

	LEVET LEVETIRACETAM 750 mg Comprimés Pelliculés	Référence : PH-ORG-DEV-0021-V00
		RCP Janvier 2017

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEVET 750 mg, comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Levetiracetam..... 750 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques :

LEVET 750 est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.

LEVET 750 est indiqué en association :

- dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 4 ans présentant une épilepsie.
- dans le traitement des crises myocloniques de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie myoclonique juvénile.
- dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent à partir de 12 ans présentant une épilepsie généralisée idiopathique.

4.2. Posologie et mode d'administration

☐ Voie orale.

Les comprimés pelliculés doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. La posologie quotidienne sera administrée en deux prises égales.

Monothérapie :

Adulte et adolescent à partir de 16 ans :

La dose initiale recommandée est de 250 mg 2 fois par jour. Elle doit être augmentée après 2 semaines à la dose thérapeutique de 500 mg 2 fois par jour. La dose peut être augmentée à nouveau de 250 mg 2 fois par jour toutes les 2 semaines en fonction de la réponse clinique. La dose maximale est de 1500 mg 2 fois par jour.

	LEVET LEVETIRACETAM 750 mg Comprimés Pelliculés	Référence : PH-ORG-DEV-0021-V00
		RCP Janvier 2017

Traitement en association :

Adulte >= 18 ans de 12 à 17 ans, de 50 kg ou plus :

La dose thérapeutique initiale est de 500 mg 2 fois par jour. Cette dose peut être débutée dès le premier jour du traitement.

En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 1500 mg 2 fois par jour.

Les augmentations et diminutions posologique peuvent se faire par paliers de 500 mg 2 fois par jour toutes les 2 à 4 semaines.

Sujet âgé (65 ans et plus) :

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

Insuffisant rénal :

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

Pour l'adulte, utiliser le tableau ci-dessous et ajuster la posologie comme indiqué. Il est nécessaire de calculer la clairance à la créatinine (Clcr) du patient en ml/min.

D'après les résultats publiés par la société ICAR de néphrologie (Lettre du 31 Mars 2005) et les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS ; Note de cadrage ; Mai 2011 : 11-15), la Clcr en ml/min peut être estimée, chez l'adulte et l'adolescent de plus de 50 kg, selon deux formules :

- Formule de Cockcroft & Gault :

$$\text{Clcr} = K \times [(140 - \text{Âge}) \times \text{Poids}] / \text{Cr}$$

K = 1,23 pour l'homme et 1,04 pour la femme, Âge (années), Poids (kg),

Cr = Créatininémie (μmol/l).

- formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease):

$$\text{Clcr} = K \times 170 \times \text{Cr}^{-0,999} \times \text{Âge}^{-0,176} \times U^{-0,170} \times \text{Albumine}^{0,318}$$

K = 1 pour l'homme et 0,762 pour la femme, Cr = Créatininémie (mg/dl), Âge (années), U = Urée sanguine (mg/dl), Albumine = Albuminémie (g/dl).

Multiplier par 1,18 pour le sujet afro-américain.

La formule MDRD est plus fiable chez les sujets insuffisants rénaux, diabétiques et non diabétiques, hommes jeunes ou âgés, et chez les sujets obèses. La formule de Cockcroft et Gault est, elle, plus adaptée aux femmes jeunes ou âgées et aux sujets ayant un IMC normal ou en surpoids.

Tableau : adaptation de la posologie à l'insuffisance rénale :

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m ²)	Posologie et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	> 80	500 à 1500 mg 2 fois/jour
Insuffisance rénale légère	50 - 79	500 à 1000 mg 2 fois/jour
Insuffisance rénale modérée	30 - 49	250 à 750 mg 2 fois/jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	250 à 500 mg 2 fois/jour

	LEVET LEVETIRACETAM 750 mg Comprimés Pelliculés	Référence : PH-ORG-DEV-0021-V00
		RCP Janvier 2017

Insuffisance rénale terminale sous dialyse ⁽¹⁾	-	500 à 1000 mg 1 fois/jour ⁽²⁾
---	---	---

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

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

Insuffisant hépatique :

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

Population pédiatrique

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

La forme comprimé n'est pas adaptée à l'utilisation chez le nourrisson ou l'enfant de moins de six

ans. LEVET solution buvable est la forme pharmaceutique adaptée à l'utilisation dans cette population. De plus, les dosages disponibles en comprimé ne sont pas appropriés au traitement initial des enfants pesant moins de 25 kg, aux patients ne pouvant pas avaler de comprimé ou à l'administration de doses inférieures à 250 mg.

