FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levetiracetam Aristogen 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Levetiracetam Aristogen 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Levetiracetam Aristogen 750 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Levetiracetam Aristogen 1 000 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de levetiracetam.
Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de levetiracetam.
Cada comprimido recubierto con película contiene 750 mg de levetiracetam.
Cada comprimido recubierto con película contiene 1 000 mg de levetiracetam.

Excipiente(s) con efecto conocido [para 750 mg solo]
Cada comprimido de Levetiracetam Aristogen 750 mg comprimidos recubiertos con película EFG contiene 0,12 mg de laca de alumino amarillo anaranjado (E110).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Excipiente(s) con efecto conocido

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Levetiracetam Aristogen 250 mg Comprimidos recubiertos con película azules biconvexos y ovalados grabados con una ranura profunda en una cara y la otra cara es lisa. El tamaño es 12,5 – 13,0 mm × 5,9 - 6,4 mm.
La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales

Levetiracetam Aristogen 500 mg Comprimidos recubiertos con película amarillos biconvexos y ovalados grabados con una ranura profunda en una cara y la otra cara es lisa. El tamaño es 18,0 – 18,5 mm × 7,75 – 8,25 mm.
La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales

Levetiracetam Aristogen 750 mg Comprimidos recubiertos con película naranjas biconvexos y ovalados grabados con una ranura profunda en una cara y la otra cara es lisa. El tamaño es 19,1 – 19,6 mm × 8,4 - 8,9 mm.
La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

Levetiracetam Aristogen 1 000 mg
Comprimidos recubiertos con película, blanquecinos y ovalados grabados con una ranura profunda en una cara y la otra cara es lisa. El tamaño es 22,1 – 22,6 mm × 8,7 – 9,2 mm.
La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Levetiracetam está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Levetiracetam está indicado como terapia concomitante
- en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde un mes de edad con epilepsia.
- en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Crisis de inicio parcial

La dosis recomendada para la monoterapia (a partir de los 16 años de edad) y la terapia concomitante es la misma, tal como se muestra a continuación.

Todas las indicaciones

Adultos (≥ 18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento. No obstante, se puede administrar una dosis inicial más baja de 250 mg dos veces al día en base a la evaluación del médico de la reducción de las convulsiones frente a los posibles efectos adversos. Esta se puede aumentar a 500 mg dos veces al día después de dos semanas.
Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1 500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 250 mg o 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

Adolescentes (12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg y niños a partir de 1 mes de edad

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con la edad, el peso y la dosis. Consulte la sección "*Población pediátrica"* para los ajustes de la dosis en función del peso.

Suspensión del tratamiento
Si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en lactantes mayores de 6 meses, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de dosis no deben exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas; en lactantes (menores de 6 meses): las reducciones de dosis no deben exceder de los 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Poblaciones especiales

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes de edad avanzada (65 años en adelante)
Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida (ver «Insuficiencia renal»).

Insuficiencia renal
La dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal.

La tabla siguiente indica cómo debe ajustarse la dosificación en pacientes adultos. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del aclaramiento de creatinina (Cl_{Cr}), en ml/min, del paciente. El Cl_{Cr}, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más, utilizando la fórmula siguiente:

$$Cl_{Cr}\ (ml/min) = \frac{[140\text{-edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} (\times 0{,}85 \text{ para mujeres})$$

Entonces se ajusta el Cl_{Cr} para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

$$Cl_{Cr}\ (ml/min/1{,}73\ m^2) = \frac{ClC_r\ (ml/min)}{\text{ASC del sujeto } (m^2)} \times 1{,}73$$

Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m^2)	Dosis y frecuencia
Normal	≥ 80	500 a 1 500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1 000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis [(1)]	-	500 a 1 000 mg una vez al día [(2)]

[(1)] Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
[(2)] Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

El Cl_{Cr} en ml/min/1,73 m^2 se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adolescentes jóvenes, niños y lactantes, utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

$$Cl_{Cr}\ (ml/min/1{,}73\ m^2) = \frac{\text{Altura (cm)} \times ks}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

ks= 0,45 en recién nacidos a término hasta 1 año de edad; ks= 0,55 en niños menores de 13 años y en adolescentes femeninas; ks= 0,7 en adolescentes varones

Ajuste de la dosificación en lactantes, niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal:

