

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TRUND 100 mg/ml solución oral EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 100 mg de levetiracetam.

#### Excipientes con efecto conocido:

cada ml contiene 300 mg de maltitol líquido y 2,5 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E218).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Líquido transparente.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

TRUND 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.

TRUND 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 1 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

##### *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 1.500 mg dos veces al día.

##### *Terapia concomitante en adultos ( $\geq 18$ 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 1.500 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.

### Interrupción

Si el tratamiento con levetiracetam debe suspenderse, se recomienda retirarlo gradualmente (por ejemplo, en adultos y adolescentes que pesan más de 50 kg: disminuye 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en lactantes mayores de 6 meses, niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg: la disminución de la dosis no debe superar los 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas; en lactantes (menos de 6 meses): la disminución de la dosis no debe superar los 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

### 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) del paciente, en ml/min. 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:

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

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/1,73m <sup>2</sup> )	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
	<30	250 a 500 mg dos veces al día

Grave	-	500 a 1.000 mg una vez al día <sup>(2)</sup>
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis <sup>(1)</sup>		

<sup>(1)</sup> Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

<sup>(2)</sup> Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

**Para los niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ajustarse según la función renal, ya 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 m<sup>2</sup> se puede estimar a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl), para adolescentes jóvenes, niños y lactantes, utilizando la siguiente fórmula (fórmula de Schwartz):

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

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

Ajuste de la dosificación para pacientes lactantes, niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia <sup>(1)</sup>	
		Lactantes de 1 a menos de 6 meses	Lactantes de 6 a 23 meses, niños y adolescentes de peso inferior a 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
Moderado	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
Severo	< 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 en etapa terminal sometidos a diálisis	--	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

<sup>(1)</sup> Levetiracetam solución oral se debe usar para dosis de menos de 250 mg, para dosis que no sean múltiplos de 250 mg cuando no se pueda lograr la dosis recomendada tomando múltiples comprimidos y para pacientes que no puedan tragar los comprimidos.

<sup>(2)</sup> Se recomienda una dosis de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) el primer día de tratamiento con levetiracetam.

<sup>(3)</sup> Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) el primer día de tratamiento con levetiracetam.

<sup>(4)</sup> Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg).

<sup>(5)</sup> 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 la insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50% de la dosis diaria de mantenimiento cuando el aclaramiento de creatinina es  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

### Población pediátrica

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

La solución oral de levetiracetam es la formulación preferida para uso en lactantes y niños menores de 6 años. Además, los niveles de dosis disponibles de los comprimidos no son adecuados para el tratamiento inicial en niños que pesan menos de 25 kg, para los pacientes que no pueden tragar los comprimidos o para la administración de dosis inferiores a 250 mg. En todos los casos anteriores se debe utilizar levetiracetam solución oral.

### *Monoterapia*

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

*Tratamiento complementario para lactantes de 6 a 23 meses, niños (de 2 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) que pesen menos de 50 kg*

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

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deben exceder los aumentos o disminuciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Debe utilizarse la dosis efectiva más baja.

La dosis en niños de 50 kg o más es la misma que en adultos.

Recomendaciones de dosis para lactantes a partir de los 6 meses de edad, niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial: 10 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima: 30 mg/kg dos veces al día
------	---	--

6 kg <sup>(1)</sup>	60 mg (0,6 ml) dos veces al día	180 mg (1,8 ml) dos veces al día
10 kg <sup>(1)</sup>	100 mg (1 ml) dos veces al día	300 mg (3 ml) dos veces al día
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg (1,5 ml) dos veces al día	450 mg (4,5 ml) dos veces al día
20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg (2 ml) dos veces al día	600 mg (6 ml) dos veces al día
25 kg	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
A partir de 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg dos veces al día	1.500 dos veces al día

<sup>(1)</sup> Los niños de 25 kg o menos deben comenzar el tratamiento preferiblemente con levetiracetam 100 mg/ml solución oral.

