

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada ml contiene 100 mg de levetiracetam.

Cada vial de 5 ml contiene 500 mg de levetiracetam.

Excipiente con efecto conocido:

Cada vial contiene 19 mg de sodio.

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución transparente e incolora.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Levetiracetam Hospira 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 Hospira está indicado como terapia concomitante:

- en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes y en niños mayores de 4 años con epilepsia.
- en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Levetiracetam Hospira concentrado es una alternativa para pacientes en los que la administración oral no es viable temporalmente.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

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

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

### *Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años*

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día.

### *Terapia concomitante en adultos ( $\geq 18$ años) y adolescentes (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.

### Duración del tratamiento

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

### Supresión del tratamiento

Si se ha de suprimir la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de la dosis no deberían exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas).

### 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 para pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50 kg con insuficiencia renal:

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

(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 CLcr en ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para niños y adolescentes jóvenes utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

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

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

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

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia
		Niños desde 4 años de edad y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Normal	≥80	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	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 enfermedad renal terminal bajo diálisis	--	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día <sup>(1)(2)</sup>

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

(2) 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 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Población pediátrica

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

## Monoterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Levetiracetam como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años.

No hay datos disponibles.

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

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

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

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

Dosis recomendada para niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial:	Dosis máxima:
	10 mg/kg dos veces al día	30 mg/kg dos veces al día
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg dos veces al día	450 mg dos veces al día
20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg dos veces al día	600 mg dos veces al día
25 kg	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
A partir de 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg dos veces al día	1,500 dos veces al día

(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 niños menores de 4 años*

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

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

## Forma de administración

Levetiracetam Hospira concentrado es solamente para uso por vía intravenosa y la dosis recomendada debe diluirse en al menos 100 ml de un diluyente compatible como mínimo y administrarse por vía intravenosa como una perfusión intravenosa de 15 minutos (ver sección 6.6).

## 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

### Insuficiencia renal

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

### Lesión renal aguda

El uso de levetiracetam se ha relacionado muy raramente con lesión renal aguda, con un tiempo de aparición que va desde unos pocos días hasta varios meses.

### Recuento de células sanguíneas

Se han descrito casos raros de disminución del recuento de células sanguíneas (neutropenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) en relación con la administración de levetiracetam, generalmente al principio del tratamiento. Se recomienda realizar recuentos completos de células sanguíneas en pacientes que presenten debilidad importante, fiebre, infecciones recurrentes o trastornos de la coagulación (ver sección 4.8).

### Suicidio

Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

### Población pediátrica

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

### Excipientes

Este medicamento contiene 2,5 mmol (ó 57 mg) de sodio por dosis unitaria máxima (0,8 mmol (ó 19 mg) por vial). Debe tenerse en cuenta en pacientes que sigan una dieta baja en sodio.

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

### Medicamentos antiepilépticos

Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam.

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

## Probenecid

Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. Con todo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

## Metotrexato

Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye 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 concomitantemente 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 (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.

## Alcohol

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

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

### Embarazo

Los datos post-comercialización de varios registros de embarazo prospectivos han documentado hallazgos en alrededor de 1000 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 antiepilépticos 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 5.3). Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea clínicamente 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 antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

### Lactancia

Levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda la lactancia natural. Sin embargo, si durante el periodo de lactancia es necesario el tratamiento con levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniéndose en cuenta la importancia de la lactancia natural.

## Fertilidad

En los estudios en animales no se detectó impacto sobre la fertilidad (ver sección 5.3). No hay datos clínicos disponibles, se desconoce el posible riesgo en humanos.

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

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 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

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, 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 postcomercialización.

El perfil de seguridad de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad (adultos y pacientes pediátricos) y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Puesto que la exposición a Levetiracetam intravenoso fue reducida y ya que las formulaciones oral e intravenosa son bioequivalentes, la información de seguridad de levetiracetam intravenoso se basará en levetiracetam oral.