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m^2)	Dosis y frecuencia [1]	
		Lactantes de 1 a menos de 6 meses de edad	Lactantes de 6 a 23 meses de edad, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Normal	≥ 80	7 a 21 mg/kg (0,07 a 0,21 ml/kg) dos veces al día	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) dos veces al día	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	3,5 a 10,5 mg/kg (0,035 a 0,105 ml/kg) dos veces al día	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al día
Grave	< 30	3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) dos veces al día	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis	--	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) una vez al día [2] [4]	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día [3] [5]

[1] Levetiracetam solución oral se debe utilizar para administrar dosis por debajo de 250 mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250 mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios comprimidos y para pacientes que no puedan tragar los comprimidos.
[2] Se recomienda una dosis de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
[3] Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
[4] Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg).
[5] Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es < 60 ml/min/1,73 m2.

Población pediátrica

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con la edad, el peso y la dosis.

La formulación en comprimidos no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. Una solución oral de levetiracetam es la formulación más adecuada para su administración en esta población. Además, las concentraciones de comprimidos disponibles no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesen menos de 25 kg, para pacientes que no puedan tragar los comprimidos o para la administración de dosis por debajo de 250 mg.
En todos estos casos se debe utilizar una solución oral de levetiracetam.

Monoterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años.
No hay datos disponibles.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Adolescentes (de 16 y 17 años de edad) con un peso de 50 kg o más, con crisis convulsivas de inicio parcial con o sin generalización secundaria y recientemente diagnosticados con epilepsia

Consulte la sección anterior en *"Adultos (≥ 18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) que pesen 50 kg o más"*.

Terapia concomitante en lactantes de 6 a 23 meses, niños (de 2 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg

Una solución oral de levetiracetam es la formulación más adecuada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años.

En niños a partir de 6 años de edad se debe utilizar solución oral de levetiracetam para administrar dosis por debajo de 250 mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250 mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios comprimidos y para pacientes que no puedan tragar los comprimidos.

Se debe utilizar la dosis menor eficaz para todas las indicaciones. La dosis inicial para un niño o adolescente de 25 kg debe ser 250 mg dos veces al día con una dosis máxima de 750 mg dos veces al día.

La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos para todas las indicaciones. Consulte la sección anterior sobre *"Adultos (≥ 18 años) y adolescentes (12 a 17 años) con un peso igual o superior a 50 kg para todas las indicaciones"*.

Terapia concomitante en lactantes desde 1 mes a menos de 6 meses de edad
La solución oral es la formulación que debe usarse en lactantes.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película se administran por vía oral, con una cantidad suficiente de líquido y pueden administrarse con o sin alimentos. Tras la administración oral de levetiracetam se puede apreciar su sabor amargo. La posología diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia renal
La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis (ver la sección 4.2).

Lesión renal aguda
El uso de levetiracetam se ha asociado muy raramente con lesión renal aguda, con un tiempo de aparición que va desde unos días a varios meses.

Recuentos de células sanguíneas
Se han descrito casos raros de disminución en los recuentos de células sanguíneas (neutropenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) asociados con la administración de levetiracetam, generalmente al principio del tratamiento. En pacientes que experimenten debilidad

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

importante, pirexia, infecciones recurrentes o trastornos de la coagulación se recomienda un recuento de células sanguíneas completo (ver sección 4.8).

Suicidio
Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos o comportamientos suicidas.

Comportamientos anómalos y agresivos
Levetiracetam puede causar síntomas psicóticos y anomalías en el comportamiento, como irritabilidad y agresividad. Los pacientes tratados con levetiracetam deben ser controlados por si desarrollan síntomas psiquiátricos que indiquen cambios de ánimo y/o personalidad. Si se observan estos comportamientos, se debe modificar el tratamiento o interrumpirlo de forma gradual. Si se interrumpe, ver sección 4.2.

Empeoramiento de crisis epilépticas
Como sucede en el caso de otros tipos de antiepilépticos, levetiracetam puede agravar, en raras ocasiones, la frecuencia o la intensidad de las crisis epilépticas. Este efecto paradójico se notificó principalmente durante el primer mes después del inicio o del aumento de la dosis de levetiracetam y fue reversible tras la interrupción o la reducción de la dosis del fármaco. Se debe advertir a los pacientes que consulten a su médico de inmediato en caso de agravamiento de la epilepsia.

Se ha notificado, por ejemplo, falta de eficacia o empeoramiento de las crisis epilépticas en pacientes con epilepsia asociada, con mutaciones de la subunidad alfa 8 del canal de sodio dependiente de voltaje (SCN8A).

Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma
Se han observado casos raros de prolongación del intervalo QT en el ECG durante la post-comercialización. Levetiracetam se debe usar con cuidado en pacientes con prolongación del intervalo QTc, en pacientes tratados de forma concomitante con fármacos que afecten al intervalo QTc o en pacientes con enfermedades cardiacas preexistentes o alteraciones electrolíticas de importancia.

Población pediátrica

La formulación en comprimidos no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años.

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

Excipientes
Levetiracetam Aristogen 750 mg comprimidos recubiertos con película EFG puede producir reacciones alérgicas porque contiene laca de aluminio amarillo anaranjado (E110).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos antiepilépticos
Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam.
Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato. Sin embargo, los datos sugieren un incremento del aclaramiento de levetiracetam del 20 % en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Probenecid
Probenecid (500 mg cuatro veces al día), agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. Con todo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

Metotrexato
Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas
Dosis diarias de 1 000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2 000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

Laxantes
Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam. Por ello, no se debe tomar macrogol por vía oral al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

Alimentos y alcohol
El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.
No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben recibir el consejo del especialista. Cuando una mujer esté planeando quedarse embarazada se debe revisar el tratamiento con levetiracetam. Al igual que con todos los medicamentos antiepilépticos, se debe evitar la retirada brusca de levetiracetam, ya que puede conducir a la aparición de crisis que pueden tener consecuencias graves para la mujer y para el feto. Siempre que sea posible es preferible la monoterapia, ya que el tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

puede estar asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que con la monoterapia, dependiendo de los antiepilépticos asociados.

Embarazo

La gran cantidad de datos post-comercialización en mujeres embarazadas expuestas a monoterapia con levetiracetam (más de 1800, entre los que hay más de 1500 exposiciones ocurridas durante el 1er trimestre) no sugiere un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas graves. Hay una evidencia limitada disponible sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a monoterapia con levetiracetam en el útero. Los datos de dos estudios observacionales de registro poblacional realizados en gran parte en el mismo conjunto de datos de los países nórdicos y que incluyen a más de 1.000 niños nacidos de mujeres con epilepsia expuestas prenatalmente a la monoterapia con levetiracetam no sugieren un mayor riesgo de trastornos del espectro autista o discapacidad intelectual en comparación con los niños nacidos de mujeres con epilepsia no expuestas a un fármaco antiepiléptico en el útero. El tiempo medio de seguimiento de los niños del grupo de levetiracetam fue menor que el del grupo de niños no expuestos a ningún fármaco antiepiléptico (por ejemplo, 4.4 años frente a 6.8 años en uno de los estudios).

Levetiracetam se puede usar durante el embarazo, si tras una cuidadosa evaluación, se considera clínicamente necesario. En este caso, se recomienda la dosis efectiva más baja.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar a las concentraciones de levetiracetam. Se ha observado la disminución de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta el 60 % de la concentración inicial antes del embarazo). Debe asegurarse un control clínico adecuado de la mujer embarazada tratada con levetiracetam.

Lactancia

Levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda la lactancia natural. Sin embargo, si durante el periodo de lactancia es necesario el tratamiento con levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniéndose en cuenta la importancia de la lactancia natural.

Fertilidad

En los estudios en animales no se detectó impacto sobre la fertilidad (ver sección 5.3). No hay datos clínicos disponibles, se desconoce el posible riesgo en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de levetiracetam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.
Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Por tanto, se recomienda precaución a los pacientes cuando realicen tareas que requieran habilidad específica, p. ej conducir vehículos o utilizar maquinaria. Se aconseja a los pacientes no conducir o utilizar maquinaria hasta que se compruebe que su capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de reacciones adversas que se muestra más abajo se basa en el análisis del conjunto de

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

los ensayos clínicos controlados con placebo agrupados con todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3 416 pacientes tratados con levetiracetam.
Estos datos se complementan con el uso de levetiracetam en los correspondientes ensayos de extensión abierta, así como con la experiencia post-comercialización. El perfil de seguridad de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad (adultos y pacientes pediátricos) y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia.

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes, niños y lactantes mayores de 1 mes) y en la experiencia post-comercialización de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad y su frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000) y muy raras (< 1/10 000).