<sup>(2)</sup> La dosis en niños y adolescentes de 50 kg o más es la misma que en adultos.

#### *Terapia complementaria para lactantes de 1 mes a menos de 6 meses*

La dosis terapéutica inicial es de 7 mg/kg dos veces al día.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 21 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deben exceder los aumentos o disminuciones de 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Debe utilizarse la dosis efectiva más baja.

Los lactantes deben comenzar el tratamiento con levetiracetam 100 mg / ml solución oral.

#### Recomendaciones de dosis para lactantes de 1 mes a menos de 6 meses:

Peso	Dosis inicial: 7 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima: 21 mg/kg dos veces al día
4 kg	28 mg (0,3 ml) dos veces al día	84 mg (0,85 ml dos veces al día)
5 kg	35 mg (0,35 ml) dos veces al día	105 mg (1,05 ml) dos veces al día
7 kg	49 mg (0,5 ml) dos veces al día	147 mg (1,5 ml) dos veces al día

Tres presentaciones están disponibles:

- Una botella de 300 ml con una jeringa oral de 10 ml (que administra hasta 1.000 mg de levetiracetam) graduada cada 0,25 ml (correspondiente a 25 mg).  
Esta presentación debe ser prescrita para niños de 4 años y mayores, adolescentes y adultos.
- Una botella de 150 ml con una jeringa oral de 3 ml (que administra hasta 300 mg de levetiracetam) graduada cada 0,1 ml (correspondiente a 10 mg).  
Para garantizar la precisión de la dosificación, esta presentación debe prescribirse para lactantes y niños de 6 meses a menos de 4 años.
- Una botella de 150 ml con una jeringa oral de 1 ml (que administra hasta 100 mg de levetiracetam) graduada cada 0,05 ml (correspondiente a 5 mg).  
Para garantizar la precisión de la dosis, esta presentación debe prescribirse para lactantes de 1 mes a menos de 6 meses.

#### Forma de administración

La solución oral se puede diluir en un vaso de agua o biberón y se puede tomar con o sin alimentos. Después de la administración oral, se puede experimentar el sabor amargo del levetiracetam.

### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo u otros derivados de pirrolidona o a alguno de los excipientes enumerados 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 un ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda evaluar la función renal antes de seleccionar 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, ideación suicida y comportamiento en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluido levetiracetam). Un meta-análisis de ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. No se conoce el mecanismo de este riesgo.

Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o ideas y conductas suicidas, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y cuidadores de los pacientes) que consulten con un médico en caso de que aparezcan signos de depresión y/o ideación o comportamiento suicida.

#### Población pediátrica

Los datos disponibles en niños no sugirieron impacto en el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo en el aprendizaje, la inteligencia, el crecimiento, la función endocrina, la pubertad y fertilidad en los niños siguen siendo desconocidos.

#### Lesión renal aguda

El uso de levetiracetam ha sido muy rara vez asociado con lesión renal aguda, con un tiempo de inicio que va desde unos pocos días hasta varios meses.

#### Recuento de células sanguíneas

Se han descrito casos raros de recuentos sanguíneos disminuidos (neutropenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) en asociación con la administración de levetiracetam, generalmente al inicio del tratamiento. Se recomienda el recuento completo de células sanguíneas en pacientes con debilidad importante, pirexia, infecciones recurrentes o trastornos de la coagulación (sección 4.8).

#### 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 considerar la adaptación del tratamiento o la interrupción gradual. Si se considera la interrupción, consulte el apartado 4.2.

#### Excipientes

TRUND 100 mg/ml solución oral contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas). También contiene maltitol líquido; los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este producto medicinal.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Medicamentos antiepilépticos

Los datos previos a la comercialización de los estudios clínicos realizados en adultos indican que el levetiracetam no influyó en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos existentes (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyeron en la farmacocinética de levetiracetam.

Al igual que en los adultos, no hay evidencia de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que reciben hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam.

Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral no influyó en las concentraciones séricas en el estado de equilibrio de carbamazepina y valproato administrados concomitantemente. Sin embargo, los datos sugieren un incremento del aclaramiento de levetiracetam del 20% en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No se requiere ajuste de dosis.

#### Probenecid

Se ha demostrado que el probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario, pero no de levetiracetam. Sin embargo, la concentración de este metabolito permanece baja.

#### Metotrexato

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

#### Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas

Levetiracetam 1.000 mg al día no influyó en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona) no se modificaron. Levetiracetam 2.000 mg al día no influyó en la farmacocinética de digoxina y warfarina; los tiempos de protrombina no fueron modificados. La administración conjunta con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no influyó en la farmacocinética de levetiracetam.

#### Laxantes

Ha habido informes aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam cuando el laxante osmótico macrogol se ha administrado concomitantemente con levetiracetam oral. Por lo tanto, el macrogol no debe tomarse por vía oral durante una hora antes y durante una hora después de tomar levetiracetam.

#### Comida y alcohol

El grado de absorción de levetiracetam no fue alterado por los alimentos, pero la velocidad de absorción se redujo ligeramente.

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

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil

Se debe brindar asesoramiento especializado a las mujeres en edad fértil. El tratamiento con levetiracetam debe revisarse cuando una mujer planea quedar embarazada. Al igual que con todos los medicamentos antiepilépticos, debe evitarse la interrupción repentina del levetiracetam, ya que esto puede conducir a crisis convulsivas que podrían tener graves consecuencias para la mujer y el feto. La monoterapia debe ser preferida siempre que sea posible, ya que la terapia con múltiples medicamentos antiepilépticos podría asociarse con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, dependiendo de los antiepilépticos asociados.

#### Embarazo

Una gran cantidad de datos posteriores a la comercialización en mujeres embarazadas expuestas a la monoterapia con levetiracetam (más de 1800, entre los cuales en más de 1500 la exposición ocurrió durante el primer trimestre) no sugieren un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas importantes. Solo se dispone de pruebas limitadas sobre el desarrollo neurológico de los niños expuestos a la monoterapia con levetiracetam en el útero. Sin embargo, los estudios epidemiológicos actuales (en alrededor de 100 niños) no sugieren un mayor riesgo de trastornos o retrasos del desarrollo neurológico.

El levetiracetam puede usarse durante el embarazo, si después de una evaluación cuidadosa se considera clínicamente necesario. En tal caso, se recomienda la dosis efectiva más baja. Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de levetiracetam. Se ha observado 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). Se debe garantizar un manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas tratadas con levetiracetam. La interrupción de los tratamientos antiepilépticos puede resultar en una exacerbación de la enfermedad que podría ser perjudicial para la madre y el feto.

#### Lactancia

El levetiracetam se excreta en la leche materna humana. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna. Sin embargo, si durante la lactancia es necesario el tratamiento con levetiracetam, se deberá evaluar el beneficio/riesgo del tratamiento en cuenta la importancia de la lactancia materna.

#### Fertilidad

No se detectó impacto en la fertilidad en estudios con animales (ver sección 5.3). No se dispone de datos clínicos, se desconoce el riesgo potencial para humanos.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El levetiracetam tiene una influencia menor o moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a la posible sensibilidad individual diferente, algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un aumento de la dosis. Por lo tanto, se recomienda tener precaución a los pacientes al realizar tareas especializadas, por ejemplo, conducir vehículos o utilizar maquinaria. Se recomienda a los pacientes que no conduzcan o utilicen máquinas hasta que se establezca que su capacidad para realizar tales actividades no se ve afectada.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareos. El perfil de reacciones adversas presentado a continuación se basa en el análisis de 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 estudios abiertos de extensión correspondientes, así como en la experiencia posterior a la comercialización. El perfil de seguridad de levetiracetam es generalmente similar en todos los grupos de edad (pacientes adultos y pediátricos) y en todas las indicaciones aprobadas para la epilepsia.

##### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos (adultos, adolescentes, niños y lactantes > 1 mes) y de la experiencia posterior a la comercialización se enumeran en la siguiente tabla según el Sistema de Clasificación de Órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se presentan en el orden de disminución de la gravedad y su frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy rara ( $< 1/10.000$ ).

<b>Sistema de clasificación de órganos MedDRA</b>	<b>Categoría por frecuencia</b>			
	<b>Muy frecuente</b>	<b>Frecuente</b>	<b>Poco frecuente</b>	<b>Rara</b>
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis			Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), Hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxia)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos		Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad, insomnio, nervios/irritabilidad	Intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinaciones, ira, estado de confusión, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación	Suicidio consumado, trastorno de la personalidad, pensamiento anormal, delirio
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor	Amnesia, pérdida de memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención	Coreoatetosis, disquinesia, hipercinesia, trastornos de la marcha, encefalopatía
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			Test de función hepática anormal	Fallo hepático, hepatitis
Trastornos renales y urinarios				Fallo renal agudo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción	Alopecia, eczema, prurito	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Debilidad muscular, mialgia	Rabdomiolisis e incremento de creatina fosfoquinasa en

				sangre*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia/fatiga		
Lesión, envenenamiento y complicaciones en el procedimiento			Lesión	

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

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

En varios casos de alopecia se observó recuperación cuando se suspendió el levetiracetam. En algunos de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

Los casos de encefalopatía generalmente ocurrieron al principio del tratamiento (de varios días a varios meses) y fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento.

#### Población pediátrica

En pacientes de 1 mes a menos de 4 años, un total de 190 pacientes han sido tratados con levetiracetam en estudios de extensión abiertos y controlados con placebo. Sesenta de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en estudios controlados con placebo. En pacientes de 4 a 16 años, un total de 645 pacientes han sido tratados con levetiracetam en estudios de extensión abiertos y controlados con placebo. 233 de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en estudios controlados con placebo. En estos dos rangos de edad pediátrica, estos datos se complementan con la experiencia posterior a la comercialización del uso de levetiracetam.

Además, 101 lactantes menores de 12 meses han estado expuestos en un estudio de seguridad postautorización. No se identificaron nuevos problemas de seguridad para el levetiracetam para los lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es generalmente similar en todos los grupos de edad y en las indicaciones aprobadas para la epilepsia. Los resultados de seguridad en pacientes pediátricos en estudios clínicos controlados con placebo fueron consistentes con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos, excepto por reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento que fueron más comunes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4%), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2 %), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) se notificaron con mayor frecuencia que en otros rangos de edad o en el perfil de seguridad general. En lactantes y niños de 1 mes a menos de 4 años, la irritabilidad (muy frecuente, 11,7%) y la coordinación anormal (frecuente, 3,3%) se notificaron con mayor frecuencia que en otros grupos de edad o en el perfil de seguridad general.

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

### **4.9. Sobredosis**

#### Síntomas

Se ha observado somnolencia, agitación, agresividad, nivel de conciencia deprimido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

#### Tratamiento de la sobredosis

Después de una sobredosis aguda, se puede vaciar el estómago mediante lavado gástrico o por inducción de la emesis. No existe un antídoto específico para el levetiracetam. El tratamiento de una sobredosis será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficiencia de extracción del dializador es del 60% para 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 pirrolidona (enantiómero S de  $\alpha$ -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida), químicamente no relacionado con las sustancias activas antiepilépticas existentes.

#### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del levetiracetam aún está por aclararse. Los experimentos *in vitro* e *in vivo* sugieren que el levetiracetam no altera las características celulares básicas y la neurotransmisión normal.

Los estudios *in vitro* muestran que el levetiracetam afecta los niveles de  $Ca^{2+}$  intraneuronal por inhibición parcial de las corrientes de  $Ca^{2+}$  de tipo N y al reducir la liberación de  $Ca^{2+}$  de las reservas intraneuronales. Además, revierte parcialmente las reducciones en las corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por el zinc y las  $\beta$ -carbolicinas. Además, en estudios *in vitro* se ha demostrado que el levetiracetam se une a un sitio específico en el tejido cerebral de roedores. Este sitio de unión es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, que se cree que está involucrada en la fusión de vesículas y la exocitosis de neurotransmisores.

El levetiracetam y sus análogos relacionados muestran un orden prioridad de afinidad para unirse a la proteína de la vesícula sináptica 2A, que se correlaciona con la potencia de su protección anticonvulsiva en el modelo audiogénico de la epilepsia en ratones. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir al mecanismo de acción antiepiléptico del medicamento.

#### Efectos farmacodinámicos

El levetiracetam induce la protección contra las convulsiones en una amplia gama de modelos animales de convulsiones generalizadas parciales y primarias sin tener un efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo.

En el género humano, una actividad en condiciones de epilepsia parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxística) ha confirmado el perfil farmacológico de amplio espectro de levetiracetam.

#### Eficacia clínica y seguridad

*Terapia adyuvante en el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de 1 mes de edad con epilepsia.*

En adultos, la eficacia de levetiracetam se ha demostrado en 3 estudios doble ciego controlados con placebo a 1.000 mg, 2.000 mg o 3.000 mg/día, administrado en 2 dosis divididas, con una duración de tratamiento de hasta 18 semanas. En un análisis agrupado, el porcentaje de pacientes que alcanzaron un 50% o más de reducción del valor basal en la frecuencia de crisis de inicio parcial por semana a dosis estables (12/14 semanas) fue de 27,7%, 31,6% y 41,3% para los pacientes en 1.000, 2.000 o 3.000 mg de levetiracetam respectivamente y de 12,6% para los pacientes con placebo.

#### Población pediátrica

En pacientes pediátricos (de 4 a 16 años de edad), la eficacia de levetiracetam se estableció en un estudio doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 198 pacientes y tuvo una duración de tratamiento de 14 semanas. En este estudio, los pacientes recibieron levetiracetam como una dosis fija de 60 mg/kg/día (con administración dos veces al día). El 44,6% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 19,6% de los pacientes que recibieron placebo tuvieron una reducción del 50% o más desde el inicio en la frecuencia de crisis de inicio parcial por semana. Con el tratamiento continuado a largo plazo, el 11,4% de los pacientes estuvieron libres de ataques durante al menos 6 meses y el 7,2% sin ataques durante al menos 1 año.

En pacientes pediátricos (1 mes a menos de 4 años de edad), la eficacia de levetiracetam se estableció en un estudio doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 116 pacientes y tuvo una duración de tratamiento de 5 días. En este estudio, a los pacientes se les prescribió 20 mg/kg, 25mg/kg, 40 mg/kg o 50mg/kg de dosis diaria de solución oral según el esquema de ajuste de dosis en función de la edad. En este ensayo se utilizaron dosis de 20 mg/kg/día a 40 mg/kg/día para lactantes de un mes a menos de seis meses y dosis de 25 mg/kg/ día a 50 mg/kg/día para lactantes y niños de 6 meses a menores de 4 años. La dosis diaria total se administró dos veces al día.

La medida primaria de la efectividad fue la tasa de respondedores (porcentaje de pacientes con una reducción  $\geq 50\%$  desde el inicio en el promedio de la frecuencia de crisis de inicio parcial diarias) evaluada por un lector central ciego mediante un EEG de video de 48 horas. El análisis de eficacia consistió en 109 pacientes que tenían al menos 24 horas de video EEG tanto al inicio como en el período de evaluación. El 43,6% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 19,6% de los pacientes tratados con placebo se

consideraron respondedores. Los resultados son consistentes en todos los grupos de edad. Con el tratamiento continuado a largo plazo, el 8,6% de los pacientes estuvieron libres de ataques durante al menos 6 meses y el 7,8% sin ataques durante al menos 1 año.

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

*Monoterapia en el tratamiento de convulsiones de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes a partir de los 16 años con epilepsia recién diagnosticada.*

La eficacia del levetiracetam como monoterapia se estableció en un estudio de no inferioridad, doble ciego, de grupos paralelos, frente a carbamazepina de liberación controlada (CR) en 576 pacientes de 16 años de edad o más con epilepsia recién diagnosticada o reciente. Los pacientes debían presentar únicamente convulsiones parciales no provocadas o convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a carbamazepina CR 400 – 1.200 mg/día o levetiracetam 1000 - 3000 mg/día, la duración del tratamiento fue de hasta 121 semanas, según la respuesta. Se logró una libertad de crisis de seis meses en el 73,0% de los pacientes tratados con levetiracetam y en el 72,8% de los pacientes tratados con carbamazepina-CR alcanzaron un periodo libre de crisis de 6 meses; la diferencia absoluta ajustada entre los tratamientos fue de 0,2% (IC 95%: -7,8 8,2). Más de la mitad de los sujetos permanecieron libres de convulsiones durante 12 meses (56,6% y 58,5% de los sujetos tratados con levetiracetam y con carbamazepina CR, respectivamente).

En un estudio que refleja la práctica clínica, la medicación antiepiléptica concomitante podría retirarse en un número limitado de pacientes que respondieron a la terapia adyuvante con levetiracetam (36 pacientes adultos de un total de 69).

*Tratamiento complementario en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes a partir de los 12 años con epilepsia mioclónica juvenil.*

La eficacia de levetiracetam se estableció en un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 16 semanas de duración, en pacientes de 12 años de edad y mayores que padecían 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 administrada en 2 dosis separadas.

El 58,3% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 23,3% de los pacientes que recibieron placebo tuvieron una reducción de al menos un 50% en los días de crisis mioclónicas por semana. Con el tratamiento continuado a largo plazo, el 28,6% de los pacientes estaban libres de crisis mioclónicas durante al menos 6 meses y el 21,0% estaban libres de crisis mioclónicas durante al menos 1 año.

*Tratamiento complementario en el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.*

La eficacia de levetiracetam se estableció en un estudio doble ciego controlado con placebo de 24 semanas que incluyó adultos, adolescentes y un número limitado de niños que padecían epilepsia generalizada idiopática con convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en diferentes síndromes (epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia de ausencia juvenil, epilepsia de ausencia infantil o epilepsia con convulsiones de Grand 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, administrada en 2 dosis separadas.

El 72,2% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 45,2% de los pacientes que recibieron placebo tuvieron una disminución del 50% o mayor en la frecuencia de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias por semana. Con el tratamiento continuado a largo plazo, el 47,4% de los pacientes estaban libres de convulsiones tónico-clónicas durante al menos 6 meses y el 31,5% estaban libres de convulsiones tónico-clónicas durante al menos 1 año.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

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

Debido a su absorción completa y lineal, los niveles plasmáticos se pueden predecir a partir de la dosis oral de levetiracetam expresada en mg/kg de peso corporal. Por lo tanto, no es necesario monitorizar los niveles plasmáticos de levetiracetam.

Se ha demostrado una correlación significativa entre las concentraciones de saliva y plasma en adultos y niños (la proporción de las concentraciones saliva/plasma osciló entre 1 y 1,7 para la formulación de comprimidos orales y después de 4 horas postdosis para la formulación de solución oral).

### Adultos y adolescentes

#### Absorción

El levetiracetam se absorbe rápidamente después de la administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta está cerca de 100%.

Las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) se alcanzan 1,3 horas después de la administración. El estado estacionario se logra tras dos días de una pauta de administración dos veces al día.

Las concentraciones máximas ( $C_{max}$ ) son típicamente 31 y 43  $\mu\text{g/ml}$  tras una dosis única de 1.000 mg y una dosis repetida de 1.000 mg dos veces al día, respectivamente.

El grado de absorción es independiente de la dosis y no se altera por los alimentos.

#### Distribución

No se dispone de datos de distribución de tejidos en humanos.

Ni el levetiracetam ni su metabolito primario se unen significativamente a las proteínas plasmáticas (<10%).

El volumen de distribución de levetiracetam es de aproximadamente 0,5 a 0,7 l/kg, un valor cercano al volumen total de agua corporal.

#### Biotransformación

El levetiracetam no se metaboliza ampliamente en los seres humanos. La principal vía metabólica (24% de la dosis) es una hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La producción del metabolito primario, ucb L057, no es relacionada con las isoformas del citocromo P450 del hígado. La hidrólisis del grupo de acetamida fue medible en un gran número de tejidos, incluidas las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

También se identificaron dos metabolitos menores. Uno se obtuvo por hidroxilación del anillo de pirrolidona (1,6% de la dosis) y el otro por apertura del anillo de pirrolidona (0,9% de la dosis). Otros componentes no identificados representaron solo el 0,6% de la dosis.

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

*In vitro*, se ha demostrado que el levetiracetam y su metabolito primario no inhiben las principales isoformas del citocromo P450 del hígado humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y epoxi hidroxilasa. Además, el levetiracetam no afecta la glucuronidación *in vitro* del ácido valproico.

En hepatocitos humanos en cultivo, levetiracetam tuvo poco o ningún efecto sobre CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. El levetiracetam causó una leve inducción de CYP2B6 y CYP3A4. Los datos *in vitro* y los datos de interacción *in vivo* sobre anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera una inducción enzimática significativa *in vivo*. Por lo tanto, la interacción de levetiracetam con otras sustancias, o viceversa, es poco probable.

### Eliminación

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

La principal vía de excreción fue a través de la orina, lo que representa una media del 95% de la dosis (aproximadamente el 93% de la dosis se excreta en 48 horas). La excreción por heces representó solo el 0,3% de la dosis.

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

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

### Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, la vida media se incrementa en aproximadamente un 40% (10 a 11 horas). Esto se relaciona con la disminución de la función renal en esta población (ver sección 4.2).

### Insuficiencia renal

El aclaramiento corporal aparente de levetiracetam y de su metabolito primario se correlaciona con el aclaramiento de creatinina. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de levetiracetam, según el aclaramiento de creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (ver sección 4.2).

En sujetos adultos con enfermedad renal terminal anúrica la vida media fue de aproximadamente 25 y 3,1 horas durante los periodos interdialíticos e intradialíticos, respectivamente.

La eliminación fraccionada de levetiracetam fue del 51% durante una sesión de diálisis típica de 4 horas.

### Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve y 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% debido a una insuficiencia renal concomitante (ver sección 4.2).

### Población pediátrica

#### *Niños (de 4 a 12 años)*

Tras 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 aparente ajustado por el peso corporal fue aproximadamente un 30% mayor que en los adultos epilépticos.

Después de la administración de dosis orales repetidas (20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (4 a 12 años), el levetiracetam se absorbió rápidamente. La concentración plasmática máxima se observó entre 0,5 y 1,0 horas después de la administración. Se observaron aumentos lineales y proporcionales a la dosis para las concentraciones plasmáticas máximas y el área bajo la curva. La semivida de eliminación fue de aproximadamente 5 horas. El aclaramiento corporal aparente fue de 1,1 ml/min/kg.

#### *Lactantes y niños (1 mes a 4 años)*

Después de la administración de una dosis única (20 mg/kg) de una solución oral de 100 mg/ml a niños epilépticos (1 mes a 4 años) el levetiracetam se absorbió rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas se observaron aproximadamente 1 hora después de la dosificación. Los resultados farmacocinéticos indicaron que la vida media fue más corta (5,3 h) que para los adultos (7,2 h) y el aclaramiento aparente fue más rápido (1,5 ml/min/kg) que para los adultos (0,96 ml/min/kg).

En el análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes de 1 mes a 16 años de edad el peso corporal se correlacionó significativamente con el aclaramiento aparente (el aclaramiento aumentó con un aumento del peso corporal) y el volumen aparente de distribución. La edad también influyó en ambos parámetros. Este efecto fue pronunciado para los lactantes más pequeños, y disminuyó a medida que la edad aumentaba, hasta convertirse en insignificante alrededor de los 4 años de edad.

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

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Los efectos adversos no observados en estudios clínicos, pero observados en ratas y, en menor medida en ratones con niveles de exposición similares a los niveles de exposición humanos y con posible relevancia para el uso clínico, fueron cambios en el hígado, lo que indica una respuesta adaptativa, como aumento de peso e hipertrofia centrilobular, infiltración grasa y aumento de enzimas hepáticas en plasma.

No se observaron reacciones adversas sobre la fertilidad masculina o femenina o el rendimiento reproductivo en ratas a dosis de hasta 1800 mg/kg/día (6 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (MRHD) en función de los mg/m<sup>2</sup> o la exposición) en los padres y la generación F1.

Se realizaron dos estudios de desarrollo embrio-fetal (EFD) en ratas a 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. A 3600 mg/kg/día, en solo uno de los 2 estudios de EFD, hubo una ligera disminución en el peso fetal asociada con un aumento marginal en las variaciones esqueléticas/anomalías menores. No hubo efecto sobre la embriomortalidad y no aumentó la incidencia de malformaciones. El NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) fue de 3600 mg/kg/día para ratas hembras preñadas (12 veces la MRHD en función de los mg/m<sup>2</sup>) y 1200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embrio-fetal en conejos que cubrían 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 una disminución del peso fetal asociada con un aumento de 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 función de los mg/m<sup>2</sup>).

Se realizó un estudio de desarrollo perinatal y postnatal en ratas con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1800 mg/kg/día. El NOAEL fue  $\geq$  1800 mg/kg/día para las hembras F0, y para la supervivencia, el crecimiento y el desarrollo de la descendencia F1 hasta el destete (6 veces la MRHD en función de los mg/m<sup>2</sup>).

Los estudios en animales recién nacidos y jóvenes en ratas y perros demostraron que no había efectos adversos en ninguno de los parámetros de desarrollo o maduración estándar a dosis de hasta 1800 mg/kg/día (de 6 a 17 veces la MRHD en función de los mg/m<sup>2</sup>).

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Citrato de sodio (para ajustar el pH)  
Ácido cítrico monohidrato (para ajuste de pH)  
Parahidroxibenzoato de metilo (E218)  
Glicerol (E422)  
Acesulfamo de potasio (E950)  
Maltitol líquido (E965)  
Líquido de frambuesa  
Agua purificada

### 6.2. Incompatibilidades

No procede

### **6.3. Periodo de validez**

Producto terminado: 3 años

Después de primera apertura: 7 meses

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

TRUND solución 300 ml en un frasco de vidrio ámbar (tipo III) con un cierre blanco a prueba de niños (polipropileno) en una caja de cartón que también contiene una jeringa oral graduada de 10 ml (polipropileno, polietileno), un adaptador para la jeringa (polietileno).

TRUND solución 150 ml en un frasco de vidrio ámbar (tipo III) con un cierre blanco a prueba de niños (polipropileno) en una caja de cartón que también contiene una jeringa oral graduada de 3 ml (polipropileno, polietileno), un adaptador para la jeringa (polietileno).

TRUND solución 150 ml en un frasco de vidrio ámbar (tipo III) con un cierre blanco a prueba de niños (polipropileno) en una caja de cartón que también contiene una jeringa oral graduada de 1 ml (polipropileno, polietileno), un adaptador para la jeringa (polietileno).

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**

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31, 82194 Gröbenzell  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Julio 2019

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2020