#### Tabla de reacciones adversas

A continuación se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos (en adultos, adolescentes y niños mayores de un 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 sufrecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ) y muy raras ( $< 1/10,000$ ).



Clasificación de órganos del Sistema MedDRA	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Nasofraingitis			Infección
Trastornos de la sangre y del tejido linfático			Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	Aumento de peso, disminución de peso	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos		Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad	Intento de suicidio, ideación suicida, alteraciones psicóticas, comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación	Suicidio completado, trastornos de personalidad, pensamiento anormal
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención	Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia
Trastornos oculares			Diplopía, visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos		

Clasificación de órganos del Sistema MedDRA	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares			Pruebas anormales de la función hepática	Fallo hepático, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash	Alopecia, eczema, prurito	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Debilidad muscular, mialgia	Rabdomiolisis, creatinfosfoquinasa en sangre elevada*
Trastornos renales y urinarios				Lesión renal aguda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia/fatiga		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Lesión	

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

Se han observado raramente casos de encefalopatía después de la administración de levetiracetam. Estos efectos no deseados se presentaron generalmente al principio del tratamiento (de algunos días a algunos 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 pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

#### Población pediátrica

En pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos de extensión abierta y controlados con placebo. Sesenta de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En pacientes de 4-16 años de edad, un total de 645 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos

controlados con placebo y de extensión abierta. 233 de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En ambos rangos de edad pediátricos, estos datos se complementan con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

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 excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4%), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global. En lactantes y niños de 1 mes a menos de 4 años de edad, irritabilidad (muy frecuente, 11,7%) y coordinación anormal (frecuente, 3,3%) fueron notificados más frecuentemente que con otros grupos de edad o con un perfil de seguridad global.

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

### Síntomas

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

### Tratamiento de la sobredosis

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

#### Efectos farmacodinámicos

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

#### Eficacia clínica y seguridad

*Terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes y niños mayores de 4 años, con epilepsia.*

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

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

*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 adolescents 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 adolescents 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, adolescents y un número limitado de niños con Epilepsia Generalizada Idiopática con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en diferentes syndromes (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 adolescents o de 60 mg/kg/día para niños, administrados en dos dosis separadas.

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético se ha determinado mediante la administración oral. Una dosis única de 1.500 mg de levetiracetam diluida en 100 ml de un diluyente compatible y administrada por perfusión intravenosa durante 15 minutos es bioequivalente a una toma por vía oral 1.500 mg de levetiracetam, administrada en 3 comprimidos de 500 mg.

Se evaluó la administración intravenosa de dosis de hasta 4.000 mg diluidas en 100 ml de cloruro de sodio al 0,9 % perfundidas durante 15 minutos y dosis de hasta 2.500 mg diluidas en 100 ml de cloruro de sodio al 0,9 % perfundidas durante 5 minutos. Los perfiles farmacocinético y de seguridad no identificaron ningún aspecto problemático relacionado con la seguridad.

Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra- e inter-individual. No hay modificación del aclaramiento después de la administración repetida. El perfil farmacocinético no dependiente del tiempo de levetiracetam también se determinó mediante la perfusión intravenosa de una dosis de 1.500 mg durante 4 días administrada dos veces al día.

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

### Adultos y adolescentes

#### Distribución

La concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) observada en 17 sujetos tras una dosis única intravenosa de 1.500 mg perfundidos durante 15 minutos, fue de  $51 + 19 \mu\text{g/ml}$  (media aritmética + desviación estándar).

No se dispone de datos de distribución tisular en humanos.

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

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

#### Biotransformación

Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24 % de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario, ucb L057, no está soportada por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue medible en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

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

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

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

Los estudios *in vitro* han mostrado que levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las isoformas principales del citocromo P450 hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), la glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y la actividad de la epóxido hidroxilasa. Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación *in vitro* del ácido valproico.

