

Laurak® Granulés pour solution buvable

Neuraxpharm Switzerland AG

Composition

Principes actifs

Lévétiracétamum.

Excipients

Laurak 250 mg granulés: Isomaltum (E 953) (725 mg), Aromatica (cum Saccharum (1,2 mg)), Ammonii glycyrrhizas, Acesulfamum kalicum.

Laurak 500 mg granulés: Isomaltum (E 953) (1450 mg), Aromatica (cum Saccharum (2,4 mg)), Ammonii glycyrrhizas, Acesulfamum kalicum.

Laurak 750 mg granulés: Isomaltum (E 953) (2175 mg), Aromatica (cum Saccharum (3,6 mg)), Ammonii glycyrrhizas, Acesulfamum kalicum.

Laurak 1000 mg granulés: Isomaltum (E 953) (2900 mg), Aromatica (cum Saccharum (4,8 mg)), Ammonii glycyrrhizas, Acesulfamum kalicum.

Laurak 1500 mg granulés: Isomaltum (E 953) (4350 mg), Aromatica (cum Saccharum (7,2 mg)), Ammonii glycyrrhizas, Acesulfamum kalicum.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Granulés pour solution buvable à 250, 500, 1000 ou 1500 mg de lévétiracétam.

Indications/Possibilités d'emploi

Laurak est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises focales avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans avec épilepsie.

Laurak est indiqué en association dans le traitement des crises focales avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 4 ans présentant une épilepsie.

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

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

Posologie/Mode d'emploi

Les granulés doivent être dissous dans un verre d'eau. Remuer à l'aide d'une cuillère jusqu'à l'obtention d'une solution claire. La solution obtenue doit être ingérée immédiatement après la dissolution.

La dose journalière est fractionnée en deux doses égales. Laurak peut être pris indépendamment des repas. Lors de l'administration orale, le goût amer de lévétiracétam peut-être perçu.

Forme galénique	Dosage	Limite d'âge recommandée
Laurak granulés	250 mg	Adultes et enfants à partir de 4 ans
Laurak ganulés	500 mg	Adultes et enfants à partir de 10 ans
Laurak granulés	750 mg	Adultes et enfants à partir de 12 ans
Laurak granulés	1000 mg	
Laurak granulés	1500 mg	

Les doses disponibles ne sont pas appropriés pour le traitement initial des enfants pesant moins de 25 kg ou des doses inférieures à 250 mg. Dans tous ces cas, une solution buvable de lévétiracétam (disponible sous d'autres noms commerciaux) doit être utilisée.

Crises focales

La posologie recommandée pour la monothérapie (à partir de 16 ans) et la thérapie complémentaire est la même que celle décrite ci-dessous:

Toutes les indications

Adultes (≥18 ans) et adolescents (12 à 17 ans) de plus de 40 kg

La dose thérapeutique initiale est de 500 mg deux fois par jour.

La posologie est de 1000 mg par jour (500 mg deux fois par jour). Cette posologie peut être utilisée dès le premier jour de traitement. Une dose initiale plus faible de 250 mg deux fois par jour peut être administrée selon l'évaluation du médecin (réduction des crises versus effets secondaires possibles). Après deux semaines, la dose peut être augmentée à 500 mg deux fois par jour.

Selon l'efficacité clinique et la tolérance, la dose journalière peut être augmentée jusqu'à 1500 mg deux fois par jour. Les augmentations ou diminutions de posologie peuvent s'effectuer par paliers de 250 mg ou 500 mg deux fois par jour toutes les 2 à 4 semaines.

Adolescents (12 à 17 ans) de moins de 40 kg

Le médecin doit prescrire la forme pharmaceutique, la présentation et le dosage les plus appropriés en fonction du poids, de l'âge et de la dose. Voir la section *Instructions spéciales de dosage* pour les ajustements de dosage en fonction du poids

Recommandations posologiques particulières

Enfants et adolescents

Chez les enfants de moins de 20 kg, il convient d'instaurer le traitement par lévétiracétam 100 mg/ml solution buvable (disponible sous d'autres noms commerciaux).

Enfant (4 à 11 ans) et l'adolescent (12 à 17 ans) pesant moins de 40 kg

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

En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose peut être augmentée de 10 mg/kg deux fois par jour toutes les 2 semaines, jusqu'à 30 mg/kg deux fois par jour. Les augmentations et diminutions de doses ne doivent pas dépasser 10 mg/kg 2 fois par jour toutes les 2 à 4 semaines. La plus petite dose efficace doit être utilisée. La posologie chez l'enfant et l'adolescent de >40 kg est la même que chez l'adulte.

Recommandations posologiques chez l'enfant et l'adolescent

Poids	Dose initiale: 10 mg/kg 2×/jour	Dose maximale: 30 mg/kg 2×/jour
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) 2×/jour	300 mg (3 ml) 2×/jour
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) 2×/jour	450 mg (4,5 ml) 2×/jour
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) 2×/jour	600 mg (6 ml) 2×/jour
25 kg	250 mg 2×/jour	750 mg 2×/jour
Plus de 40 kg ⁽²⁾	500 mg 2×/jour	1500 mg 2×/jour

⁽¹⁾ Les enfants de 20 kg ou moins doivent de préférence commencer le traitement par lévétiracétam 100 mg/ml solution buvable (disponible sous d'autres noms commerciaux).