Dans tous ces cas, LEVET solution buvable doit être utilisée.

En monothérapie

La sécurité et l'efficacité de LEVET chez l'enfant et l'adolescent de moins de 16 ans n'ont pas été

établies en monothérapie.

Traitement en association chez le nourrisson de 6 à 23 mois, l'enfant (2 à 11 ans) et l'adolescent

(12 à 17 ans) pesant moins de 50 kg

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

Pour les enfants de 6 ans et plus, LEVET solution orale doit être utilisé e pour des doses de moins de 250 mg, quand la dose recommandée en prenant plusieurs comprimés n'est pas multiple de 250 mg et pour les patients incapables d'avaler des comprimés.

La dose minimale efficace doit être utilisée. La dose initiale pour un enfant ou un adolescent de 25 kg doit être de 250 mg deux fois par jour avec une dose maximale de 750 mg deux fois par jour.

La posologie chez l'enfant de 50 kg ou plus est la même que chez l'adulte.

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

	LEVET LEVETIRACETAM 750 mg Comprimés Pelliculés	Référence : PH-ORG-DEV-0021-V00
		RCP Janvier 2017

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

Contre-indications

Hypersensibilité au lévétiracétam ou aux autres dérivés de la pyrrolidone, ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Conformément à la pratique clinique usuelle, l'arrêt éventuel du traitement par Levet[®] doit être réalisé de manière progressive (par exemple, chez l'adulte, diminution de 500 mg 2 fois par jour, toutes les 2 à 4 semaines

- Une augmentation de plus de 25 % de la fréquence des crises a été rapportée chez 14 % des patients adultes, contre respectivement 26 % et 21 % des patients sous placebo.
- Quand Levet[®] 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 sur la fréquence des absences.
- L'administration de Levet[®] à l'insuffisant rénal peut nécessiter une adaptation de la dose.
- Chez le patient atteint d'insuffisance hépatique sévère, l'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant de déterminer la dose à administrer (cf Posologie/Mode d'administration).
- Des cas de suicide, tentative de suicide, idées et comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques (y compris le lévétiracétam). Une méta-analyse des essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des antiépileptiques a montré une légère augmentation du risque de pensées et comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu. Par conséquent, les patients présentant des signes de dépression et/ou des idées et comportements suicidaires devront être surveillés et un traitement approprié devra être envisagé. Il devra être recommandé aux patients (et à leur personnel soignant) de demander un avis médical si des signes de dépression et/ou des idées et comportements suicidaires surviennent.

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

Médicaments antiépileptiques :

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

Comme chez l'adulte, il n'a pas été mis en évidence d'interaction médicamenteuse cliniquement significative chez des enfants recevant jusqu'à 60 mg/kg/jour de lévétiracétam.

	LEVET LEVETIRACETAM 750 mg Comprimés Pelliculés	Référence : PH-ORG-DEV-0021-V00
		RCP Janvier 2017

Une évaluation rétrospective des interactions pharmacocinétiques chez des enfants et adolescents épileptiques (de 4 à 17 ans) confirme que le traitement en association par le lévétiracétam administré par voie orale n'influence pas les concentrations sériques à l'état d'équilibre de la carbamazépine et du valproate administré de façon concomitante. Toutefois, des données suggèrent une augmentation de la clairance du lévétiracétam de 20 % chez les enfants prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Probénécide :

Le probénécide (500 mg quatre fois par jour), inhibiteur de la sécrétion tubulaire rénale, s'est avéré inhiber la clairance rénale du métabolite principal mais pas celle du lévétiracétam. Néanmoins, la concentration de ce métabolite reste faible. Il est prévisible que d'autres médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active puissent également réduire la clairance rénale du 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.