En cultivos de hepatocitos humanos, levetiracetam tuvo poco o ningún efecto sobre el CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam provocó una leve inducción del CYP2B6 y del CYP3A4. Los datos de interacciones *in vitro* e *in vivo* con anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera inducción enzimática significativa *in vivo*. Por ello, es improbable la interacción de levetiracetam con otras sustancias o viceversa.

### Eliminación

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

La ruta mayoritaria de excreción fue por vía urinaria, alcanzando una media del 95 % de la dosis (aproximadamente un 93 % de la dosis se excretaba dentro de las primeras 48 horas). La excreción por vía fecal representaba solamente el 0,3 % de la dosis. La excreción urinaria acumulada de levetiracetam y de su metabolito primario durante las primeras 48 horas alcanzó, respectivamente, el 66 % y el 24 % de la dosis.

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

### Pacientes de edad avanzada

En la vejez, la vida media se incrementa alrededor de un 40 % (10 a 11 horas). Esto está relacionado con la disminución de la función renal en esta población (ver sección 4.2).

### Insuficiencia renal

El aclaramiento corporal aparente está correlacionado con el aclaramiento de creatinina, tanto para levetiracetam como para su metabolito primario. Así, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de levetiracetam en base al aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2).

En sujetos adultos con patología renal terminal anúrica la vida media fue aproximadamente de 25 y de 3,1 horas durante los períodos interdiálisis e intradiálisis respectivamente.

La fracción de levetiracetam eliminada durante una sesión de diálisis normal de 4 horas fue de un 51 %.

### Insuficiencia hepática

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

### Población pediátrica

#### *Niños (4 a 12 años)*

No se ha investigado la farmacocinética tras la administración intravenosa en pacientes pediátricos. Sin embargo, basándonos en las características farmacocinéticas de levetiracetam, en la farmacocinética tras la administración intravenosa en adultos y en la farmacocinética tras la

administración oral en niños, se espera que la exposición (AUC) a levetiracetam sea similar en pacientes pediátricos de 4 a 12 años tras la administración oral y tras la administración intravenosa.

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

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Los efectos adversos no observados en los estudios clínicos, pero vistos en la rata y en menor grado en el ratón a niveles de exposición similares a los niveles de exposición humanos y con posible repercusión en el uso clínico, fueron modificaciones hepáticas que indican una respuesta adaptativa con incremento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltración de grasa e incremento de las enzimas hepáticas en plasma.

No se observó ningún efecto adverso sobre el rendimiento reproductivo o la fertilidad en ratas macho o hembra a dosis de hasta 1.800 mg/kg/día (6 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a los mg/m<sup>2</sup> o a la exposición) en los padres y en la generación F1.

Se realizaron dos estudios de desarrollo embrionario (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 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/m<sup>2</sup>) y 1200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embrionario en conejos cubriendo dosis de 200, 600, 800, 1200 y 1800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1800 mg/kg/día indujo una marcada toxicidad materna y un descenso del peso fetal asociado con un aumento en la incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares/esqueléticas. El NOAEL fue <200 mg/kg/día para las madres y 200 mg/kg/día para los fetos (igual a la MRHD en base a los mg/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Acetato de sodio trihidrato  
Ácido acético glacial  
Cloruro de sodio



Agua para preparaciones inyectables

## 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados en la sección 6.6.

## 6.3 Periodo de validez

2 años.

Se ha demostrado un periodo de validez en uso del producto diluido almacenado en bolsas de PVC de 24 horas a 30°C y a 2-8°C. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el que el método de dilución prevenga del riesgo del contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. En caso de no ser usado inmediatamente, el tiempo y condiciones de almacenaje son responsabilidad del usuario.

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación del producto diluido, ver sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de 5 ml de vidrio (tipo I) cerrado con un tapón de bromobutilo y sellados con una cápsula flip off de aluminio.

Cada caja contiene 10 viales o 25 viales.