Clasificación por órganos y sistema MedDRA	Categoría de frecuencias				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis			Infección	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis	
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia	
Trastornos psiquiátricos		Depresión, hostilidad/ agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad	Tentativa de suicidio, ideación suicida, alteraciones psicóticas, comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, confusión,	Suicidio, trastornos de personalidad, pensamiento anormal, delirio	Trastorno obsesivo compulsivo [(2)]

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

			ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación		
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargia, temblor	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención	Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia, alteración de la marcha, encefalopatía, Crisis epilépticas agravadas, síndrome neuroléptico maligno*	
Trastornos oculares			Diplopía, visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo			
Trastornos cardiacos				Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos			
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, nausea		Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares			Pruebas anormales de la función hepática	Fallo hepático, hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción	Alopecia, eczema, prurito	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme	
Trastornos			Debilidad muscular, mialgia	Rabdomiólisis y aumento de	

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				creatinfosfoquinasa sanguínea*	
Trastornos renales y urinarios				Lesión renal aguda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia/fatiga			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Lesión		

*Ver la descripción de reacciones adversas seleccionadas
** Se han observado casos muy raros de aparición de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en pacientes con antecedentes subyacentes de TOC o trastornos psiquiátricos durante la poscomercialización
***La prevalencia es significativamente mayor en pacientes japoneses en comparación con pacientes no japoneses.

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad multiorgánica
Se han notificado en raras ocasiones reacciones de hipersensibilidad multiorgánica (también denominadas reacciones de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos, DRESS) en pacientes tratados con levetiracetam. Las manifestaciones clínicas se pueden desarrollar entre 2 y 8 semanas después del inicio del tratamiento. Estas reacciones son de manifestación variable, aunque se presentan típicamente con fiebre, erupción cutánea, edema facial, linfadenopatías y anomalías hematológicas, y se pueden asociar con la afectación de diferentes sistemas orgánicos, principalmente el hígado. Se debe suspender el tratamiento con levetiracetam si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad multiorgánica.

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam se administra junto con topiramato. En varios casos de alopecia, se observa una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam.

En algunos casos de pancitopenia se observó supresión de la médula ósea.
Tras la administración de levetiracetam se han notificado raramente casos de encefalopatía. Estas reacciones adversas generalmente ocurrieron al principio del tratamiento (de varios días a varios meses) y fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Población pediátrica

En pacientes desde 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos de extensión abiertos y controlados con placebo. Sesenta de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En pacientes de 4 a 16 años de edad, un total de 645 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo y de extensión abierta. 233 de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En ambos rangos de edad pediátricos, estos datos se complementan con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Además, 101 lactantes menores de 12 meses han sido expuestos en un estudio de seguridad post autorización. No se identificó ningún problema de seguridad nuevo con levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia.

Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años, se notificaron vómitos (muy frecuentes, 11,2 %), agitación (frecuente, 3,4 %), cambios de humor (frecuentes, 2,1 %), labilidad emocional (frecuente, 1,7 %), agresividad, (frecuente, 8,2 %), comportamiento anormal (frecuente, 5,6 %) y letargia (frecuente 3,9 %) más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad. En lactantes y niños de 1 mes a menos de 4 años, se notificó irritabilidad (muy frecuente, 11,7 %) y coordinación anormal (frecuente, 3,3 %) más frecuentemente que en otros grupos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Un estudio de seguridad pediátrica doble ciego controlado con placebo con diseño de no-inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial. Se concluyó que levetiracetam no era diferente (no era inferior) a placebo con respecto al cambio en la puntuación en la escala *Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite* desde el inicio en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento, medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado (cuestionario CBCL de Achenbach), indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con levetiracetam. Sin embargo, los sujetos que tomaron levetiracetam en el ensayo de seguimiento a largo plazo abierto no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su función emocional y comportamiento; en concreto, las medidas del comportamiento agresivo no empeoraron con respecto al inicio.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Se ha observado somnolencia, agitación, agresión, nivel de consciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

Tratamiento de la sobredosificación

En la sobredosis aguda puede vaciarse el contenido del estómago por lavado gástrico o por inducción de la emesis. No hay antídoto específico para levetiracetam. El tratamiento de la sobredosificación será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficacia de la eliminación por diálisis es del 60 % para el levetiracetam y del 74 % para el metabolito primario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX14

El principio activo, levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de α-etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar. Los estudios *in vivo* e *in vitro* sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula.
Estudios *in vitro* muestran que levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de Ca^{2+} mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca^{2+} tipo N, y reduciendo la liberación de Ca^{2+} de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y β-carbolinas. Por otra parte, estudios *in vitro* muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral de roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

Efectos farmacodinámicos

Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y de generalizada primaria sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo. En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal), ha confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico de levetiracetam.