Contraceptifs oraux et autres interactions pharmacocinétiques :

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

Anti-acides :

Aucune donnée concernant l'influence des antiacides sur l'absorption du lévétiracétam n'est disponible

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données adéquates sur l'utilisation de Levet® chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel dans l'espèce humaine est inconnu.

Levet® ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité.

Comme avec d'autres antiépileptiques, des changements physiologiques pendant la grossesse peuvent affecter la concentration en lévétiracétam. Une diminution des concentrations plasmatiques en lévétiracétam a été observée pendant la grossesse. Cette diminution est plus prononcée pendant le troisième trimestre (jusqu'à 60 % de la concentration de base avant grossesse). Une prise en charge clinique appropriée des femmes enceintes traitées par le lévétiracétam devra être assurée.

L'arrêt des traitements anticonvulsifs peut entraîner une aggravation de la maladie, qui peut être préjudiciable à la mère et au fœtus.

Allaitement

Le lévétiracétam est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé.

	LEVET LEVETIRACETAM 750 mg Comprimés Pelliculés	Référence : PH-ORG-DEV-0021-V00
		RCP Janvier 2017

Toutefois, si un traitement par le lévétiracétam est nécessaire pendant l'allaitement, le rapport bénéfice/risque du traitement devra être évalué en considérant l'importance de l'allaitement.

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : la somnolence, l'asthénie et l'étourdissement. Dans l'analyse des données de tolérance, il n'apparaît pas clairement que ces effets soient dose-dépendants, mais l'incidence et la sévérité des effets indésirables liés au système nerveux central diminuent 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.

Une augmentation de plus de 25 % de la fréquence des crises a été rapportée chez 14 % des patients adultes et enfants de 4 à 16 ans, traités par lévétiracétam pour des crises partielles, contre respectivement 26 % des patients adultes et 21 % des patients enfants sous placebo.

Lors de l'utilisation de Lévétiracetam dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires de l'adulte et de l'adolescent, présentant une épilepsie généralisée idiopathique, la fréquence des absences n'a pas été modifiée.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques (adulte, adolescent, enfant et nourrisson de plus de 1 mois) sont présentés par classe-organes et par fréquence, dans le tableau ci-dessous. Pour les essais cliniques, la fréquence est définie de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau : Liste tabulée des effets indésirables

	LEVET LEVETIRACETAM 750 mg Comprimés Pelliculés	Référence : PH-ORG-DEV-0021-V00
		RCP Janvier 2017

Fréquence Classe - Organe	Très fréquent	Fréquent	Indéterminé
Troubles de l'état général	Asthénie, fatigue.		
Troubles du système nerveux	Somnolence	Amnésie, ataxie, convulsion, vertige, céphalée, hyperkinésie, tremblement, trouble de l'équilibre, trouble de l'attention, trouble de la mémoire.	Paresthésie.
Troubles psychiatriques		Agitation, dépression, labilité émotionnelle/sauts d'humeur, hostilité/agressivité, insomnie, nervosité/irritabilité, troubles de la personnalité, réflexion anormale.	Trouble du comportement, colère, anxiété, confusion, hallucination, trouble psychotique, suicide, tentative de suicide et idée suicidaire
Troubles gastro- intestinaux		Douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausée, vomissement	Pancréatite
Troubles hépatobiliaires			Insuffisance hépatique, hépatite, anomalies des tests de la fonction hépatique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie, prise de poids. Le risque d'anorexie est plus important lors de l'association topiramate lévétiracétam	Perte de poids
Troubles auditifs et labyrinthiques Troubles oculaires		vertige diplopie, vision trouble	
Troubles des tissus musculosquelettique et conjonctif		myalgie	

	LEVET LEVETIRACETAM 750 mg Comprimés Pelliculés	Référence : PH-ORG-DEV-0021-V00
		RCP Janvier 2017

Fréquence Classe - Organe	Très fréquent	Fréquent	Indéterminé
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		blessure accidentelle	
Infections et infestations		infection, rhinopharyngite	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		augmentation de la toux	
Affections de la peau et de ses annexes		éruption cutanée, eczéma, prurit	alopécie ; dans plusieurs cas, une récupération a été observée à l'arrêt du Leviteracetam.
Troubles hématologiques et lymphatiques		thrombocytopénie	leucopénie, neutropénie, pancytopénie (avec aplasie médullaire dans quelques cas).