⁽²⁾ La posologie chez l'enfant et l'adolescent de 40 kg ou plus est la même que chez l'adulte.

Sujets âgés (à partir de 65 ans)

Chez les sujets âgés, une adaptation posologique en fonction de la clairance de la créatinine est recommandée (voir «Patients dont la fonction rénale est diminuée»).

Patients dont la fonction rénale est diminuée

La posologie journalière (dose d'entretien) de Laurak doit être fixée individuellement selon la fonction rénale.

Lors de l'utilisation du tableau ci-dessous, il est nécessaire de calculer la clairance de la créatinine (CLCr) du patient en ml/min. La CLCr en ml/min peut être estimée à partir de la valeur de la créatinine sérique (en mg/dl) selon la formule suivante:

$CLCr \text{ (ml/min)} = [140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)} : [72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}] (\times 0.85 \text{ pour la femme})$

Ensuite, la CLCr est adaptée comme suit à la surface corporelle (SC):

$CLCr \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = CLCr \text{ (ml/min)} : SC \text{ Patient (m}^2\text{)} \times 1.73$

Adaptation posologique chez l'adulte et l'adolescent à partir de 16 ans atteints d'insuffisance rénale, pesant plus de 50 kg:

	Clairance de la créatinine (ml/min/1.73 m ²)	Dose d'entretien et fréquence des prises
Fonction rénale normale	≥80	500 à 1500 mg deux fois par jour
Insuffisance rénale légère	50 - 79	500 à 1000 mg deux fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30 - 49	250 à 750 mg deux fois par jour
Insuffisance rénale sévère	<30	250 à 500 mg deux fois par jour
Patients sous dialyse*	-	500 à 1000 mg une fois par jour**

* Une dose initiale de 750 mg est recommandée pour le premier jour de traitement par lévétiracétam.

** Une dose supplémentaire de 250 – 500 mg est recommandée après la dialyse.

Bien que l'étude ait été effectuée uniquement chez le patient insuffisant rénal adulte, la dose de lévétiracétam sera également ajustée selon la fonction rénale chez l'enfant et l'adolescent insuffisant rénal.

La CLCr en ml/min/1,73 m² peut être déterminé pour les adolescents et les enfants sur la base de la créatinine sérique (mg / dl) selon la formule suivante (formule de Schwartz):

$CLCr \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \text{Taille (cm)} \times ks : \text{Créatinine sérique (mg/dl)}$.

ks = 0,55 chez l'enfant jusqu'à moins de 13 ans et chez l'adolescente; ks = 0,7 chez l'adolescent.

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

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m ²)	Dose et fréquence
		Enfants et adolescents pesant moins de 50 kg
Normal	>80	10 à 30 mg/kg (de 0,10 à 0,30 ml/kg) 2×/jour
Légère	50-79	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) 2×/jour
Modérée	30-49	5 à 15 mg/kg (0,05 à 0,15 ml/kg) 2×/jour
Sévère	<30	5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) 2×/jour
Patients sous dialyse	-	10 à 20 mg/kg (0,10 à 0,20 ml/kg) 1×/jour ⁽¹⁾ ⁽²⁾

⁽¹⁾ Une dose initiale de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) est recommandée le 1^{er} jour de traitement par lévétiracétam.

⁽²⁾ Après la dialyse, une dose supplémentaire de 5 à 10 mg/kg (0,05 à 0,10 ml/kg) est recommandée.

Patients dont la fonction hépatique est diminuée

Une adaptation posologique n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Dans les cas d'insuffisance hépatique sévère, la clairance de la créatinine peut conduire à une fausse estimation du degré d'insuffisance rénale. C'est pourquoi une réduction de moitié du dosage d'entretien journalier est recommandée si la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min/1.73 m².

Arrêt du traitement

Conformément à la pratique clinique usuelle, l'arrêt éventuel du traitement par Laurak doit être réalisé de manière progressive.

Contre-indications

Hypersensibilité au lévétiracétam ainsi qu'aux substances de structure apparentée, ou à l'un des excipients

Mises en garde et précautions

Enfants et adolescents

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

Fréquence des crises

14% des patients adultes et enfants présentant des crises focales sous lévétiracétam ont rapporté une augmentation de plus de 25% de la fréquence des crises, contre respectivement 26% et 21% sous placebo.

Absences

Quand lévétiracétam a été utilisé dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent présentant une épilepsie généralisée idiopathique, il n'y a pas eu d'effet dans le sens d'une diminution de la fréquence des absences.

Hémogramme

En début de traitement, des cas de diminution du nombre de globules sanguins (neutropénie, agranulocytose, leucopénie, thrombocytopénie et pancytopenie) ont été rapportés lors de la prise de lévétiracétam. Une numération globulaire complète est recommandée chez les patients présentant une faiblesse significative, une pyrexie, des infections récurrentes ou des troubles de la coagulation (voir «Effets indésirables»).

