

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL MÉDICO PROFESIONAL****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

LEVEVITAE comprimidos recubiertos 500 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Levevitae comprimidos recubiertos 500 mg, contiene 500 mg de levetiracetam.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Levevitae 500 mg son Comprimidos de forma oblonga y biconvexos, de color amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

Levevitae está indicado como terapia concomitante

- en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, niños ~~y lactantes desde 1 mes~~ **mayores de 4 años** 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 administraciónPosología*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 (≥ 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.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SIMILARES

19 MAR. 2015

N° Ref:

N° Registro:

Firma Profesional:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LEVEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

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 como 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 en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosificación y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis (1)		500 a 1.000 mg una vez al día (2)

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LEVEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

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

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

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

(1) Levetiracetam solución oral se debe utilizar para administrar dosis por debajo de 250 mg y para pacientes que no puedan tragar los comprimidos.

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

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

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

(5) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Población pediátrica

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

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

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 ~~lactantes de 6 a 23 meses, niños (de 2 a 11 años)~~ niños de 4 a 11 años y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg

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

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 ~~lactantes desde 6 meses de edad,~~ niños y adolescentes:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Peso	Dosis inicial: 10 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima: 30 mg/kg dos veces al día
6 kg (1)	60 mg (0,6 ml) dos veces al día	180 mg (1,8 ml) dos veces al día
10 kg (1)	100 mg (1 ml) dos veces al día	300 mg (3 ml) dos veces al día
15 kg (1)	150 mg (1,5 ml) dos veces al día	450 mg (4,5 ml) dos veces al día
20 kg (1)	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 (2)	500 mg dos veces al día	1500 mg dos veces al día

(1) Niños con un peso de 25 kg o inferior deben preferiblemente iniciar el tratamiento con Levetiracetam 100 mg/ml solución oral.

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

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

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos se administran por vía oral, con una cantidad suficiente de líquido y pueden administrarse con o sin alimentos. La posología diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Supresión del tratamiento

De acuerdo con la práctica clínica habitual, si se ha de suprimir la medicación con Levevitae se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; ~~en lactantes mayores de 6 meses;~~ en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de dosis no deberían exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas; en lactantes menores de 6 meses: las reducciones de dosis no deberían exceder de los 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

Insuficiencia renal

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

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

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

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

La seguridad y eficacia de levetiracetam no han sido evaluadas en profundidad en lactantes con epilepsia menores de 1 año. Sólo 35 lactantes menores de 1 año con crisis de inicio parcial estuvieron expuestos en los ensayos clínicos, de los cuales sólo 13 eran < 6 meses.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LEVEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

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 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

Antiácidos

No se dispone de datos sobre la influencia de los antiácidos sobre la absorción del levetiracetam.

Alimentos y alcohol

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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. Levevitae 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LEVEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

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 eventos adversos presentado a continuación está basado en el análisis de estudios clínicos comparativos con placebo acumulados con todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos son complementados con el uso de levetiracetam en estudios de extensión sin anonimato correspondientes, así como con la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de seguridad de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad (pacientes adultos y pediátricos) y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas.

~~Los datos de seguridad agrupados de los estudios clínicos realizados con formulaciones orales de levetiracetam en pacientes adultos con crisis de inicio parcial mostraron que el 46,4 % de los pacientes en el grupo levetiracetam y el 42,2 % de los pacientes en el grupo placebo experimentaron reacciones adversas. El 2,4 % de los pacientes en el grupo levetiracetam y el 2,0 % de los pacientes en el grupo placebo experimentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas descritas con más frecuencia fueron somnolencia, astenia y mareos. En el análisis de los datos de seguridad agrupados no había una relación clara dependiente de la dosis, pero la incidencia y gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso central disminuyeron con el tiempo.~~

~~En monoterapia el 49,8 % de los sujetos experimentaron al menos una reacción adversa relacionada con el fármaco. Las descritas con más frecuencia fueron fatiga y somnolencia.~~

~~Un estudio realizado en adultos y adolescentes (de 12 a 65 años) con crisis mioclónicas mostró que el 33,3 % de los pacientes en el grupo levetiracetam y el 30,0 % de los pacientes en el grupo placebo experimentaron reacciones adversas que se consideraron relacionadas con el tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentemente descritas fueron cefalea y somnolencia. La incidencia de reacciones adversas en pacientes con crisis mioclónicas fue inferior a la incidencia en pacientes adultos con crisis de inicio parcial (33,3 % versus 46,4 %).~~