Description d'effets indésirables sélectionnés :

Le risque d'anorexie est plus important lors de la coadministration de topiramate et de lévétiracétam. Dans plusieurs cas d'alopécie, une régression a été observée à l'arrêt du lévétiracétam.

Population pédiatrique :

Les effets indésirables le plus souvent rapportés chez les enfants ont été : somnolence, hostilité, nervosité, labilité émotionnelle, agitation, anorexie, asthénie et céphalées. Les résultats de tolérance chez les enfants sont comparables avec le profil de tolérance du lévétiracétam observé chez l'adulte, sauf pour les effets indésirables comportementaux et psychiatriques, plus fréquents chez les enfants que chez les adultes (38,6 % versus 18,6 %). Toutefois, le risque relatif a été similaire chez les enfants et les adultes.

Au cours de l'étude de suivi à long terme N01148, les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe des patients âgés de 1 mois à moins de 4 ans ont été : irritabilité (7,9 %), convulsion (7,2 %), somnolence (6,6 %), hyperactivité psychomotrice (3,3 %), trouble du sommeil (3,3 %) et agressivité (3,3 %). Les résultats de tolérance obtenus chez les jeunes enfants concordent avec le profil de tolérance du lévétiracétam chez les enfants plus âgés, de 4 à 16 ans.

4.9. Surdosage

Symptômes :

	LEVET LEVETIRACETAM 750 mg Comprimés Pelliculés	Référence : PH-ORG-DEV-0021-V00
		RCP Janvier 2017

Somnolence, agitation, agressivité, diminution du niveau de conscience, dépression respiratoire et coma ont été observés lors de surdosage avec Levet[®]

Conduite à tenir :

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : antiépileptique (code ATC : N03AX14).

Le principe actif, le lévétiracétam, est un dérivé de la pyrrolidone (le S-énantiomère de l'acétamide alpha-éthyl-2-oxo-1-pyrrolidine), chimiquement non apparenté aux substances actives anticomitiales existantes.

Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action du lévétiracétam n'est pas complètement élucidé mais semble être différent des mécanismes d'action des médicaments antiépileptiques 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 intraneuronales en inhibant partiellement les canaux calciques de type N et en réduisant la libération du calcium des réserves intraneuronales. De plus, le lévétiracétam inverse partiellement l'effet inhibiteur du zinc et des bêta-carbolines sur les canaux GABAergiques et GLYCINergiques.

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

Le lévétiracétam et ses analogues montrent un degré d'affinité pour la protéine 2A de la vésicule synaptique en corrélation avec la puissance de protection contre les crises dans le modèle d'épilepsie des souris audiogènes.

Cette découverte suggère que l'interaction entre le lévétiracétam et la protéine 2A de la vésicule synaptique semble contribuer au mécanisme d'action antiépileptique du médicament.

Effets pharmacodynamiques :

Le lévétiracétam induit une protection contre les crises sur un grand nombre de modèles animaux de convulsions de type partielles et primaires généralisées sans avoir un effet proconvulsivant. Le métabolite principal est inactif.

	LEVET LEVETIRACETAM 750 mg Comprimés Pelliculés	Référence : PH-ORG-DEV-0021-V00
		RCP Janvier 2017

Chez l'homme, une activité dans les épilepsies partielles et généralisées (décharge épileptiforme/réponse photoparoxystique) a confirmé le large spectre du profil pharmacologique du lévétiracétam.

5.1. Propriétés pharmacocinétiques

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

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

Adultes et adolescents :

Absorption :

Le lévétiracétam est rapidement absorbé après administration orale. La biodisponibilité orale absolue est proche de 100 %.

Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont atteintes 1 à 3 heures après la prise. L'état d'équilibre est obtenu après 2 jours d'un schéma d'administration biquotidienne.