Suicide

Il existe des rapports relatifs à des suicides, à des tentatives de suicide et à des idées suicidaires chez les patients traités par lévétiracétam (adultes et enfants).

Dans le cadre d'un entretien détaillé, les patients et leurs proches ainsi que les référents devraient par conséquent être avertis, en particulier aussi avant le début du traitement, de contacter immédiatement un médecin en cas d'aggravation de l'humeur et/ou de retrait social et/ou de survenue de symptômes dépressifs et/ou d'hostilité/agressivité ou d'autres modifications comportementales ou de la personnalité, mais également lors d'idées suicidaires. Il ne faut pas oublier que la suicidalité ne peut dans certains cas s'annoncer que par des modifications comportementales. Avant le début du traitement, il convient de déterminer s'il existe des facteurs de risques de suicidalité scientifiquement prouvés, p.ex. antécédents de maladies psychiatriques, de suicidalité, et le rapport bénéfice-risque doit être soigneusement évalué en particulier aussi de ces points de vue.

Réactions psychiatriques et troubles du comportement

Le levétiracetam peut provoquer des changements de comportement (par exemple, agression, agitation, colère, anxiété, apathie, dépression, hostilité et irritabilité) et des symptômes psychotiques. Les patients traités au levétiracetam doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes psychiatriques indiquant des changements significatifs de l'humeur et/ou de la personnalité. Si un tel comportement est constaté, le traitement au levétiracetam doit être adapté ou progressivement interrompu.

Aggravation des crises

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

Chez des patients épileptiques présentant des mutations de la sous-unité alpha 8 du canal sodique voltage-dépendant (SCN8A), qui code pour la sous-unité alpha-8 formant des pores du canal sodique activé par le voltage Na_v1.6, une aggravation des crises ou un manque d'efficacité ont été rapportés lors d'un traitement anticonvulsivant par le lévétiracétam.

Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme

De rares cas d'allongement de l'intervalle QT à l'ECG ont été observés depuis la mise sur le marché. La prudence s'impose lors du traitement de patients présentant un allongement de l'intervalle QTc, de patients traités en association avec des médicaments modifiant l'intervalle QTc, ou de patients présentant une pathologie cardiaque pré-existante ou des troubles électrolytiques.

Réactions cutanées graves

Des cas de réactions cutanées susceptibles d'entraîner la mort, dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET, ou syndrome de Lyell), ont été rapportés chez des malades (adultes et enfants) traités au lévétiracétam. Le risque de survenue d'un SSJ ou d'une NET est le plus élevé dans les premières semaines du traitement (déclenchement en moyenne entre le 14^e et le 17^e jour).

Des cas se produisant après plus de quatre mois de prise ont cependant été observés.

Il convient d'informer les patients des signes avant-coureurs et des symptômes de ces effets secondaires graves, et de les surveiller étroitement, en particulier au début du traitement, afin de détecter toute réaction cutanée. Les signes ou symptômes des syndromes de Stevens-Johnson ou de Lyell (tel un exanthème d'extension progressive, s'accompagnant souvent de vésicules ou de lésions des muqueuses) doivent entraîner l'abandon du traitement au lévétiracétam, sauf si l'exanthème n'est clairement pas d'origine médicamenteuse. L'évolution du SSJ et de la NET dépend très largement de la rapidité du diagnostic et de l'arrêt immédiat de tous les médicaments suspects. Plus le traitement est interrompu tôt, meilleur est le pronostic. La survenue d'un SSJ ou d'une NET provoqués par la prise de lévétiracétam interdit toute administration ultérieure de cette molécule au malade concerné.

Réactions d'hypersensibilité à impact systémique

Les exanthèmes généralisés peuvent aussi survenir dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité associé à l'un des symptômes systémiques suivants: fièvre, adénopathie, leucocytose, éosinophilie, lymphocytes atypiques, bilan hépatique ou rénal anormal, ou à d'autres symptômes évoquant un impact systémique (cf. «Effets indésirables - SHM: syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [syndrome DRESS]»). Ce syndrome présente un degré de gravité clinique extrêmement variable, avec parfois une issue fatale. Il importe de tenir compte du fait que les premiers signes systémiques d'une hypersensibilité (fièvre, adénopathie par exemple) peuvent être manifestes alors qu'aucune altération cutanée n'est apparente.

Il convient d'une manière générale d'arrêter immédiatement les prises de lévétiracétam lorsque surviennent des symptômes indiquant une réaction d'hypersensibilité.

Autres ingrédients

Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Interactions

In-vitro, le lévétiracétam et son métabolite principal n'inhibent ni les isoformes les plus importantes du cytochrome P450 du foie humain (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 1A2) ni la glucuronyltransférase (UGT1A1 et UGT1A6) ou l'activité de l'hydroxylase époxyde. En outre, le lévétiracétam n'affecte pas non plus la glucuronidation *in-vitro* de l'acide valproïque et le lévétiracétam n'a entraîné aucun effet ou un effet minime sur la conjugaison de l'éthinylestradiol dans les cultures d'hépatocytes.

