance et ceux en vente libre, les

vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants sont susceptibles d'interagir avec MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION :

- 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);
- Laxatifs à base de polyéthylèneglycol (PEG, Macrogol). Vous ne devez pas prendre (ni donner à votre enfant) un laxatif à base de PEG ou de Macrogol par voie orale pendant 1 heure avant et 1 heure après la prise de la solution orale MINT-LEVETIRACETAM.

Comment MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION est-elle administrée à vous ou à votre enfant ?

Vous devrez demander à votre pharmacien de vous remettre une seringue de dosage dotée d'une échelle de graduation appropriée, afin que vous puissiez mesurer avec précision la quantité de MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION que votre médecin vous a dit de prendre (ou d'administrer à votre enfant). Le pharmacien vous donnera la seringue de dosage qui convient selon la dose prescrite par votre médecin (ou celui de votre enfant).

Utilisez uniquement la seringue de dosage fournie par votre pharmacien pour mesurer la dose et NON PAS une cuillère à thé pour cuisiner.

Pour obtenir des directives sur la façon de mesurer la dose exacte à prendre à l'aide de la seringue, veuillez-vous renseigner auprès de votre pharmacien.

MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION doit être pris :

- deux fois par jour
- avec ou sans nourriture

Graduations recommandées pour les seringues de dosage

Âge du patient	Seringue de dosage recommandée
1 mois à moins de 6 mois	1 mL
6 mois à moins de 4 ans	3 mL
Plus de 4 ans	10 mL

Informez votre professionnel de la santé (ou celui de votre enfant) si vos crises (ou celles de votre enfant) s'aggravent ou si vous présentez (votre enfant présente) tout nouveau type de crise.

Rappel : Ce médicament a été prescrit uniquement pour vous (votre enfant). Ne le donnez à PERSONNE d'autre.

Dose habituelle :

Votre médecin décidera de la dose de MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION que vous devrez (votre enfant devra) prendre, et cela sera fonction des éléments suivants : âge, poids et antécédents médicaux. Il est important que vous preniez MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION exactement tel que l'a prescrit votre médecin.

Arrêt du traitement : Si votre médecin décide de mettre fin à votre (son) traitement avec MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION, 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).

- **NE CESSEZ PAS** de prendre /de donner MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION ou tout autre médicament destiné au traitement des crises d'épilepsie à moins que votre médecin vous ait indiqué de le faire. Le fait de cesser de prendre un antiépileptique de façon soudaine peut provoquer chez vous (votre enfant) des crises convulsives prolongées (état de mal épileptique), lesquelles peuvent être très graves.
- Ne modifiez jamais la dose de votre propre chef.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION, 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.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre dose ou si vous oubliez d'administrer sa dose à votre enfant et :

- **que seulement quelques heures se sont écoulées :** prenez-la (donnez-lui) dès que vous vous rendez compte de votre oubli, puis poursuivez votre traitement comme d'habitude.
- **qu'il est presque temps de prendre votre prochaine dose (d'administrer sa prochaine dose à votre enfant) :** ne prenez pas (ne lui donnez pas) la dose oubliée et prenez (donnez-lui) la dose suivante à l'heure prévue.

Ne prenez pas deux doses à la fois.

Quels sont les effets secondaires possibles du traitement avec MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION?

En prenant MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION, vous pourriez (votre enfant pourrait) ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si vous présentez (votre enfant présente) un effet secondaire qui n'est pas énuméré dans le présent dépliant, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles du traitement avec MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION :

- 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) MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION

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	
FREQUENTS			
Congestion nasale, infection	✓		
Convulsions, aggravation des crises, trouble de l'équilibre, étourdissements, léthargie (faiblesse ou manque d'énergie)		✓	
Diminution de l'appétit	✓		
PEU FRÉQUENTS			

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	
Sautes d'humeur et modifications du comportement : agressivité, agitation, colère, anxiété, apathie (manque d'enthousiasme), dépression, hostilité, sautes d'humeur, trouble de la personnalité, nervosité/irritabilité Symptômes psychotiques, comme des hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas) et des idées délirantes (croyances ou pensées fausses ou étranges)		√	
RARES			
Aggravation des crises convulsives			√
Songer à se faire du mal ou à s'enlever la vie			√
Réactions allergiques graves : enflure du visage, des yeux ou de la langue, difficulté à avaler, respiration sifflante, urticaire et démangeaisons généralisées, éruption cutanée, fièvre, crampes abdominales, inconfort ou serrement à la poitrine, difficulté à respirer, perte de conscience			√

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	
Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) [éruption cutanée grave] : rougeur, ampoules ou peau qui pèle (intérieur des lèvres, yeux, bouche, narines ou organes génitaux), accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleur généralisée ou d'enflure des glandes			✓
Nécrolyse épidermique toxique (NÉT) [réaction cutanée grave] : rougeur, ampoules ou grandes surfaces de peau qui pèle			✓
Somnolence extrême, grande fatigue et/ou trouble de la coordination et faiblesse		✓	
Rhabdomyolyse (dégradation du tissu musculaire endommagé) : spasmes musculaires, faiblesse, urine très foncée [ayant la couleur du thé]			✓

Si vous présentez un symptôme incommodant ou un effet secondaire qui n'est pas énuméré dans cette liste ou devient assez grave pour nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre (son) 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](https://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 :

Conservez la solution à température ambiante (entre 15 et 30 °C), dans le contenant d'origine, à l'abri de la lumière, et en position verticale. Jetez toute portion inutilisée de la solution sept mois après l'ouverture du flacon. Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants. Ne pas utiliser si le sceau de sécurité est brisé.

Pour en savoir davantage au sujet de MINT-LEVETIRACETAM SOLUTION :

- Consultez votre professionnel de la santé
- Trouvez la monographie de produit complète préparée pour les professionnels de la santé et inclut ces renseignements pour le patient sur les médicaments en visitant le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](https://canada.ca/base-de-donnees-sur-les-produits-pharmaceutiques)); le site Web du fabricant à l'adresse <https://mintpharma.com/fr/accueil/> ou en composant le 1-877-398-9696.

Ce dépliant a été produit par Mint Pharmaceuticals Inc.
6575 Davand Drive
Mississauga, Ontario, L5T 2M3

Date de révision : 17 JUIN 2025