

280 mm

110mm APROX.

Espacio para
Pharmacode

10mm

1009

1 mm
5 mm

Levetiracetam 500 mg

Genfar

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

1. NOMBRE DEL PRODUCTO (DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL) CONCENTRACIÓN, FORMA FARMACÉUTICA.

LEVETIRACETAM 500 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:
Levetiracetam: 500 mg
Excipientes: c.s.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Levetiracetam 500mg Comprimido recubierto está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes de 16 años de edad o mayores con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

- Levetiracetam 500mg Comprimido recubierto 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.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de Administración: Oral

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 la dosis de la respuesta a 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.

Suspensión del tratamiento

Si se ha de suspender la medicación con Levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesan más de 50 kg, las reducciones de 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, las reducciones de dosis no deben exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas; en lactantes menores de 6 meses: las reducciones de dosis no deben exceder de los 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

Se recomienda ajustar el CL_{cr} para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

Insuficiencia renal

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

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

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

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

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

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)	Dosis y frecuencia
Normal	> 90	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Modorada	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⁾

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

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

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

El CL_{cr} en ml/min/1,73 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):

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

Población pediátrica

La formulación en comprimidos recubiertos 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.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Medicamentos antiépilepticos

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 antiépilepticos comunes (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiépilepticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

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

Metotrexato

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

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas

Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etilnoretinona 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 de levetiracetam.

Laxantes

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

Alimentos y alcohol

El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.

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

3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

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.

3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Los datos post-comercialización de varios registros de embarazo prospectivos han documentado hallazgos en alrededor de 1.000 mujeres expuestas a levetiracetam en monoterapia durante el primer trimestre del embarazo. En general, estos datos no sugieren un aumento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas graves, aunque no se puede excluir completamente el riesgo teratogénico. El tratamiento con múltiples medicamentos antiépilepticos está asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia y, por tanto, se debe considerar la monoterapia. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 4.3).

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

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 antiépilepticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

Lactancia

Levetiracetam se secreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda la lactancia natural.

Si, sin embargo, si durante el período de lactancia es necesario el tratamiento con levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniendo en cuenta la importancia de la lactancia materna.

Fertilidad.
En los estudios en animales no se detectó impacto sobre la fertilidad (ver sección 4.3). No hay datos clínicos disponibles, se desconoce el posible riesgo en humanos.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

La influencia de Levetiracetam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento y 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.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron nasofaringitis, somnolencia, cefaleas, fatiga y mareo. El perfil de reacciones adversas que se muestra más abajo se basa en el análisis del conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo en todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3.416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos se complementan con el uso de levetiracetam en los correspondientes ensayos de extensión abierta, así como con la experiencia post-comercialización. El perfil de seguridad de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad (adultos y pacientes pediátricos) y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes, niños y lactantes mayores de 1 mes) y en la experiencia post-comercialización de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad y su frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000).

Clasificación de órganos del sistema MEDRA	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e inflamación	Nasofaringitis			Infección
Tratamiento de la epilepsia y del sistema nervioso			Torticollis, rigidez de cuello	Parestesia, hiperestesia, hiperreflexia aguda
Tratamiento del síndrome epiléptico				Reacción de hipersensibilidad al medicamento con síntomas sistémicos (PRIS), hipersensibilidad aguda, hipersensibilidad anafiláctica y anafilaxis
Tratamiento del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso		Hiperemesis
Tratamiento pediátrico	Depresión, hostilidad, irritabilidad, ansiedad, insomnio, hiperactividad, irritabilidad		Intento de suicidio, ideación suicida, alteraciones de conducta, comportamiento anormal	Síndrome complejo, trastorno de pánico, perturbaciones del sueño, comportamiento anormal
Tratamiento del sistema nervioso	Somnolencia, fatiga	Confusión, trastorno del equilibrio, mareo, ataxia, vértigo	Ataxia, trastorno del equilibrio, mareo, ataxia, vértigo, inestabilidad emocional, trastorno de humor agudo	Convulsiones, trastorno de pánico, hiperreflexia
Tratamiento de la epilepsia				Diplopía, visión borrosa
Tratamiento del sistema circulatorio	Vértigo			
Tratamiento del sistema respiratorio y de la nutrición	Tos			
Tratamiento gastrointestinal	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, indigestión			Pancreatitis
Tratamiento hematológico	Púrpura trombocitopénica trombocítica			Púrpura trombocitopénica trombocítica
Tratamiento del sistema urinario				Lección renal aguda
Tratamiento del sistema muscular y de tejido conectivo	Raio	Atrofia, espasmo, dolor, prurito		Atrofia muscular, espasmo, dolor, prurito, síndrome de Raynaud agudo, entumecimiento
Tratamiento de las afecciones de la piel				Rash maculopapular y aumento de la eritema
Tratamiento de las afecciones del sistema inmunológico				Reacción de hipersensibilidad aguda
Tratamiento general e investigación de la enfermedad	Ataxia/cataleja			
Lesiones traumáticas, procedimientos quirúrgicos, procedimientos diagnósticos	Lesión			