À des concentrations élevées (680 µg/ml), le lévétiracétam a provoqué une légère induction du CYP2B6 et du CYP3A4; lors de concentrations plasmatiques maximales telles qu'elles ont été observées lors d'une administration répétée de 1500 mg deux fois par jour, ces effets ont été jugés comme étant sans pertinence clinique.

C'est pourquoi des interactions entre lévétiracétam et d'autres médicaments dues à une inhibition ou à une induction enzymatique sont assez improbables.

Le probénécide diminue la clairance rénale du métabolite principal, mais pas celle du lévétiracétam. Néanmoins, la concentration du principal métabolite reste faible. Il semble vraisemblable que d'autres substances éliminées par sécrétion tubulaire active diminuent également la clairance rénale de ce métabolite. L'effet du lévétiracétam sur le probénécide n'a pas été étudié et l'effet du lévétiracétam sur d'autres médicaments sécrétés activement comme les AINS, les sulfonamides et le méthotrexate est inconnu.

L'administration concomitante d'autres antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, acide valproïque, phénobarbital, lamotrigine, primidone et gabapentine) ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques du lévétiracétam et inversement, le lévétiracétam n'influence également pas la concentration sérique de ces antiépileptiques.

Une évaluation rétrospective des interactions pharmacocinétiques chez les enfants et adolescents épileptiques (de 4 à 17 ans) confirme que le traitement en association par le lévétiracétam n'influence pas les concentrations sériques à l'état d'équilibre de la carbamazépine et du valproate administrés de façon concomitante. Des résultats similaires ont été observés pour le topiramate et la lamotrigine. Toutefois, des données suggèrent que les médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (par exemple la carbamazépine) augmentent la clairance du lévétiracétam de 22% et diminuent la demi-vie du lévétiracétam de 22%. Cet effet est cependant jugé comme étant sans pertinence clinique et aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Les études pharmacocinétiques ne montrent pas d'interaction avec la digoxine, les contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et lévonorgestrel) ni avec la warfarine. Les paramètres endocriniens (LH et progestérone), ainsi que le temps de prothrombine ne sont pas modifiés.

Aucune donnée n'est disponible sur une éventuelle interaction entre le lévétiracétam et l'alcool.

Grossesse/Allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être conseillées par un spécialiste. Pour la durée du traitement, il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception sûre. Si une femme envisage de devenir enceinte, le traitement au lévétiracétam devrait être reconsidéré. Comme cela se fait pour d'autres médicaments antiépileptiques, un arrêt soudain de lévétiracétam doit être évité car cela peut provoquer des crises de sevrage et de mal épileptique, qui peuvent avoir de graves conséquences pour la femme et l'enfant à naître. Une monothérapie est à privilégier dans la mesure du possible, vu qu'une thérapie à plusieurs médicaments antiépileptiques, est liée - selon sa combinaison - à un risque plus élevé de malformations congénitales et de troubles du développement neurologique (troubles du spectre autistique et retard mental).

Grossesse

Une forte proportion des données post-marketing sur les femmes enceintes qui ont reçu une monothérapie par lévétiracétam, n'indique pas d'augmentation substantielle du risque de malformations congénitales (sur plus de 1800 femmes, 1500 femmes ont pris lévétiracétam au cours du premier trimestre de la grossesse). Les études épidémiologiques actuelles portant sur plus de 1000 enfants exposés *in utero* à une monothérapie par lévétiracétam n'indiquent pas un risque accru de troubles ou de retards dans le développement neurologique.

Le lévétiracétam peut être utilisé pendant la grossesse si, après une évaluation minutieuse, il est considéré comme cliniquement nécessaire. Dans ce cas, la dose efficace la plus faible est recommandée.

Comme c'est le cas pour d'autres médicaments antiépileptiques, pendant la grossesse, on peut observer l'apparition de modifications physiologiques susceptibles d'influencer la concentration plasmatique du lévétiracétam.

Une diminution de la concentration plasmatique de levetiracetam a été observée pendant la grossesse. Cette diminution est nettement plus marquée au cours du troisième trimestre (jusqu'à 60% de la concentration initiale avant le début de la grossesse).

Chez les femmes enceintes traitées par le lévétiracétam, une surveillance clinique appropriée doit être assurée.

Allaitement

Le lévétiracétam est excrété dans le lait maternel. C'est pourquoi l'allaitement est déconseillé. Cependant, si le traitement de lévétiracétam devait être nécessaire pendant l'allaitement, il faudra évaluer les avantages et les risques du traitement en considérant l'importance de l'allaitement pour l'enfant.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques. Le risque potentiel pour les humains est inconnu.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

L'influence de lévétiracétam sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines n'a pas fait l'objet d'étude. Parce qu'une éventuelle sensibilité peut varier individuellement, certains patients peuvent présenter un état de somnolence ou d'autres troubles du système nerveux central en début de traitement ou après une augmentation de la dose. C'est pourquoi la prudence s'impose lors d'activités nécessitant une attention accrue, comme par exemple la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines.