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ver en la Tabla 1 la preparación recomendada y administración de Levetiracetam Hospira concentrado para solución para perfusión para lograr la dosis diaria total de 500 mg, 1.000 mg, 2.000 mg ó 3.000 mg repartidos en dos dosis.

Tabla 1.

Preparación y administración de Levetiracetam Hospira a concentrado para solución para perfusión

Dosis	Volumen de retirada	Volumen de diluyente	Tiempo de perfusión	Frecuencia de administración	Dosis diaria total
250 mg	2.5 ml (medio vial de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Dos veces al día	500 mg/día
500 mg	5 ml (un vial de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Dos veces al día	1,000 mg/día
1,000 mg	10 ml (2 viales de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Dos veces al día	2,000 mg/día
1,500 mg	15 ml (3 viales de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Dos veces al día	3,000 mg/día

Este fármaco es de un solo uso, por lo que la solución no utilizada debería desecharse.

Se halló que Levetiracetam concentrado para solución para perfusión era físicamente compatible y químicamente estable cuando se mezcla con los siguientes diluyentes:

- Solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%)
- Solución para inyección de Ringer lactato
- Solución para inyección de Dextrosa 50 mg/ml (5%)

No deberían usarse medicamentos que presenten partículas o signos de decoloración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Hospira UK Limited  
Horizon House, Honey Lane,  
Hurley  
Maidenhead  
SL6 6RJ  
Reino Unido

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

EU/1/13/889/001  
EU/1/13/889/002

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

Fecha de la primera autorización: 08 enero 2014

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

(MM/YYYY)

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOTES**

### Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de lotes

Hospira UK Limited  
Horizon House, Honey Lane,  
Hurley  
Maidenhead  
SL6 6RJ  
Reino Unido

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes Periódicos de Seguridad**

El Titular de la Autorización de Comercialización presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/EC y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Cualquier actualización del PGR debe ser presentada:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos especialmente como resultado de una nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**Caja de 10 o 25 viales**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG  
Levitiracetam

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Un vial contiene 500 mg/5 ml de levetiracetam  
Cada ml contiene 100 mg de levetiracetam

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial, cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Concentrado para solución para perfusión

500 mg/5 ml

10 viales  
25 viales

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Diluir antes de usar  
Vía intravenosa

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD  
Utilizar inmediatamente después de la dilución

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Hospira UK Limited  
Hurley,  
SL6 6RJ Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/889/001  
EU/1/13/889/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Uso hospitalario no require braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial de 5 ml

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG  
Levetiracetam  
Via intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD  
Usar inmediatamente tras dilución

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

500 mg/5 ml

**6. OTROS**

**B. PROSPECT**

## Prospecto: información para el paciente

### Levetiracetam Hospira 100 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG

Levetiracetam

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted a su hijo empiece a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Levetiracetam Hospira y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Levetiracetam Hospira
3. Cómo usar Levetiracetam Hospira
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Levetiracetam Hospira
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Levetiracetam Hospira y para qué se utiliza

Levetiracetam es un medicamento antiepiléptico (un medicamento para el tratamiento de crisis en epilepsia).

Levetiracetam Hospira se utiliza:

- en solitario en adultos y adolescentes de 16 años de edad o mayores con epilepsia diagnosticada recientemente para tratar una forma de epilepsia. La epilepsia es una enfermedad donde los pacientes tienen ataques (crisis). Levetiracetam se utiliza para la forma de epilepsia en la cual las crisis inicialmente afectan sólo a un lado del cerebro, pero pueden después extenderse a zonas más amplias en los dos lados del cerebro (crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria). Su médico le ha recetado levetiracetam para reducir el número de crisis.
- conjuntamente con otros medicamentos antiepilépticos para tratar:
  - las crisis de inicio parcial con o sin generalización en adultos, adolescentes y niños a partir de 4 años de edad.
  - las crisis mioclónicas (sacudidas tipo shock, cortas, de un músculo o grupo de músculos) en adultos y adolescentes a partir de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil.
  - las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (crisis mayores, incluyendo pérdida de consciencia) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con epilepsia idiopática generalizada (tipo de epilepsia que se piensa que tiene una causa genética).