Eficacia clínica y seguridad

Terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad, con epilepsia

En adultos, la eficacia de levetiracetam ha sido demostrada en 3 ensayos doble ciego, controlados con placebo a dosis de 1 000 mg, 2 000 mg o 3 000 mg/día, administrados en dos dosis separadas, con una duración de tratamiento de hasta 18 semanas. En un análisis agrupado, el porcentaje de pacientes que alcanzó una reducción de al menos el 50 %, desde el inicio, en la frecuencia de crisis de inicio parcial por semana, a dosis estable (12/14 semanas) fue del 27,7 %, 31,6 % y 41,3 % para los pacientes en tratamiento con 1 000, 2 000 o 3 000 mg de levetiracetam respectivamente y del 12,6 % para los pacientes tratados con placebo.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos (de 4 a 16 años), la eficacia de levetiracetam se demostró en un ensayo doble-ciego, controlado con placebo, en el que se incluyeron 198 pacientes y con una duración de tratamiento de 14 semanas. En este ensayo, los pacientes recibieron levetiracetam a una dosis fija de 60 mg/kg/día (administrada dos veces al día).

El 44,6 % de los pacientes tratados con levetiracetam y el 19,6 % de los pacientes tratados con placebo tuvieron una reducción de al menos el 50 % desde el inicio, en la frecuencia de crisis de inicio parcial por semana. Con un tratamiento continuado a largo plazo, el 11,4 % de los pacientes estuvieron libres de crisis durante al menos 6 meses y el 7,2 % estuvieron libres de crisis durante al menos 1 año.

La eficacia de levetiracetam en pacientes pediátricos (de 1 mes a menos de 4 años de edad) se estableció en un ensayo doble ciego, controlado con placebo que incluyó 116 pacientes y tuvo una duración del tratamiento de 5 días. En este ensayo a los pacientes se les prescribieron dosis diarias de solución oral de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg o 50 mg/kg según el programa de ajuste de dosis por edad. En este ensayo se

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

utilizaron dosis de 20 mg/kg/día a 40 mg/kg/día para lactantes de 1 mes a menos de 6 meses de edad y dosis de 25 mg/kg/día a 50 mg/kg/día para lactantes de 6 meses a niños menores de 4 años de edad. La dosis diaria total se administró en dos veces al día.

La medida principal de la efectividad fue la tasa de respondedores (porcentaje de pacientes con una reducción de ≥ 50 % en promedio de la frecuencia de las crisis de inicio parcial diarias desde el inicio) evaluada por medio de un lector central ciego utilizando un video-electroencefalograma (EEG) durante 48 horas. El análisis de la eficacia consistió en 109 pacientes que tuvieron al menos 24 horas de video EEG tanto al inicio como en periodos de evaluación. El 43,6 % de los pacientes tratados con levetiracetam y el 19,6 % de los pacientes con placebo se consideraron como respondedores. Los resultados coincidieron a través de los grupos de edad. Con tratamiento continuado a largo plazo, el 8,6 % de los pacientes estuvieron libres de crisis durante al menos 6 meses y el 7,8 % estuvieron libres de crisis durante al menos 1 año.

35 lactantes menores de 1 año de edad con crisis de inicio parcial estuvieron expuestos en los ensayos clínicos controlados con placebo, de los cuales sólo 13 eran menores de 6 meses.

Monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 16 años con epilepsia de diagnóstico reciente

La eficacia de levetiracetam en monoterapia se demostró en un ensayo doble ciego, de grupos paralelos, de no inferioridad frente a carbamazepina de liberación controlada en 576 pacientes a partir de los 16 años con epilepsia de nuevo o reciente diagnóstico. Los pacientes tenían que presentar crisis parciales no provocadas o únicamente crisis tónico-clónicas generalizadas. Los pacientes fueron aleatorizados a carbamazepina de liberación controladas de 400-1 200 mg/día o a levetiracetam de 1 000-3 000 mg/día, y la duración del tratamiento fue de hasta 121 semanas en función de la respuesta.
El 73,0 % de los pacientes tratados con levetiracetam y el 72,8 % de los pacientes tratados con carbamazepina de liberación controlada alcanzaron un período de 6 meses libres de crisis; la diferencia absoluta ajustada entre los tratamientos fue de 0,2 % (IC 95 %: -7,8 % 8,2 %). Más de la mitad de los pacientes permanecieron libres de crisis durante 12 meses (56,6 % y 58,5 % de los sujetos con levetiracetam y con carbamazepina de liberación controlada respectivamente).