Effets indésirables

Le médecin traitant doit tenir compte du fait que les données suivantes proviennent d'études dans lesquelles lévétiracétam a été employé avec d'autres antiépileptiques. C'est pourquoi l'attribution des effets indésirables observés à un médicament précis n'était pas toujours possible.

Les données sur la sécurité d'emploi et la tolérance obtenues lors de ces études menées chez des patients adultes présentant des crises focales, ont montré l'apparition d'effets secondaires chez 46,4% des patients du groupe lévétiracétam et chez 42% des patients du groupe placebo; 2,4% des patients sous lévétiracétam et 2,0% des patients sous placebo ont présenté des effets indésirables graves.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients adultes ont été la somnolence, l'asthénie et l'étourdissement.

L'analyse récapitulative des données sur la sécurité d'emploi et la tolérance n'a pas montré de corrélation nette entre la dose et les effets secondaires. La fréquence et la gravité des effets indésirables sur le système nerveux central ont cependant diminué avec le temps.

Au cours d'un traitement en monothérapie, 49,8% des patients ont présenté au moins un effet indésirable lié au produit. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la fatigue et la somnolence.

De plus, des symptômes psychopathologiques tels qu'agitation, dépersonnalisation, mouvements réflexes (hyperkinésie), troubles de la personnalité, ont été rapportés. De telles manifestations comportementales et psychopathologiques étaient plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes (38,6% versus 18,6%).

Une étude menée chez des adultes et des adolescents présentant des crises myocloniques (âgés de 12 à 65 ans) montre que 33,3% des patients dans le groupe lévétiracétam et 30,0% des patients dans le groupe placebo ont eu des effets indésirables considérés comme liés au traitement. Les effets indésirables rapportés le plus souvent ont été des maux de tête et de la somnolence. La fréquence des effets indésirables chez des patients souffrant de crises myocloniques était plus faible que chez des patients souffrant de crises focales (33,3% versus 46,4%).

Une étude menée chez l'adulte et l'enfant (de 4 à 65 ans) présentant une épilepsie généralisée idiopathique avec des crises généralisées tonico-cloniques primaires a montré que 39,2% des patients du groupe lévétiracétam et 29,8% des patients du groupe placebo ont eu des effets indésirables considérés comme liés au traitement. L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était la fatigue.

Enfants et adolescents

Une étude menée chez les enfants (de 4 à 16 ans) a montré que 55,4% des patients pédiatriques du groupe lévétiracétam et 40,2% des patients du groupe placebo ont présenté des effets indésirables. Des effets indésirables graves ont été observés chez 0,0% des patients pédiatriques du groupe lévétiracétam et chez 1,0% des patients du groupe placebo.

Les effets indésirables le plus souvent rapportés dans la population pédiatrique étaient la somnolence, l'hostilité, la nervosité, une labilité émotionnelle, l'agitation, l'asthénie, l'anorexie et les céphalées.

Une étude de tolérance dans la population pédiatrique, étude de non infériorité, en double aveugle, contrôlée contre placebo, a permis d'évaluer les effets

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

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques (adultes, adolescents, enfants et nourrissons à partir de 1 mois) et depuis la commercialisation sont classés de système d'organes de la classification MedDRA et par fréquence selon la convention suivante: très fréquent: $\geq 1/10$; fréquent: $\geq 1/100$ à $< 1/10$; peu fréquent: $\geq 1/1'000$ à $< 1/100$; rare: $\geq 1/10'000$ à $< 1/1'000$; très rare: $< 1/10'000$, cas isolés inclus.

Infections et infestations

Très fréquent: nasopharyngite.

Rare: infection.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent: thrombocytopénie.

Affections cardiaques

Rare: Allongement de l'intervalle QT (ECG).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent: anorexie.

Peu fréquent: prise de poids.

Affections psychiatriques

Fréquent: dépression, hostilité, agressivité, insomnie, nervosité, irritabilité.

Peu fréquent: labilité émotionnelle/sauts d'humeur, agitation.

Rare: troubles de la personnalité, pensées anormales.

Affections du système nerveux

Très fréquent: somnolence, céphalée.

Fréquent: convulsion, étourdissement, tremblement, troubles de l'équilibre.

Peu fréquent: amnésie, troubles de la coordination/ataxie, troubles de l'attention, troubles de la mémoire.

Rare: hyperkinésie.

Affections oculaires

Peu fréquent: diplopie, vision trouble.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent: vertige.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent: toux.

Affections gastro-intestinales

Fréquent: douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent: éruption cutanée.

Peu fréquent: eczéma, prurit.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Peu fréquent: myalgie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent: asthénie, fatigue.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Peu fréquent: blessures.