Levetiracetam Hospira concentrado para solución para perfusión es una alternativa para pacientes en los que la administración oral de levetiracetam no es temporalmente viable.

## **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Levetiracetam Hospira**

### **No use Levetiracetam Hospira**

Si es alérgico a levetiracetam, a los derivados de pirrolidona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico antes de empezar a usar Levetiracetam Hospira

- Si usted padece problemas de riñón, siga las instrucciones de su médico quien decidirá si debe ajustarle la dosis a tomar.
- Si observa cualquier disminución en el crecimiento de su hijo o un desarrollo de la pubertad inesperado, contacte con su médico.
- Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos tales como Levetiracetam Hospira han tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Si tiene cualquier síntoma de depresión y/o pensamientos suicidas, contacte con su médico.

### **Niños y adolescentes**

- El tratamiento exclusivo con Levetiracetam Hospira (monoterapia) no está indicado en niños y adolescentes menores de 16 años.

### **Uso de Levetiracetam Hospira con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No tome macrogol (medicamento utilizado como laxante) durante una hora antes y una hora después de tomar levetiracetam ya que podría reducir su efecto.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Levetiracetam Hospira no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. No se puede excluir completamente el riesgo de defectos de nacimiento para el bebé. En estudios con animales Levetiracetam ha mostrado efectos no deseados en la reproducción a dosis mayores de las que usted puede necesitar para controlar sus crisis.

No se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Levetiracetam Hospira puede alterar su capacidad para conducir o manejar herramientas o maquinaria, puesto que puede producirle sensación de sueño. Esto es más probable al inicio del tratamiento o cuando se aumenta la dosis. No debería conducir o utilizar maquinaria hasta que se compruebe que su capacidad para realizar estas actividades no está afectada.

### **Levetiracetam Hospira contiene sodio:**

Una dosis unitaria máxima de Levetiracetam Hospira concentrado contiene 2,5 mmol (ó 57 mg) de sodio (0,8 mmol (ó 19 mg) de sodio por vial). Debe tenerse en cuenta en pacientes que sigan una dieta baja en sodio.

### **3. Cómo usar Levetiracetam Hospira**

Un médico o un enfermero/a le administrará Levetiracetam Hospira mediante perfusión intravenosa. Levetiracetam Hospira se debe administrar dos veces al día, una vez por la mañana y otra por la noche, aproximadamente a la misma hora cada día.

La formulación intravenosa es una alternativa a la administración oral. Puede pasar de los comprimidos recubiertos con película o de la solución oral a la formulación intravenosa, o al revés, directamente sin ajuste de dosis. Su dosis diaria total y frecuencia de administración deben ser idénticas.

#### ***Monoterapia***

##### **Dosis en adultos y adolescentes (desde 16 años de edad):**

Dosis general: entre 1.000 mg y 3.000 mg al día.

Cuando empiece a tomar Levetiracetam Hospira, su médico le prescribirá una **dosis inferior** durante dos semanas antes de administrarle la dosis general más baja.

#### ***Terapia concomitante***

##### **Dosis en adultos y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior:**

Dosis general: entre 1.000 mg y 3.000 mg al día.

##### **Dosis en niños (de 4 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a los 50 kg:**

Dosis general: entre 20 mg por kg de peso corporal y 60 mg por kg de peso corporal cada día.

##### **Método y forma de administración:**

Levetiracetam Hospira es para administración intravenosa.

La dosis recomendada debe diluirse como mínimo en 100 ml de un diluyente compatible y administrarse por perfusión intravenosa durante 15 minutos.

