

RESUMEN DE INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

PRODUCTO

Levetiracetam 1000mg comprimidos recubiertos

Levetiracetam 500mg comprimidos recubiertos

PRINCIPIO ACTIVO

Levetiracetam

INDICACIONES

Levetiracetam comprimidos recubiertos 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 con epilepsia recientemente diagnosticada.

Como terapia complementaria en:

- El tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia,
- El tratamiento de crisis mioclónicas en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil.
- El tratamiento de convulsión tonicoclónica generalizada primaria en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

DOSIS y VIA DE ADMINISTRACIÓN:

Las tabletas recubiertas deben tomarse de forma **oral**, tragarse con una cantidad suficiente de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

POSOLOGÍA

Adultos

Monoterapia

Adultos y adolescentes desde 16 años de edad

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual deberá aumentarse a una dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día después de dos semanas. La dosis puede aumentarse en 250 mg dos veces al día cada dos semanas dependiendo de la respuesta clínica. La dosis máxima es de 1500 mg dos veces al día.

Terapia complementaria

Adultos (≥ 18 años) y adolescentes (12 a 17 años) que pesen 50 kg o más

Revisión 16-08-2018

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis puede iniciarse desde el primer día del tratamiento.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 1500 mg dos veces al día. Se pueden hacer cambios en la dosis en aumentos o disminuciones diarias de 500 mg cada dos a cuatro semanas.

Niños

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

La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en niños menores de 6 años de edad. La solución oral de Levetiracetam es la formulación preferida para uso en esta población. Además, las concentraciones disponibles de las tabletas no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesan menos de 25 kg, para pacientes que no pueden tragar las tabletas, o para la administración de dosis menores a 250 mg. En todos los casos anteriores deberá utilizarse la solución oral de levetiracetam.

La seguridad y eficacia del concentrado de levetiracetam para solución para infusión en lactantes y niños menores de 4 años de edad han no han sido establecidas.

Monoterapia

La seguridad y eficacia de levetiracetam en niños y adolescentes menores de 16 años de edad como tratamiento de monoterapia no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Terapia complementaria

Terapia complementaria para niños (4 a 11 años) y adolescentes (12 a 17 años) que pesan menos de 50 kg.

La solución oral de levetiracetam es la formulación preferida para uso en niños menores de 6 años.

Para niños de 6 años y mayores, levetiracetam solución oral debe usarse para dosis menores a 250 mg, cuando la dosis recomendada no sea múltiplo de 250 mg y no sea lograble mediante la toma de tabletas de diferente concentración y para pacientes que no son capaces de deglutir tabletas.

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 en la dosis no deben exceder de aumentos o disminuciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se deberá usar la dosis efectiva más baja.

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

Recomendaciones de dosis para niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial 10mg/kg dos veces al día	Dosis máxima 30mg/kg dos veces al día
15 kg ⁽¹⁾	150mg (1,5ml) dos veces al día	400mg (4,5ml) dos veces al día

Revisión 16-08-2018

20 kg ⁽¹⁾	200mg (2ml) dos veces al día	600mg (6ml) dos veces al día
25 kg	250mg dos veces al día	750mg dos veces al día
Desde 50 kg ⁽²⁾	500mg dos veces al día	1500mg dos veces al día

(1) Niños de 20 kg o menos deberán iniciar preferiblemente el tratamiento con solución oral de levetiracetam de 100 mg/ml

(2) La dosis en niños y adolescentes de 50 kg o más es la misma que en adultos

Ancianos

Se recomienda un ajuste de dosis en pacientes ancianos con función renal comprometida.

Insuficiencia renal

Para pacientes adultos, refiérase a la siguiente tabla y ajuste la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosis, se necesita un estimado de la depuración de creatinina en ml/min del paciente. La CLcr en ml/min puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl), para adultos y adolescentes que pesan 50 kg o más, utilizando la siguiente fórmula:

$$CLcr \left(\frac{ml}{min} \right) = \frac{(140 - edad \text{ en años}) \times peso \text{ (kg)}}{72 \times creatinina \text{ sérica} \left(\frac{mg}{dl} \right)} \times 0.85 \text{ para mujeres}$$

Después se ajusta la CLcr por el área de superficie corporal (BSA por sus siglas en inglés) como sigue:

$$CLcr \left(\frac{ml}{min} / 1.73m^2 \right) = \frac{CLcr \left(\frac{ml}{min} \right)}{BSA \text{ del sujeto} (m^2)} \times 1.73$$

Ajuste de dosis para pacientes adultos y adolescentes que pesan más de 50 kg con función renal alterada

Grupo	Depuración de creatinina (ml/min/1.73m ²)	Dosis y frecuencia
Normal	>80	500 a 1500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces

Revisión 16-08-2018

		al día
Grave	<30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis (1)	-	500 a 1000 mg una vez al día (2)

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

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

Para los niños con alteración renal, la dosis de levetiracetam debe ajustarse con base en la función renal ya que la depuración de levetiracetam está relacionada con la función renal.

Esta recomendación se basa en un estudio en adultos con alteración renal.

La CLcr en ml/min/1.73 m² puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula para adolescentes jóvenes y niños (fórmula Schwartz):

$$CLcr \left(\frac{ml}{min} / 1.73m^2 \right) = \frac{Talla (cm) \times Ks}{Creatinina Sérica \left(\frac{mg}{dl} \right)}$$

Ks= 0.55 en Niños menores de 13 años y en adolescentes mujeres; Ks = 0.7 en adolescentes hombres.