En un estudio que refleja la práctica clínica, se pudo retirar la medicación antiepiléptica concomitante en un número limitado de pacientes que habían respondido a la terapia concomitante con levetiracetam (36 de 69 pacientes adultos).

Terapia concomitante en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y en adolescentes mayores de 12 años, con Epilepsia Mioclónica Juvenil

La eficacia de levetiracetam se demostró en un ensayo doble ciego, controlado con placebo de 16 semanas de duración, en pacientes a partir de los 12 años que sufrían epilepsia generalizada idiopática con crisis mioclónicas en diferentes síndromes. La mayoría de los pacientes presentaban epilepsia mioclónica juvenil. En este estudio, la dosis de levetiracetam fue de 3 000 mg/día repartida en dos dosis. El 58,3 % de los pacientes tratados con levetiracetam y el 23,3 % de los pacientes tratados con placebo, tuvieron una reducción de al menos el 50 % de días con crisis mioclónicas por semana. Con un tratamiento continuado a largo plazo, el 28,6 % de los pacientes estuvieron libres de crisis mioclónicas durante al menos 6 meses y el 21,0 % estuvieron libres de crisis mioclónicas durante al menos 1 año.

Terapia concomitante en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años, con epilepsia generalizada idiopática

La eficacia de levetiracetam se demostró en un ensayo doble-ciego de 24 semanas, controlado con placebo en el que se incluyeron adultos, adolescentes y un número limitado de niños con epilepsia generalizada idiopática con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en diferentes síndromes (epilepsia mioclónica juvenil, ausencia juvenil, ausencia infantil o epilepsia con crisis de Gran mal al despertar). En este estudio,

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

la dosis de levetiracetam fue de 3 000 mg/día para adultos y adolescentes o de 60 mg/kg/día para niños, administrados en dos dosis separadas.
El 72,2 % de los pacientes tratados con levetiracetam y el 45,2 % de los pacientes tratados con placebo tuvieron una reducción de al menos el 50 % en la frecuencia de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias por semana. Con un tratamiento continuado a largo plazo, el 47,4 % de los pacientes estuvieron libres de crisis tónico-clónicas durante al menos 6 meses y el 31,5 % estuvieron libres de crisis tónico-clónicas durante al menos 1 año.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra- e inter- individual. No hay modificación del aclaramiento después de la administración repetida. No hay evidencia de variabilidad relevante de género, raza o circadiana. El perfil farmacocinético en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable.

Debido a que su absorción es completa y lineal, se pueden predecir los niveles plasmáticos, expresados como mg/kg de peso corporal, tras la administración oral de levetiracetam. Por consiguiente, no se necesita monitorizar los niveles plasmáticos de levetiracetam.

En adultos y niños se ha mostrado una correlación significativa entre las concentraciones en saliva y en plasma (tasa de concentraciones saliva/plasma van de 1 a 1,7 para la formulación de comprimidos y para la formulación de solución oral tras 4 horas después de la dosis).

Adultos y adolescentes

Absorción

Levetiracetam se absorbe rápidamente después de su administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100 %.
El pico de nivel plasmático (C_{max}) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días con la pauta de administración de dos veces al día. Los valores normales del pico plasmático (C_{max}) después de una dosis simple de 1 000 mg y de una dosis repetida de 1000 mg dos veces al día son del 31 y 43 µg/ml respectivamente.
El grado de absorción es dosis-independiente y no está alterado por los alimentos.

Distribución

No se dispone de datos de distribución tisular en humanos.
Ni levetiracetam ni su metabolito primario se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (< 10 %).
El volumen de distribución del levetiracetam es aproximadamente de 0,5 a 0,7 l/kg, valor cercano al volumen total del agua corporal.

Metabolismo o Biotransformación

Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24 % de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario, ucb L057, no está soportada por las isoformas del citocromo P_{450} hepático. La hidrólisis del grupo acetamida se pudo medir en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

Se identificaron también dos metabolitos minoritarios. Uno estaba formado por la hidroxilación del anillo de la pirrolidona (1,6 % de la dosis) y el otro por la apertura del anillo de la pirrolidona (0,9 % de la dosis).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Otros compuestos no identificados representaban solamente el 0,6 % de la dosis.