Effets indésirables après commercialisation

Les données recueillies depuis la commercialisation sont insuffisantes pour déterminer leur incidence dans la population traitée.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent: thrombocytopénie. Pancytopenie (avec aplasie médullaire dans quelques cas), agranulocytose, leucopénie, neutropénie.

Affections du système immunitaire

Exanthème médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse [SHM] ou syndrome DRESS [Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms]), voir «Mises en garde et précautions»), réaction anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Perte de poids, hyponatrémie.

Affections psychiatriques

Trouble du comportement, rage, accès de panique, anxiété, état de confusion, hallucination, trouble psychotique, idée suicidaire, tentative de suicide, suicide, délire, trouble obsessionnel compulsif¹.

Affections du système nerveux

Choréo-athétose, dyskinésie, paresthésie, léthargie, problème dans la démarche, déficit d'attention encéphalopathie², aggravation des crises.

Affections gastro-intestinales

Pancréatite.

Affections hépatobiliaires

Insuffisance hépatique, hépatite, anomalies des tests de la fonction hépatique.

Affections du rein et des voies urinaires

Insuffisance rénale aiguë.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson (voir «Mises en garde et précautions»), érythème polymorphe et alopecie (dans plusieurs cas d'alopecie, une amélioration a été observée après l'arrêt du lévétiracétam), angioedème.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Faiblesse musculaire, rhabdomyolyse et augmentation du taux de créatine phosphokinase dans le sang³.

Description des effets indésirables sélectionnés:

¹ De très rares cas de développement de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ont été observés chez des patients présentant des antécédents de TOC ou d'autres affections psychiatriques dans le cadre de la surveillance post-commercialisation.

² Les cas d'encéphalopathie sont généralement apparus au début du traitement (quelques jours à quelques mois) et étaient réversibles après l'arrêt du traitement.

³ La rhabdomyolyse et l'augmentation du taux de créatine phosphokinase dans le sang sont significativement plus fréquentes chez les patients japonais que chez les patients non japonais.

Il existe également des preuves d'une possible prédisposition de la population japonaise au syndrome malin des neuroleptiques (SMN).

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ELVIS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Symptômes

Lors de surdosage de lévétiracétam, des cas de somnolence, agitation, agressivité, troubles de l'état de conscience, dépression respiratoire et coma ont été observés.

Mesures à prendre en cas de surdosage

Un antidote spécifique au lévétiracétam n'est pas connu. Le traitement d'un surdosage est symptomatique et peut inclure une hémodialyse. Le taux d'extraction par dialyse atteint 60% pour le lévétiracétam, 74% pour son métabolite.

Propriétés/Effets

Code ATC

N03AX14

Le principe actif lévétiracétam est un dérivé de la pyrrolidone (le S-énantiomère de l'acétamide α -éthyl-2-oxo-1-pyrrolidine). Sa structure chimique n'est pas apparentée aux antiepileptiques connus.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du lévétiracétam n'est pas complètement élucidé mais semble être différent des mécanismes d'action des médicaments antiepileptiques existants. Des essais *in-vitro* et *in-vivo* suggèrent que le lévétiracétam ne modifie pas les caractéristiques cellulaires de base ni la neurotransmission normale.

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

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

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

Pharmacodynamique

Le lévétiracétam est inactif dans les modèles de screening classiques pour inhibiteurs des convulsions. Cependant, le lévétiracétam assure une haute protection contre les crises dans de nombreux modèles animaux de crises focales et de crises primaires généralisées, associée à une marge de sécurité particulièrement importante entre les doses thérapeutiques et les doses pouvant provoquer des effets secondaires.

Efficacité clinique

En association dans le traitement de crises focales avec ou sans généralisation secondaire chez les adultes, les adolescents, les enfants épileptiques à partir de 4 ans

L'efficacité thérapeutique et la sécurité d'emploi du lévétiracétam ont été étudiées chez plus de 3000 patients et volontaires. La preuve initiale de l'efficacité a été faite grâce à trois études randomisées et contrôlées contre placebo menées auprès d'un total de 904 patients adultes. Les participants aux études étaient des patients atteints d'épilepsie réfractaire présentant des crises avec ou sans généralisation secondaire malgré un traitement de fond avec une posologie stable de deux antiepileptiques standard au maximum. Dans cette population de patients, un bénéfice cliniquement significatif obtenu par le lévétiracétam a été démontré. Le lévétiracétam en traitement complémentaire à un dosage quotidien de 1000 à 3000 mg a pu significativement réduire la fréquence des crises chez les patients atteints d'épilepsie réfractaire partielle, en comparaison à un placebo. La réduction de la fréquence des crises a atteint entre 17% et 40% par rapport à la valeur de départ, contre 6-7% sous placebo. Le taux de réponse dans le groupe actif s'est situé entre 22% et 42% (placebo: 10-16%).

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

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

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

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

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

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

grand mal du réveil).