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

Tras la administración de levetiracetam se han notificado raramente casos de encefalopatía. Estas reacciones adversas generalmente ocurren al principio del tratamiento (de varios días a varios meses) y fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas.

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

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

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

Población pediátrica.

En pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos de extensión abierta y controlados con placebo. Seisenta de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En pacientes de 4-16 años de edad, un total de 645 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo y de extensión abierta. 233 de estos pacientes fueron tratados con placebo y 412 con levetiracetam. En ambos rangos de edad pediátricos, estos datos se complementan con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

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

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos, los 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 frecuentes, 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, 2,9%) fueron notificadas más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global. En lactantes y niños de 1 mes a menos

de 4 años de edad, irritabilidad (muy frecuente, 11,7%) y coordinación anormal (frecuente, 3,3%) fueron notificadas 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 en los pacientes 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 "Letter-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 o comportamiento; en concreto, las medidas del comportamiento agresivo no empeoraron con respecto al

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-cego, 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 período 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 antiépileptica concomitante en un número limitado de pacientes que habían respondido a la terapia concomitante con levetiracetam (36 de 69 pacientes adultos).

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: antiépilepticos, otros antiépilepticos, código ATC: N03AX14.

El principio activo, levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona (Senarintemo de *ω*-etil-2-oxo-1-pirrolidona acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiépilepticos existentes.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar. Los estudios *in vivo* e *in vitro* sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula.

Estudios *in vitro* muestran que levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de Ca²⁺ mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca²⁺ tipo N, y reduciendo la liberación de Ca²⁺ de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y *β*-carbopolina. Por otra parte, estudios *in vitro* muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral de ratón. Este punto de unión específica 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 autoéctico 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 antiépileptico.

La eficacia de levetiracetam se demostró en un ensayo doble-cego 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.

Efectos farmacodinámicos

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 50% en la frecuencia de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo.

En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (desarrollo epilepsia tecto-temporal), ha confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico de levetiracetam.

Eficacia y seguridad.

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

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

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 recubiertos y de 1 para la formulación de solución oral tras 4 horas después de la dosis).

En pacientes pediátricos (de 4 a 16 años), la eficacia de levetiracetam se demostró en un ensayo doble-cego, 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 50 % desde el inicio, en la frecuencia de crisis de inicio parcial por semana. Con un tratamiento continuado de 6 meses y el 11,4 % de los pacientes estuvieron libres de crisis durante al menos 6 meses y el 7,2 % estuvieron libres de crisis durante al menos 1 año.

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

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 media 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 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 débiles (5 a 11 horas) que para adultos (7 a 10 horas) y el aclaramiento aparente era más rápido (1,5 ml/min/kg) que para adultos (0,96 ml/min/kg).

No se dispone de datos de distribución tisular en humanos.

Ni levetiracetam ni su metabolito primario se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (< 10 %).

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

280 mm

1009

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, ucb1057, no está apoyada por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue measurable en un gran número de tejidos, incluyendo las orinas sanguíneas. El metabolito ucb1057 es farmacológicamente inactivo.

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

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

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