No se evidenció interconversión enantiomérica *in vivo* para levetiracetam o para su metabolito primario.

Los estudios *in vitro* han mostrado que levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las isoformas principales del citocromo P_{450} hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), la glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y la actividad de la epóxido hidroxilasa.
Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación *in vitro* del ácido valproico.

En cultivos de hepatocitos humanos, levetiracetam tuvo poco o ningún efecto sobre el CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam provocó una leve inducción del CYP2B6 y del CYP3A4. Los datos de interacciones *in vitro* e *in vivo* con anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera que exista una inducción enzimática significativa *in vivo*. Por consiguiente, es muy poco probable que levetiracetam interaccione con otras sustancias, o viceversa.

Eliminación

La vida media plasmática en adultos fue de 7 ± 1 horas y no varió con la dosis, con la vía de administración o con la administración repetida. El aclaramiento corporal total medio fue de 0,96 ml/min/kg.

La ruta mayoritaria de excreción fue por vía urinaria, alcanzando una media del 95 % de la dosis (aproximadamente un 93 % de la dosis se excretaba dentro de las primeras 48 horas). La excreción por vía fecal representaba solamente el 0,3 % de la dosis.

La excreción urinaria acumulada de levetiracetam y de su metabolito primario durante las primeras 48 horas alcanzó, respectivamente, el 66 % y el 24 % de la dosis.

El aclaramiento renal de levetiracetam y de ucb L057 es de 0,6 y de 4,2 ml/min/kg respectivamente, lo que indica que levetiracetam se excreta por filtración glomerular con subsiguiente reabsorción tubular y que el metabolito primario se excreta también por secreción tubular activa en adición a la filtración glomerular. La eliminación de levetiracetam está correlacionada con el aclaramiento de creatinina.

Pacientes de edad avanzada

En la vejez, la vida media se incrementa alrededor de un 40 % (10 a 11 horas). Esto está relacionado con la disminución de la función renal en esta población (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal
El aclaramiento corporal aparente está relacionado con el aclaramiento de creatinina, tanto para levetiracetam como para su metabolito primario. Así, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de levetiracetam en base al aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2).
En sujetos adultos con patología renal terminal anúrica la vida media fue aproximadamente de 25 y de 3,1 horas durante los períodos interdiálisis e intradiálisis respectivamente.
La fracción de levetiracetam eliminada durante una sesión de diálisis normal de 4 horas fue de un 51 %.

Insuficiencia hepática
En sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada no hubo modificación relevante del aclaramiento de levetiracetam. En la mayoría de los sujetos con insuficiencia hepática grave el aclaramiento de levetiracetam se redujo en más del 50 % como consecuencia de la insuficiencia renal concomitante (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Niños (de 4 a 12 años)

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Después de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media de levetiracetam fue de 6,0 horas. El aclaramiento corporal aparente ajustado al peso fue alrededor de un 30 % más alto que en los adultos epilépticos.
Tras la administración de dosis orales repetidas (de 20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (de 4 a 12 años), levetiracetam se absorbió rápidamente. El pico de concentración plasmática se observó entre 0,5 y 1,0 horas después de la administración. Se observaron incrementos lineales y proporcionales a la dosis para los picos de concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva. La vida media de eliminación fue aproximadamente de 5 horas. El aclaramiento corporal aparente fue de 1,1 ml/min/kg.

Lactantes y niños (de 1 mes a 4 años)
Tras la administración de dosis únicas (20 mg/kg) de solución oral 100 mg/ml a niños epilépticos (de 1 mes a 4 años), levetiracetam fue rápidamente absorbido y los picos de concentraciones plasmáticas se observaron aproximadamente 1 hora tras la administración. Los resultados farmacocinéticos indicaron que la vida media era inferior (5,3 horas) que para adultos (7,2 horas) y el aclaramiento aparente era más rápido (1,5 ml/min/kg) que para adultos (0,96 ml/min/kg).

En el análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes desde 1 mes a 16 años de edad, el peso corporal estuvo significativamente relacionado con el aclaramiento aparente (aumento en el aclaramiento con aumento del peso corporal) y con el volumen de distribución aparente. La edad también tuvo influencia sobre ambos parámetros. Este efecto fue pronunciado para los lactantes más pequeños y decreció al ir aumentando la edad hasta hacerse insignificante alrededor de los 4 años de edad.