Dans cette étude, la dose de lévétiracétam était de 3000 mg par jour pour l'adulte et l'adolescent et de 60 mg/kg/jour chez l'enfant répartis en 2 prises égales. 72,2% des patients traités par le lévétiracétam et 45,2% des patients sous placebo avaient une diminution de la fréquence des crises GTCP de 50% ou plus par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 47,4% des patients étaient libres de crises tonico-cloniques pendant au moins 6 mois et 31,5% pendant au moins un an.

Monothérapie dans le traitement des crises focales avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans avec épilepsie

L'efficacité du lévétiracétam en monothérapie a été établie au cours d'un essai comparatif de non infériorité en double aveugle, groupes parallèles, versus carbamazépine à libération contrôlée (controlled release, CR) chez 576 patients de 16 ans et plus présentant une épilepsie nouvellement ou récemment diagnostiquée.

Les patients devaient avoir des crises focales non provoquées ou des crises généralisées tonico-cloniques. Les patients étaient randomisés pour recevoir carbamazépine CR 400–1200 mg/jour ou lévétiracétam 1000–3000 mg/jour. La durée du traitement pouvait aller jusqu'à 121 semaines en fonction de la réponse thérapeutique. 73,0% des patients sous lévétiracétam et 72,8% des patients traités par carbamazépine CR ont été libres de crise pendant 6 mois; la différence absolue ajustée entre les traitements était de 0,2% (IC 95%: -7,8 8,2). Plus de la moitié des sujets sont restés libres de crise pendant 12 mois (56,6% et 58,5% des patients sous lévétiracétam et sous carbamazépine CR respectivement).

Passage à une monothérapie

Parmi 69 patients adultes atteints d'épilepsie partielle, un succès thérapeutique obtenu avec l'adjonction de lévétiracétam était également détectable pour 36 d'entre eux (52%) pendant 12 semaines après le passage à un traitement par lévétiracétam seul.

Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique est linéaire, associé à une faible variabilité intra- et interindividuelle. Après application répétée, la clairance est inchangée. Il n'existe aucune preuve de variabilité significative liée au sexe, à l'origine ethnique, ou au cycle nyctéméral. Le profil pharmacocinétique est comparable chez les volontaires sains et chez les patients atteints d'épilepsie.

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

Adultes (≥18 ans) et adolescents (12–17 ans)

Absorption

Le lévétiracétam est rapidement absorbé après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont atteintes environ 1,3 heure après la prise. La biodisponibilité orale absolue s'élève à presque 100%. Dans le cas d'une administration biquotidienne, l'état d'équilibre est atteint après deux jours. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) s'élèvent à environ 31 µg/ml après une prise unique de 1000 mg et à environ 43 µg/ml après l'administration répétée de 1000 mg deux fois par jour. L'ampleur de l'absorption n'est pas modifiée par les aliments.

Distribution

Ni le lévétiracétam, ni son métabolite principal ne sont significativement liés aux protéines plasmatiques (<10%). Le volume de distribution du lévétiracétam est d'environ 0,5–0,7 l/kg, une valeur qui approche la teneur totale en eau intra- et extracellulaire.

Une corrélation significative entre les concentrations salivaire et plasmatique a été montrée chez l'adulte et l'enfant (rapport des concentrations salive/plasma entre 1 et 1,6).

Métabolisme

La voie métabolique principale est l'hydrolyse enzymatique du groupe acétamide du lévétiracétam (24% de la dose) donnant un métabolite inactif. Les isoformes du système enzymatique du cytochrome P450 hépatique ne participent pas à la formation de ce métabolite. L'hydrolyse du groupe acétamide a lieu dans différents tissus et dans le sang total, mais non dans le plasma. De plus, deux métabolites mineurs ont été identifiés. L'un est formé par hydroxylation du cycle pyrrolidine (1,6% de la dose), l'autre par ouverture du cycle pyrrolidine (0,9% de la dose). D'autres produits de dégradation non identifiés représentent 0,6% de la dose.

Une interconversion des énantiomères n'a été observée *in-vivo* ni pour le lévétiracétam, ni pour son métabolite inactif principal.

Élimination

La demi-vie plasmatique chez les adultes est de 7.2 heures.

La clairance corporelle totale s'élève en moyenne à 0.96 ml/min/kg.

L'élimination se fait principalement par voie urinaire à hauteur de 95% de la dose environ. L'élimination par voie fécale représente seulement 0,3% de la dose.

L'élimination rénale cumulée du lévétiracétam et de son métabolite principal dans les premières 48 heures s'élève à respectivement 66% et 24% de la dose administrée. La clairance rénale du lévétiracétam s'élève à 0,6 ml/min/kg et celle de son métabolite à 4,2 ml/min/kg. Ces valeurs indiquent que le lévétiracétam est éliminé par filtration glomérulaire avec réabsorption tubulaire consécutive, tandis que le métabolite principal est filtré au niveau glomérulaire et de plus, activement sécrété au niveau tubulaire.

L'élimination du lévétiracétam est en corrélation avec la clairance de la créatinine.