Se proporciona una información más detallada para el correcto uso de Levetiracetam Hospira en la sección 6 para médicos y enfermeros/as.

##### **Duración del tratamiento:**

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

##### **Si interrumpe el tratamiento con Levetiracetam Hospira:**

Al igual que sucede con otros medicamentos antiepilépticos, la finalización del tratamiento con Levetiracetam Hospira debe efectuarse de forma gradual para evitar un incremento de las crisis. Si su médico decide parar su tratamiento con Levetiracetam Hospira, él/ella le dará las instrucciones para la retirada gradual de Levetiracetam Hospira.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico de forma inmediata o acuda al servicio de urgencias más cercano si presenta:

- debilidad, sensación de aturdimiento o mareo, o dificultad para respirar, ya que estos pueden ser síntomas de una reacción alérgica (anafiláctica) grave;
- hinchazón de la cara, labios, lengua y garganta (edema de Quincke);
- síntomas de tipo gripal y una erupción en la cara seguida de una erupción extendida con temperatura elevada, elevación de los niveles de enzimas hepáticas observados en análisis de sangre y un aumento de un tipo de glóbulo blanco (eosinofilia) y ganglios linfáticos agrandados (reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos [DRESS, por sus siglas en inglés]);
- síntomas tales como volumen de orina bajo, cansancio, náuseas, vómitos, confusión e hinchazón en piernas, tobillos o pies, ya que esto puede ser un signo de disminución repentina de la función renal;
- erupción cutánea que puede dar lugar a ampollas que pueden aparecer como pequeñas dianas (puntos centrales oscuros rodeados por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde) (*eritema multiforme*);
- erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (*síndrome de Stevens-Johnson*);
- una forma más grave de erupción que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (*necrólisis epidérmica tóxica*);
- signos de cambios mentales graves o si alguien a su alrededor nota signos de confusión, somnolencia (sensación de sueño), amnesia (pérdida de memoria), deterioro de la memoria (falta de memoria), comportamiento anormal u otros signos neurológicos que incluyen movimientos involuntarios o incontrolados. Estos podrían ser síntomas de una encefalopatía.

Los efectos adversos notificados más frecuentemente son nasofaringitis, somnolencia (sensación de sueño), dolor de cabeza, fatiga y mareo. Los efectos adversos como sensación de sueño, sensación de debilidad y mareos pueden ser más frecuentes cuando se inicia el tratamiento o se aumenta la dosis. Sin embargo, estos efectos adversos deben disminuir con el tiempo.

**Muy frecuentes:** pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- Nasofaringitis (infección de la nariz o la garganta);
- somnolencia (sensación de sueño), dolor de cabeza.

**Frecuentes:** pueden afectar de 1 a 10 de cada 100 personas

- anorexia (pérdida de apetito);
- depresión, hostilidad o agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo o irritabilidad;
- convulsiones, trastorno del equilibrio, mareos (sensación de inestabilidad), letargo (falta de energía y entusiasmo), temblor (temblor involuntario);
- vértigo (sensación de rotación);
- tos;
- dolor abdominal, diarrea, dispepsia (indigestión), vómitos, náuseas;
- erupción en la piel;
- astenia/fatiga (sensación de debilidad).

**Poco frecuentes:** pueden afectar de 1 a 10 de cada 1000 personas

- disminución del número de plaquetas de la sangre, disminución de los glóbulos blancos sanguíneos;
- pérdida de peso, aumento de peso;
- intento de suicidio y pensamientos suicidas, alteraciones mentales, comportamiento anormal alucinaciones, cólera, confusión, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación;

- amnesia (pérdida de memoria), deterioro de la memoria (falta de memoria), coordinación anormal/ataxia (coordinación de los movimientos alterada), parestesia (hormigueo), alteraciones de la atención (pérdida de concentración);
- diplopía (visión doble), visión borrosa;
- valores elevados/ anormales en las pruebas sobre la funcionalidad del hígado;
- pérdida de cabello, eczema, picor;
- debilidad muscular, mialgia (dolor muscular);
- lesión.