En ambos análisis farmacocinéticos poblacionales hubo alrededor de un 20 % de aumento en el aclaramiento aparente de levetiracetam cuando se administró conjuntamente con un medicamento antiepiléptico inductor enzimático.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad, potencial carcinogénico.

Los efectos adversos no observados en estudios clínicos, pero vistos en la rata y en menor grado en el ratón a niveles de exposición similares a los de exposición en humanos y con posible repercusión en el uso clínico, fueron modificaciones hepáticas que indican una respuesta adaptativa con incremento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltración de grasa e incremento de las enzimas hepáticas en plasma.

No se observó ninguna reacción adversa sobre el rendimiento reproductivo o la fertilidad en ratas macho o hembra a dosis de hasta 1 800 mg/kg/día (6 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a los mg/m2 o a la exposición) en los padres y en la generación F1.

Se realizaron dos estudios de desarrollo embriofetal (EFD) en ratas a 400, 1 200 y 3 600 mg/kg/día. A 3 600 mg/kg/día, sólo en uno de los dos estudios EFD hubo una ligera disminución en el peso fetal asociada con un aumento mínimo de variaciones en el esqueleto/anomalías menores. No hubo efecto sobre la embriomortalidad y no aumentó la incidencia de malformaciones. El NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) fue 3 600 mg/kg/día para ratas hembra preñadas (12 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (MRHD) en base a los mg/m_2) y 1 200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embriofetal en conejos cubriendo dosis de 200, 600, 800, 1 200 y 1 800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1.800 mg/kg/día indujo una marcada toxicidad materna y un descenso del peso fetal asociado con un aumento en la incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares/esqueléticas. El NOAEL fue < 200 mg/kg/día para las madres y 200 mg/kg/día para los fetos (igual a la MRHD en base a los mg/m_2).

Se realizó un estudio de desarrollo peri- y post- natal en ratas con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1 800 mg/kg/día. El NOAEL fue ≥ 1 800 mg/kg/día para las hembras F0 y para la supervivencia, crecimiento y desarrollo de las crías F1 hasta el destete (6 veces la MRHD en base a los mg/m^2).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Estudios en ratas y perros neonatos y jóvenes demostraron que no había efectos adversos en ninguno de los parámetros estándar de desarrollo o maduración a dosis hasta 1 800 mg/kg/día (6-17 veces la MRHD en base a los mg/m^2).

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Almidón de maíz
Sílice coloidal anhidra (E551)
Povidona (K-30) (E1201)
Talco (E553b)
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento del comprimido:
Dióxido de titanio (E-171)

Levetiracetam Aristogen 250 mg
Hipromelosa 3cp & 6cp (E-464)
Macrogol 4000
Laca aluminio con carmín de índigo (E132)

Levetiracetam Aristogen 500 mg
Hipromelosa 3cp & 6cp (E464)
Macrogol 4000
Óxido de hierro amarillo (E172)

Levetiracetam Aristogen 750 mg
Hipromelosa 3cp & 6cp (E464)
Macrogol 4000
Índigo carmin (E132)
Amarillo ananranjado S (E110)
Óxido de hierro rojo (E172)

Levetiracetam Aristogen 1 000 mg
Hipromelosa 5cp (E464)
Macrogol 400

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Levetiracetam Aristogen comprimidos recubiertos con película se envasan en blísteres de PVC/PE/PVdC – Aluminio o en frascos HDPE con cierre de polipropileno.

Tamaño de envase:

Levetiracetam Aristogen 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Envase con blíster: 10, 20, 30, 50, 60, 100 y 200 comprimidos recubiertos con película

Levetiracetam Aristogen 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Envase con blíster: 10, 30, 50, 60, 100 y 200 comprimidos recubiertos con película

Levetiracetam Aristogen 750 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Envase con blíster: 10, 30, 50, 60, 100 y 200 comprimidos recubiertos con película

Levetiracetam Aristogen 1.000 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Envase con blíster: 10, 30, 50, 60, 100 y 200 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Levetiracetam Aristogen 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 74.785
Levetiracetam Aristogen 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 74.786
Levetiracetam Aristogen 750 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 86.816
Levetiracetam Aristogen 1 000 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 74.788

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

250 mg, 500 mg, 1 000 mg:
Fecha de la primera autorización: 22/11/2011
Renovación de la autorización: 17/02/2017

750 mg:
Fecha de la primera autorización: 12/04/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2025
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios