

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levetiracetam NORMON 5 mg/ml solución para perfusión
Levetiracetam NORMON 10 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Levetiracetam NORMON 5 mg/ml solución para perfusión:
Cada mililitro contiene 5 mg de levetiracetam.

Cada bolsa de 100 ml contiene 500 mg de levetiracetam .

Excipientes con efecto conocido : Cloruro de sodio, acetato de sodio (contiene 368,7 mg de sodio por bolsa) .

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

Levetiracetam NORMON 10 mg/ml solución para perfusión :

Cada mililitro contiene 10 mg de levetiracetam.

Cada bolsa de 100 ml contiene 1000 mg de levetiracetam .

Excipientes con efecto conocido : Cloruro de sodio, acetato de sodio (contiene 341,15 mg de sodio por bolsa) .

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

La solución es transparente incolora o ligeramente amarillenta.

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 de 16 años de edad o mayores 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 y en niños mayores de 4 años 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. Levetiracetam solución para perfusión es una alternativa para pacientes en los que la administración oral no es viable temporalmente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1500 mg dos veces al día.

Terapia concomitante en 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.

Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

Duración del tratamiento

No se tiene experiencia en la administración de levetiracetam intravenoso por un periodo superior a 4 días.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

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 (CLcr), en ml/min, del paciente. El CLcr, 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:

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

Entonces se ajusta el CLcr para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

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

Ajuste de la dosificación para 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 1500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1000 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 1000 mg una vez al día ⁽²⁾

⁽¹⁾ Se recomienda una dosis de carga de 750 mg 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 CLcr en ml/min/1,73 m² se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para niños y adolescentes jóvenes utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altura (cm)} \times \text{ks}}{\text{-----}}$$

Creatinina sérica (mg/dl)

ks= 0,55 en niños menores de 13 años y en adolescentes femeninas;
ks= 0,7 en adolescentes varones.

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

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosis y frecuencia
		Niños desde 4 años de edad y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Normal	> 80	10 a 30 mg/kg (2,0 a 6,0 ml/kg para levetiracetam 5 mg/ml y 1,0 a 3,0 ml/kg para levetiracetam 10 mg/ml) dos veces al día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (2,0 a 4,0 ml/kg para levetiracetam 5 mg/ml y 1,0 a 2,0 ml/kg para levetiracetam 10 mg/ml) dos veces al día
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (1,0 a 3,0 ml/kg para levetiracetam 5 mg/ml y 0,5 a 1,5 ml/kg para levetiracetam 10 mg/ml) dos veces al día
Grave	< 30	5 a 10 mg/kg (1,0 a 2,0 ml/kg para levetiracetam 5 mg/ml y 0,5 a 1,0 ml/kg para levetiracetam 10 mg/ml) dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis	--	10 a 20 mg/kg (2,0 a 4,0 ml/kg para levetiracetam 5 mg/ml y 1,0 a 2,0 ml/kg para levetiracetam 10 mg/ml) una vez al día ^{(1) (2)}

⁽¹⁾ Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (3,0 ml/kg para levetiracetam 5 mg/ml y 1,5 ml/kg para levetiracetam 10 mg/ml) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

⁽²⁾ Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (1,0 a 2,0 ml/kg para levetiracetam 5 mg/ml y 0,5 a 1,0 ml/kg para levetiracetam 10 mg/ml).

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.

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.

Terapia concomitante en niños de 4 a 11 años de edad y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg

La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg dos veces al día.

En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis hasta los 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deben exceder de aumentos o reducciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se debe utilizar la dosis menor eficaz.

La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Dosis recomendada para niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial:	Dosis máxima:
	10 mg/kg dos veces al día	30 mg/kg dos veces al día
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (30 ml para levetiracetam 5 mg/ml y 15 ml para levetiracetam 10 mg/ml) dos veces al día	450 mg (90 ml para levetiracetam 5 mg/ml y 45 ml para levetiracetam 10 mg/ml) dos veces al día
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (40 ml para levetiracetam 5 mg/ml y 20 ml para levetiracetam 10 mg/ml) dos veces al día	600 mg (120 ml para levetiracetam 5 mg/ml y 60 ml para levetiracetam 10 mg/ml) dos veces al día
25 kg	250 mg (50 ml para levetiracetam 5 mg/ml y 25 ml para levetiracetam 10 mg/ml) dos veces al día	750 mg (150 ml para levetiracetam 5 mg/ml y 75 ml para levetiracetam 10 mg/ml) dos veces al día
A partir de 50 kg ⁽²⁾	500 mg (100 ml para levetiracetam 5 mg/ml y 50 ml para levetiracetam 10 mg/ml) dos veces al día	1500 mg (300 ml para levetiracetam 5 mg/ml y 150 ml para levetiracetam 10 mg/ml) dos veces al día

⁽¹⁾ Niños con un peso de 25 kg o inferior deben preferiblemente iniciar el tratamiento con levetiracetam.

⁽²⁾ La dosis en niños y adolescentes con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Terapia concomitante en niños menores de 4 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam en niños menores de 4 años.

Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

El tratamiento con levetiracetam puede iniciarse tanto por administración intravenosa como por administración oral.

La conversión a o bien desde la administración oral a la administración intravenosa puede hacerse directamente sin modificar la dosis. Debería mantenerse la dosis diaria total y la frecuencia de administración.

Levetiracetam es solamente para uso por vía intravenosa y la dosis recomendada debe administrarse como una perfusión intravenosa de 15 minutos (ver sección 6.6).

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Supresión del tratamiento

De acuerdo con la práctica clínica habitual, si se ha de suprimir 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 niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de la dosis no deberían exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas).

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 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 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 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 suicidas.

Población pediátrica

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 5 mg/ml: Este medicamento contiene 16,03 mmol (ó 368,7 mg) de sodio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Levetiracetam 10 mg/ml: Este medicamento contiene 14,83 mmol (ó 341,15 mg) de sodio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

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

Se ha comprobado que 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. Es de esperar que otros fármacos que se excretan por secreción tubular activa puedan reducir también el aclaramiento renal del metabolito. No se ha estudiado el efecto del levetiracetam sobre el probenecid y no se conoce el efecto de levetiracetam sobre otros fármacos secretados activamente, p. ej. AINEs, sulfonamidas y metotrexato.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas

Dosis diarias de 1000 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 2000 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.

Alcohol

No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de levetiracetam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea estrictamente necesario.

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, 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. La retirada de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

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

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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

El perfil de acontecimientos adversos que se muestra más abajo se basa en el análisis del conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo en todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3416 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 postcomercialización. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. 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. Puesto que la exposición a levetiracetam intravenoso fue reducida y ya que las formulaciones oral e intravenosa son bioequivalentes, la información de seguridad de levetiracetam intravenoso se basará en levetiracetam oral.

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos (en adultos, adolescentes y niños) y en la experiencia post-comercialización de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. La frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Nasofarín- gitis			Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción de Hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos del metabo- lismo y de la nutrición		Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos		Depresión, hostilidad/ agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo/ irritabilidad	Intento de suicidio, ideación suicida, alteraciones psicóticas, comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación	Suicidio completa- do, trastornos de personalidad, pensamiento anormal
Trastornos del sistema nervioso	Somnolen- cia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención	Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia
Trastornos oculares			Diplopía, visión borrosa	

Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos		
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares			Pruebas anormales de la función hepática	Fallo hepático, hepatitis
Trastornos renales y urinarios				Lesión renal aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash	Alopecia, eczema, prurito	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Debilidad muscular, mialgia	Rabdomiólisis y aumento de creatinfosfoquinasa sanguínea*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia/fatiga		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Lesión	

* La prevalencia es significativamente mayor en pacientes japoneses en comparación con pacientes no japoneses.

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.

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

El riesgo de anorexia es mayor cuando topiramato se administra junto con levetiracetam.

En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam.

En alguno de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

Población pediátrica

En pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos de extensión abierta y controlados con placebo. Sesenta (60) de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En pacientes de 4-16 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.

El perfil de seguridad 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 de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4%), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global. En lactantes y niños de 1 mes a menos de 4 años de edad, irritabilidad (muy frecuente, 11,7%) y coordinación anormal (frecuente, 3,3%) fueron notificados 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 las 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

No hay un 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.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar, pero parece ser diferente de los mecanismos de acción de los antiepilépticos actuales. 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 y niños mayores de 4 años, con epilepsia

En adultos, la eficacia de levetiracetam ha sido demostrada en 3 ensayos doble ciego, controlados con placebo a dosis de 1000 mg, 2000 mg ó 3000 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 1000, 2000 ó 3000 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.