~~Un ensayo realizado en adultos y niños (de 4 a 65 años) con epilepsia generalizada idiopática con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias mostró que el 39,2 % de los pacientes en el grupo~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LEVEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

~~tratado con levetiracetam y el 29,8 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo experimentaron efectos indeseables, que se consideraron relacionados con el tratamiento. El efecto indeseable más frecuente fue fatiga.~~

~~Se observó un incremento de la frecuencia de las crisis de más del 25 % en un 14 % de los pacientes adultos y pediátricos (de 4 a 16 años de edad) con crisis de inicio parcial tratados con levetiracetam, mientras que se observó en un 26 % y en un 21 % de los pacientes adultos y pediátricos tratados con placebo respectivamente.~~

~~Cuando se utilizó levetiracetam en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes con Epilepsia Generalizada Idiopática, no hubo ningún efecto en la frecuencia de ausencias.~~

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes, niños y lactantes mayores de 1 mes) y en la experiencia post-comercialización clasificada por Órganos y Sistemas y por frecuencia. En los ensayos clínicos la frecuencia se define de la siguiente manera: muy **Común** (frecuentes) $\geq (1/10)$; **Común** (frecuentes) $\geq (1/100$ a $<1/10)$; poco **Común** (frecuentes) $\geq (1/1.000$ a $<1/100)$; raras $\geq (1/10.000$ a $<1/1.000)$; muy raras ($<1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Los datos sobre la experiencia post-comercialización son insuficientes para apoyar una estimación de su incidencia en la población a tratar.

-Infecciones e infestaciones

Muy Frecuentes: ~~infección~~, nasofaringitis

Raras: infección

-Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco Frecuentes: trombocitopenia¹, leucopenia

~~Frecuencia no conocida~~ **Raras:** leucopenia, neutropenia¹, pancitopenia^{1,2} (con supresión de la médula ósea en algunos casos), agranulocitosis

-Trastornos del metabolismo y de la nutrición

(Frecuentes) **Común** : anorexia

~~Frecuencia no conocida~~ **Poco frecuente:** pérdida de peso, aumento de peso

Frecuencia rara: hiponatremia

-Trastornos del sistema inmune

Rara: Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos(DRESS en su sigla en inglés)

-Trastornos psiquiátricos

(Frecuentes) **Común** : ~~agitación~~, depresión, ansiedad, ~~labilidad emocional/cambios de humor,~~ hostilidad/agresividad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad, ~~trastornos de personalidad, pensamiento anormal~~

Poco común: intento de suicidio, ideación suicida, trastorno sicótico, comportamiento anormal, alucinación, reacción de ira, estado confusional, labilidad afectiva/cambios del estado de ánimo, agitación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Rara: ~~Frecuencia no conocida: Suicidio consumado, trastorno de personalidad, pensamiento anormal, comportamiento anormal, cólera, ansiedad, confusión, alucinaciones, alteraciones psicóticas, suicidio, tentativa de suicidio e ideación suicida~~

-Trastornos del sistema nervioso

Muy (Frecuentes) **Común** : somnolencia, **cefalea**

Común (Frecuentes) : ~~amnesia, ataxia~~, convulsión, mareo, **letargo**, ~~cefalea, hiperkinesia~~, temblor, trastorno del equilibrio, ~~alteración de la atención, deterioro de la memoria~~

Poco común : **amnesia, alteración de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención.**

Raras: **coreoatetosis, discinesia, hiperkinesia**

~~Frecuencia no conocida: parestesia, coreoatetosis, discinesia~~

-Trastornos oculares

Poco común ~~Frecuentes~~: diplopía, visión borrosa

-Trastornos del oído y del laberinto

Común (Frecuentes): vértigo

-Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: incremento de tos

-Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos

Rara ~~Frecuencia no conocida~~: pancreatitis

-Trastornos hepatobiliares

Poco común (~~Frecuencia no conocida~~): ~~fallo hepático, hepatitis~~, pruebas anormales de la función hepática

Rara: **Insuficiencia hepática, hepatitis**

-Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común (Frecuentes): **erupción** rash, ~~eczema, prurito~~

Poco común: **alopecia, eczema, prurito**

Rara ~~Frecuencia no conocida~~: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y alopecia

-Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco común ~~Frecuentes~~: mialgia, **debilidad muscular**

-Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Común ~~Muy frecuentes~~: astenia/fatiga

-Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco común ~~Frecuentes~~: lesión accidental

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LEVEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