Les concentrations maximales (C_{max}) sont généralement égales à 31 et 43 µg/ml après respectivement une dose unique de 1000 mg et une dose répétée de 1000 mg 2 fois par jour.

L'ampleur de l'absorption est indépendante de la dose et n'est pas modifiée par les aliments.

Distribution :

Aucune donnée concernant la distribution tissulaire n'est disponible chez l'homme. Ni le lévétiracétam ni son métabolite principal ne se lient de façon significative aux protéines plasmatiques (< 10 %).

Le volume de distribution du lévétiracétam est d'environ 0,5 à 0,7 l/kg, une valeur proche de celui de l'eau échangeable.

Métabolisme :

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

	LEVET LEVETIRACETAM 750 mg Comprimés Pelliculés	Référence : PH-ORG-DEV-0021-V00
		RCP Janvier 2017

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

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

In vitro, le lévétiracétam et son métabolite principal n'ont pas montré d'inhibition des activités des isoformes du cytochrome P450 hépatique (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 1A2) de l'enzyme glucuronyl transférase (UGT1A1 et UGT1A6) et de l'hydroxylase époxyde. En outre, in vitro, le lévétiracétam n'affecte pas la glucuronidation de l'acide valproïque.

Sur les hépatocytes humains en culture, le lévétiracétam a peu ou pas d'effet sur le CYP1A2, SULT1E1 ou UGT1A1. Le lévétiracétam a causé une légère induction du CYP2B6 et du CYP3A4. Les données in vitro et les données d'interaction in vivo sur les contraceptifs oraux, la digoxine et la warfarine montrent qu'aucune induction enzymatique significative n'est attendue in vivo. En conséquence, une éventuelle interaction de Levet[®] avec d'autres molécules ou vice versa est peu probable.

Élimination :

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

La principale voie d'élimination est urinaire, représentant environ 95 % de la dose (Avec environ 93 % de la dose éliminée en 48 heures). L'élimination par voie fécale ne

Représente que 0,3 % de la dose. L'élimination urinaire cumulative du lévétiracétam et de son métabolite principal représente respectivement 66 % et 24 % de la dose au Cours des 48 premières heures.

La clairance rénale du lévétiracétam et de l'ucb L057 est respectivement de 0,6 et 4,2 ml/min/kg, ce qui indique que le lévétiracétam est éliminé par filtration glomérulaire suivie d'une réabsorption tubulaire, et que le métabolite principal est également éliminé par sécrétion tubulaire active en sus d'une filtration glomérulaire. L'élimination du lévétiracétam est corrélée à la clairance de la créatinine

Sujet âgé :

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

Insuffisance rénale :

La clairance corporelle apparente du lévétiracétam et de son métabolite principal est corrélée à la clairance de la créatinine. Il est donc recommandé d'ajuster les doses quotidiennes d'entretien de Levet[®] sur la base de la clairance de la créatinine chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (cf Posologie/Mode d'administration).

	LEVET LEVETIRACETAM 750 mg Comprimés Pelliculés	Référence : PH-ORG-DEV-0021-V00
		RCP Janvier 2017

Chez les sujets anuriques adultes atteints d'insuffisance rénale au stade terminal, la demi-vie a été d'environ 25 heures entre les séances de dialyse et de 3,1 heures lors des séances de dialyse.

L'élimination fractionnelle du lévétiracétam a été de 51 % au cours d'une séance classique de dialyse de 4 heures.

Insuffisance hépatique :

Chez le sujet atteint d'insuffisance hépatique légère à modérée, il n'existe aucune modification significative de la clairance du lévétiracétam. Chez la plupart des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère, la clairance du lévétiracétam a été réduite de plus de 50 % en raison d'une insuffisance rénale associée (cf Posologie/Mode d'administration).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : Povidone K-30, Croscarmellose sodique, Prosolv 90HD, dioxyde de silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Pelliculage : Sepifilm 003.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur :

60 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC transparent/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Laboratoires PHILADELPHIA Pharma, rte de Tunis km 16 Sidi Salah Sfax.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A - Liste II.