Cinétique pour certains groupes de patients

Troubles de la fonction hépatique

Chez les patients avec altération de la fonction hépatique légère à modérée, la clairance du lévétiracétam est pratiquement inchangée. Par contre, chez la plupart des patients atteints d'une affection hépatique sévère, la clairance du lévétiracétam est diminuée de plus de 50% en raison d'une détérioration concomitante de la fonction rénale (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Troubles de la fonction rénale

La clairance corporelle totale du lévétiracétam et de son métabolite principal est en corrélation avec la clairance de la créatinine. C'est pourquoi un ajustement du dosage d'entretien journalier de Laurak en fonction de la clairance de la créatinine est recommandé chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale modérés à graves (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Chez les patients anuriques adultes en stade terminal d'affection rénale, la demi-vie est d'environ 25 heures entre deux séances de dialyse et de 3.1 heures pendant la dialyse. Au cours d'une dialyse classique de 4 heures, 51% de la dose de lévétiracétam sont éliminés du plasma.

Patients âgés

Chez les patients âgés, la demi-vie du lévétiracétam est prolongée d'environ 40%, atteignant 10 – 11 heures. Ce phénomène est en rapport avec la diminution de la fonction rénale dans ce groupe de personnes (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Enfants (4–12 ans)

Après administration d'une dose unique de 20 mg/kg à des enfants épileptiques (6–12 ans), la demi-vie du lévétiracétam est de 6,0 heures. La clairance corporelle totale est supérieure d'environ 30% à celle des adultes épileptiques.

Après administration répétée d'une dose par voie orale (20 à 60 mg/kg/jour) à des enfants épileptiques (âgés de 4 à 12 ans), le lévétiracétam a été rapidement absorbé. Le pic de concentration plasmatique a été atteint 0,5 à 1,0 heure après l'administration. La demi-vie d'élimination était

approximativement de 5 heures. La clairance corporelle apparente était de 1,1 ml/min/kg.

Données précliniques

Sur la base d'études conventionnelles de tolérance pharmacologique, de génotoxicité et de cancérogénicité, les données précliniques n'ont révélé aucun risque particulier pour l'être humain. Des études effectuées chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence de potentiel carcinogène du lévétiracétam.

Des modifications hépatiques ont été observées chez le rat et, à un moindre degré, également chez la souris après exposition à des doses utilisées en thérapeutique humaine, indiquant une réaction d'adaptation avec par ex. une augmentation du poids du foie, une hypertrophie centrolobulaire, une infiltration adipeuse et une augmentation des enzymes hépatiques dans le plasma. Bien que ces effets secondaires n'aient pas été observés dans les études cliniques, ils sont jugés comme étant vraisemblablement pertinents pour l'emploi clinique.

Lors d'études toxicologiques sur la reproduction chez le rat, le lévétiracétam s'est avéré toxique sur le développement (augmentation des modifications squelettiques/anomalies mineures du squelette, croissance retardée, mortalité accrue des jeunes animaux) à des taux de principe actif similaires ou plus élevés que chez l'homme. Chez le lapin, une toxicité sur l'embryon (mort embryonnaire, augmentation des anomalies du squelette et des malformations) a été observée à des doses toxiques pour la mère. Le taux de principe actif auquel un effet toxique n'était pas encore observable chez le lapin, était environ 4–5 fois supérieur au taux de principe actif chez l'être humain.

Les études menées chez le rat et le chien nouveau-nés et juvéniles n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables sur aucun des paramètres standard d'évaluation du développement ou de la maturation à des doses allant jusqu'à 1800 mg/kg/jour. L'exposition des animaux était nettement supérieure à l'exposition obtenue chez l'être humain après administration de la dose maximale recommandée.

Remarques particulières

Influence sur les méthodes de diagnostic

Aucune influence de Laurak sur les méthodes de diagnostic n'est connue.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Remarques particulières concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 30°C.

Conserver hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation

69242 (Swissmedic)

Titulaire de l'autorisation

Neuraxpharm Switzerland AG, Cham

Mise à jour de l'information

Décembre 2023

Interne Versionsnummer: 3.0

31854 / 31.03.2025

Produit Description	Firme Emballage le plus petit	Prix CHF	Cat. de remise Cat. de remboursement
LAURAK gran 250 mg (ec 04/25) N03AX14 Lévétiracétam	Neuraxpharm Switzerland AG sachet 30 pce	25.55	B LS: quote-part normale: 10%
LAURAK gran 500 mg (ec 04/25) N03AX14 Lévétiracétam	Neuraxpharm Switzerland AG sachet 20 pce	27.05	B LS: quote-part normale: 10%
LAURAK gran 750 mg (ec 04/25) N03AX14 Lévétiracétam	Neuraxpharm Switzerland AG sachet 30 pce	38.95	B LS: quote-part normale: 10%
LAURAK gran 1000 mg (ec 04/25) N03AX14 Lévétiracétam	Neuraxpharm Switzerland AG sachet 30 pce	46.45	B LS: quote-part normale: 10%
LAURAK gran 1500 mg (ec 04/25) N03AX14 Lévétiracétam	Neuraxpharm Switzerland AG sachet 30 pce	54.70	B LS: quote-part normale: 10%