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

Población pediátrica

~~Un estudio realizado en pacientes pediátricos (de 4 a 16 años) con crisis de inicio parcial mostró que el 55,4 % de los pacientes en el grupo levetiracetam y el 40,2 % de los pacientes en el grupo placebo experimentaron reacciones adversas. Ninguno de los pacientes en el grupo levetiracetam y el 1,0 % de los pacientes en el grupo placebo experimentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en la población pediátrica fueron somnolencia, hostilidad, nerviosismo, labilidad emocional, agitación, anorexia, astenia y cefalea. Los resultados de seguridad en pacientes pediátricos fueron consistentes con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y del comportamiento, las cuales fueron más comunes en niños que en adultos (38,6 % versus 18,6 %). Sin embargo, el riesgo relativo fue similar en niños y en adultos.~~

~~Un estudio realizado en pacientes pediátricos (de 1 mes a menos de 4 años) con crisis de inicio parcial mostró que el 21,7 % de los pacientes en el grupo levetiracetam y el 7,1 % de los pacientes en el grupo placebo experimentaron reacciones adversas. Ni los pacientes del grupo levetiracetam ni los del grupo placebo experimentaron reacciones adversas graves. Durante el estudio de seguimiento a largo plazo N01148 los efectos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento en el grupo de 1 mes a menos de 4 años fueron irritabilidad (7,9 %) convulsiones (7,2 %), somnolencia (6,6 %), hiperactividad psicomotora (3,3 %) trastornos del sueño (3,3 %) y agresividad (3,3 %). Los resultados de seguridad en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en niños más mayores, de 4 a 16 años.~~

~~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.~~

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 de 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 comunes, 11,2%), agitación (común, 3,4%), cambios de humor (común, 2,1%), inestabilidad emocional (común, 1,7%), agresividad (común, 8,2%), comportamiento anormal (común, 5,6%) y letargo (común, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que 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 común, 11,7%) y coordinación

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LEVEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

anormal (común, 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.

4.9 Sobredosis

Síntomas

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

Tratamiento de la sobredosificación

En la sobredosis aguda puede vaciarse el contenido del estómago por lavado gástrico o por inducción de la emesis. No hay 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LEVEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Por otra parte, estudios in vitro muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral de roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

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

~~En adultos, la eficacia de levetiracetam ha sido demostrada en 3 ensayos doble ciego, controlados con placebo a dosis de 1.000 mg, 2.000 mg ó 3.000 mg/día, administrados en dos dosis separadas, con una duración de tratamiento de hasta 18 semanas. En un análisis agrupado, el porcentaje de pacientes que alcanzó una reducción de al menos el 50 %, desde el inicio, en la frecuencia de crisis de inicio parcial por semana, a dosis estable (12/14 semanas), fue del 27,7 %, 31,6 % y 41,3 % para los pacientes en tratamiento con 1.000, 2.000 ó 3.000 mg de levetiracetam respectivamente y del 12,6 % para los pacientes tratados con placebo.~~

~~Población pediátrica~~

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

~~El 44,6 % de los pacientes tratados con levetiracetam y el 19,6 % de los pacientes tratados con placebo tuvieron una reducción de al menos el 50 % desde el inicio, en la frecuencia de crisis de inicio parcial por semana. Con un tratamiento continuado a largo plazo, el 11,4 % de los pacientes estuvieron libres de crisis durante al menos 6 meses y el 7,2 % estuvieron libres de crisis durante al menos 1 año. La eficacia de levetiracetam en pacientes pediátricos (de 1 mes a menos de 4 años de edad) se estableció en un ensayo doble ciego, controlado con placebo que incluyó 116 pacientes y tuvo una duración del tratamiento de 5 días. En este ensayo a los pacientes se les prescribieron dosis diarias de solución oral de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ó 50 mg/kg según el programa de ajuste de dosis por edad. En este ensayo se utilizaron dosis de 20 mg/kg/día a 40 mg/kg/día para lactantes de 1 mes a menos de 6 meses de edad y dosis de 25 mg/kg/día a 50 mg/kg/día para lactantes de 6 meses a niños menores de 4 años de edad. La dosis diaria total se administró en dos veces al día.~~

~~La medida principal de la efectividad fue la tasa de respondedores (porcentaje de pacientes con una reducción de ≥ 50 % en promedio de la frecuencia de las crisis de inicio parcial diarias desde el inicio) evaluada por medio de un lector central ciego utilizando un video electroencefalograma (EEG) durante 48 horas. El análisis de la eficacia consistió en 109 pacientes que tuvieron al menos 24 horas de video EEG tanto al inicio como en periodos de evaluación. El 43,6 % de los pacientes tratados con levetiracetam y el 19,6 % de los pacientes con placebo se consideraron como respondedores. Los~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LEVEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

resultados coincidieron a través de los grupos de edad. Con tratamiento continuado a largo plazo, el 8,6 % de los pacientes estuvieron libres de crisis durante al menos 6 meses y el 7,8 % estuvieron libres de crisis durante al menos 1 año.