Ajuste de dosis para pacientes niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg con función renal alterada.

Grupo	Depuración de creatinina (ml/min/1,73m ²)	Dosis y frecuencia
Normal	>80	Niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg 10 a 30 mg/kg (0.10 a 0.30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0.10 a 0.20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	

Revisión 16-08-2018

		5 a 15 mg/kg (0.05 a 0.15 ml/kg) dos veces al día
Grave	<30	5 a 10 mg/kg (0.05 a 0.10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis (1)	-	10 a 20 mg/kg (0.10 a 0.20 ml/kg) una vez al día (3) (5)

1) Se deberá utilizar solución oral de levetiracetam para dosis menores a 250 mg, para dosis que no sean múltiplo de 250 mg cuando la dosis recomendada no sea loguable mediante la toma de tabletas de diferente concentración y para pacientes que no pueden deglutir tabletas.

(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 se necesita ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. En pacientes con deterioro hepático grave, la depuración de creatinina puede subestimar la insuficiencia renal. Por lo tanto se recomienda una reducción del 50% en la dosis diaria de mantenimiento cuando la depuración de creatinina es de < 60 ml/min/1.73m².

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al Levetiracetam y otros derivados de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes.

PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS

Suspensión definitiva

Si levetiracetam debe suspenderse se recomienda que sea retirado gradualmente (p.ej. en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: el decremento en la dosis no debe

Revisión 16-08-2018

exceder de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Insuficiencia renal o hepática

La administración de levetiracetam a pacientes con deterioro renal puede requerir de ajuste de dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis.

Depresión y/o ideación suicida

Se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha mostrado un riesgo ligeramente mayor de pensamientos y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido.

Por lo tanto se deberá vigilar a los pacientes para signos de depresión y/o ideas y comportamiento suicida y se deberá tomar en consideración un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica si emergen signos de depresión y/o ideas o comportamiento suicida.

Población pediátrica

La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en lactantes y niños menores de 6 años de edad.

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

REACCIONES ADVERSAS

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 3,416 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.

Las reacciones adversas al medicamento (ADRs por sus siglas en inglés) están enlistadas bajo el sistema de clasificación de órganos MedDRA y frecuencia.

Las frecuencias están definidas como:

Revisión 16-08-2018

Muy común $\geq 1/10$
Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$
Rara $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
Muy rara $< 1/10000$
Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Muy común: nasofaringitis
Rara: infección

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco común: trombocitopenia, leucopenia
Rara: pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis

Trastornos del sistema inmune

Rara: reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Común: anorexia
Poco común: peso disminuido, aumento de peso
Rara: hiponatremia

Trastornos psiquiátricos

Común: depresión, hostilidad/agresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad
Poco común: intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinación, reacción de ira, estado confusional, ataque de pánico, labilidad afectiva / cambios del estado de ánimo, agitación
Rara: suicidio consumado, trastorno de la personalidad, pensamiento anormal

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: somnolencia, cefalea
Común: convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor
Poco común: amnesia, alteración de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención
Rara: coreoatetosis, discinesia, hiperquinesia

Trastornos oculares

Poco común: diplopía, visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto
Común: vértigo

Revisión 16-08-2018

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos

Trastornos gastrointestinales

Común: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómito, náusea

Rara: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Poco común: Prueba anormal de función hepática

Rara: Insuficiencia hepática, hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: erupción

Poco común: alopecia, eczema, prurito

Rara: necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco común: debilidad muscular, mialgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Común: astenia/fatiga

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco común: lesión

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam es co-administrado con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó la recuperación cuando se discontinuó levetiracetam.

Se identificó supresión de médula ósea en algunos de los casos de pancitopenia.

Población Pediátrica

El perfil de eventos adversos de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas. Los resultados de seguridad en pacientes pediátricos en estudios clínicos comparativos con placebo fueron consistentes con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas de comportamiento y psiquiátricas, las cuales fueron más comunes en niños que en adultos. En niños y adolescentes con edad de 4 a 16 años, se reportaron vómito (muy común, 11.2%), agitación (común, 3.4%), cambios de estado de ánimo (común, 2.1%), labilidad afectiva (común, 1.7%), agresión (común, 8.2%), comportamiento anormal (común, 5.6%), y letargo (común, 3.9%) más

Revisión 16-08-2018

frecuentemente que en otros rangos de edad o en el perfil de seguridad global. En recién nacidos y niños con edad de 1 mes a menos de 4 años, se reportaron irritabilidad (muy común, 11.7%) y coordinación anormal (común, 3.3%) más frecuentemente que en otros grupos de edad o en el perfil de seguridad global.

PRESENTACION

Levetiracetam 1000mg comprimidos recubiertos (Reg San INVIMA 2013M-0014441) caja por 30 comprimidos recubiertos;

Levetiracetam 500mg comprimidos recubiertos (Reg San INVIMA) caja por 30 comprimidos recubiertos; caja por 100 comprimidos recubiertos; caja por 150 comprimidos recubiertos; caja por 200 comprimidos recubiertos; caja por 300 comprimidos recubiertos; caja por 600 comprimidos recubiertos; caja por 900 comprimidos recubiertos.

REFERENCIAS

Acta-No-30-de-2016 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicas de la Comisión Revisora.

Acta-No-07-de-2017 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicas de la Comisión Revisora.

https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/00146010/FT_00146010.html, revisada 16-08-2018

Revisión 16-08-2018