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

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 controlada de 400-1200 mg/día o a levetiracetam de 1000-3000 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 periodo de 6 meses libres de crisis; la diferencia absoluta ajustada entre los tratamientos fue de 0,2% (95% IC: -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 3000 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, la dosis de levetiracetam fue de 3000 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

El perfil farmacocinético se ha determinado mediante la administración oral. Una dosis única de 1500 mg de levetiracetam diluida en 100 ml de un diluyente compatible y administrada por perfusión intravenosa durante 15 minutos es bioequivalente a una toma por vía oral de 1500 mg de levetiracetam, administrada en 3 comprimidos de 500 mg.

Se evaluó la administración intravenosa de dosis de hasta 4000 mg diluidas en 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% perfundidas durante 15 minutos y dosis de hasta 2500 mg diluidas en 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% perfundidas durante 5 minutos. Los perfiles farmacocinético y de seguridad no identificaron ningún aspecto problemático relacionado con la seguridad.

Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra- e interindividual. No hay modificación del aclaramiento después de la administración repetida. El perfil farmacocinético no dependiente del tiempo de levetiracetam también se determinó mediante la perfusión intravenosa de una dosis de 1500 mg durante 4 días administrada dos veces al día.

No hay evidencia de variabilidad relevante de género, raza o circadiana. El perfil farmacocinético en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable.

Adultos y adolescentes

Distribución

La concentración plasmática máxima (C_{max}) observada en 17 sujetos tras una dosis única intravenosa de 1500 mg perfundidos durante 15 minutos, fue de 51 ± 19 µg/ml (media aritmética \pm desviación estándar).

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.

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 P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue medible 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). 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 P450 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 interactúe 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 correlacionado 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 (4 a 12 años)

No se ha investigado la farmacocinética tras la administración intravenosa en pacientes pediátricos. Sin embargo, basándonos en las características farmacocinéticas de levetiracetam, en la farmacocinética tras la administración intravenosa en adultos y en la farmacocinética tras la administración oral en niños, se espera que la exposición (AUC) a levetiracetam sea similar en pacientes pediátricos de 4 a 12 años tras la administración oral y tras la administración intravenosa.

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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los efectos adversos no observados en los estudios clínicos, pero vistos en la rata y en menor grado en el ratón a niveles de exposición similares a los niveles de exposición 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 ningún efecto adverso sobre el rendimiento reproductivo o la fertilidad en ratas macho o hembra a dosis de hasta 1800 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 embrionario (ED) en ratas a 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. A 3600 mg/kg/día, sólo en uno de los dos estudios ED 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 3600 mg/kg/día para ratas hembra preñadas (12 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (MRHD) en base a los mg/m²) y 1200 mg/kg/día para los fetos. Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embrionario en conejos cubriendo dosis de 200, 600, 800, 1200 y 1800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1800 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/m²).

Se realizó un estudio de desarrollo peri- y post-natal en ratas con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1800 mg/kg/día. El NOAEL fue =1800 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/m²).

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 1800 mg/kg/día (6-17 veces la MRHD en base a los mg/m²).

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

No es probable que el uso de levetiracetam de acuerdo a la información del producto conlleve a un impacto medioambiental inaceptable (ver sección 6.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Acetato de sodio trihidrato
Ácido acético glacial
Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los medicamentos se presentan en cajas de cartón que contienen una sobrebolsa con una bolsa con la solución para perfusión en su interior.

Levetiracetam NORMON 5 mg/ml solución para perfusión está disponible en envases que contienen 50 bolsas de 100 ml de solución para perfusión.

Levetiracetam NORMON 10 mg/ml solución para perfusión está disponible en envases que contienen 20 bolsas de 100 ml de solución para perfusión.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Levetiracetam NORMON solución para perfusión es solamente para uso por vía intravenosa y la dosis recomendada debe administrarse como una perfusión intravenosa de 15 minutos.

Este medicamento no debe diluirse.

Levetiracetam NORMON solución para perfusión es de un solo uso, por lo que la solución no utilizada debería desecharse.

Antes de la administración, el producto debe inspeccionarse visualmente para comprobar la ausencia de partículas y decoloración.

Las dosis no alcanzables con los formatos disponibles de Levetiracetam NORMON solución para perfusión (p.ej., 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 450 mg, 600 mg, 750 mg, etc.), se pueden administrar utilizando los viales de Levetiracetam NORMON 100 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG.

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

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2016