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 - 1.200 mg/día o a levetiracetam de 1.000 - 3.000 mg/día, y la duración del tratamiento fue de hasta 121 semanas en función de la respuesta.

El 73,0 % de los pacientes tratados con levetiracetam y el 72,8 % de los pacientes tratados con carbamazepina de liberación controlada alcanzaron un 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 3.000 mg/día repartida en dos dosis. El 58,3 % de los pacientes tratados con levetiracetam y el 23,3 % de los pacientes tratados con placebo, tuvieron una reducción de al menos el 50 % de días con crisis mioclónicas por semana. Con un tratamiento continuado a largo plazo, el 28,6 % de los pacientes estuvieron libres de crisis mioclónicas durante al menos 6 meses y el 21,0 % estuvieron libres de crisis mioclónicas durante al menos 1 año.

Terapia concomitante en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años, con Epilepsia Generalizada Idiopática.

La eficacia de levetiracetam se demostró en un ensayo doble ciego de 24 semanas, controlado con placebo en el que se incluyeron adultos, adolescentes y un número limitado de niños con Epilepsia Generalizada Idiopática con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en diferentes síndromes (epilepsia mioclónica juvenil, ausencia juvenil, ausencia infantil o epilepsia con crisis de Gran Mal al despertar). En este estudio, la dosis de levetiracetam fue de 3.000 mg/día para adultos y adolescentes o de 60 mg/kg/día para niños, administrados en dos dosis separadas.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL LEVEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

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

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

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

Adultos y adolescentes

Absorción

Levetiracetam se absorbe rápidamente después de su administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100 %.

El pico de nivel plasmático (C_{max}) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días con la pauta de administración de dos veces al día. Los valores normales del pico plasmático (C_{max}) después de una dosis simple de 1.000 mg y de una dosis repetida de 1.000 mg dos veces al día son del 31 y 43 μ g/ml respectivamente. El grado de absorción es dosis-independiente y no está alterado por los alimentos. No se dispone de datos de distribución tisular en humanos.

Distribución

No hay estudios de distribución en tejidos 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.

La concentración máxima en plasma (C_{max}) observada en 17 sujetos después de una sola dosis intravenosa de 1500 mg infundida durante 15 minutos fue de 51 \pm 19 μ g/mL (media aritmética \pm desviación estándar).

Metabolismo (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 mesurable 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).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

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 Levevitae interaccione con otras sustancias, o viceversa.

Eliminación

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

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

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

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

Poblaciones especiales de pacientes**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 Levevitae 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 periodos interdiálisis e intradiálisis respectivamente. La fracción de levetiracetam eliminada durante una sesión de diálisis normal de 4 horas fue de un 51 %.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

LEVEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

Niños (de 4 a 12 años)

Después de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media de levetiracetam fue de 6,0 horas. El aclaramiento corporal aparente ajustado al peso fue alrededor de un 30 % más alto que en los adultos epilépticos.

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

Lactantes y niños (de 1 mes a 4 años)

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

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

~~Los datos de los estudios 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 e hembra a dosis de hasta 1.800 mg/kg/día (6 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a los mg/m² o a la exposición) en los padres y en la generación F1.~~

~~Se realizaron dos estudios de desarrollo embriofetal (EFD) en ratas a 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. A 3600 mg/kg/día, sólo en uno de los dos estudios EFD hubo una ligera disminución en el peso fetal~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

~~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 embriofetal 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).~~

6. DATOS FARMACEUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

Núcleo:

~~Calcio hidrógeno fosfato dihidrato~~ **Fosfato de calcio dibásico dihidrato**

Celulosa microcristalina

Crospovidona tipo A

~~Hidroxipropilcelulosa~~ **Hiprolosa**

Recubrimiento: Opadry amarillo 20J22730

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

~~Hidroxipropilcelulosa~~ **Hiprolosa** (E463)

Propilenglicol (E1520)

Sorbitan monooleato (E494)

Ácido sórbico (E200)

Vanillina

Colorante D&C Amarillo N°10, laca (Amarillo de quinoleina (E104))

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a no más de 30°C

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVEVITAE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg**

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Levevitae 500 mg comprimidos recubiertos con película: Envase tipo blister de PVC/PE/PVDC-Aluminio conteniendo X comprimidos recubiertos .

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