**Raros:** pueden afectar de 1 a 10 de cada 10.000 pacientes

- infección;
- disminución de todos los tipos de células sanguíneas;
- reacciones alérgicas graves (DRESS, reacción anafiláctica (reacción alérgica importante y grave), edema de Quincke (hinchazón de cara, labios, lengua y garganta);
- disminución de la concentración de sodio en sangre;
- suicidio, trastornos de la personalidad (problemas de comportamiento), pensamiento anormal (pensamiento lento, dificultad para concentrarse);
- espasmos musculares incontrolables que afectan a la cabeza, al torso y a las extremidades, dificultad para controlar los movimientos, hipercinesia (hiperactividad);
- pancreatitis (inflamación del páncreas);
- problemas en el hígado, hepatitis
- disminución repentina de la función renal
- erupción cutánea, que puede dar lugar a ampollas que pueden aparecer como pequeñas dianas (puntos centrales oscuros rodeados por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde) (eritema multiforme), una erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson) y una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (necrólisis epidérmica tóxica).
- rabdomiólisis (rotura del tejido muscular) y aumento asociado de la creatinfosfoquinasa en sangre. La prevalencia es significativamente mayor en los pacientes japoneses comparado con los pacientes no japoneses

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Conservación de Levetiracetam Hospira**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicameto no require condiciones especiales de conservación.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Levetiracetam Hospira

- El principio activo es levetiracetam. Cada ml contiene 100 mg de levetiracetam.
- Los demás componentes son: acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial, cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Levetiracetam Hospira concentrado para solución para perfusión es un líquido concentrado estéril, transparente e incoloro.

Los viales de 5 ml de Levetiracetam Hospira concentrado para solución para perfusión se acondicionan en cajas de cartón que contienen 10 o 25 viales de 5 ml. Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Hospira UK Limited  
Horizon House,  
Honey Lane,  
Hurley  
Maidenhead  
SL6 6RJ  
Reino Unido

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **BE / LU**

Pfizer SA/NV  
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

#### **LV**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

#### **BG / EL / MT / RO / UK**

Hospira UK Limited  
Tel: + 44 (0) 1628 515500

#### **LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

#### **CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

#### **HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

#### **DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

#### **NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

#### **DE**

Pfizer Pharma PFE GmbH  
Tel: + 49 (0)800 8535555

#### **NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

#### **EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

#### **AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

#### **ES**

Pfizer GEP, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

#### **PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00



**FR**  
Pfizer PFE France  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**PT**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**HR**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**SI**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**IE**  
Hospira Ireland Sales Limited  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**SK**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**IS**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**FI**  
Pfizer PFE Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**IT**  
Pfizer Italia Srl  
Tel: +39 06 33 18 21

**SE**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

### Fecha de la última revisión de este prospecto:

### Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

-----  
Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Las instrucciones para el uso adecuado de Levetiracetam Hospira se proporcionan en la sección 3.

Un vial de Levetiracetam Hospira concentrado contiene 500 mg de levetiracetam (5 ml de concentrado de 100 mg/ml). Ver en la Tabla 1 la preparación y administración recomendadas de Levetiracetam Hospira concentrado para lograr la dosis diaria total de 500 mg, 1.000 mg, 2.000 mg ó 3.000 mg repartidos en dos dosis.

Tabla 1. Preparación y administración de Levetiracetam Hospira concentrado

Dosis	Volumen de retirada	Volumen de diluyente	Tiempo de perfusión	Frecuencia de administración	Dosis diaria total
250 mg	2.5 ml (medio vial de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Dos veces al día	500 mg/día
500 mg	5 ml (un vial de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Dos veces al día	1,000 mg/día
1,000 mg	10 ml (2 viales de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Dos veces al día	2,000 mg/día
1,500 mg	15 ml (3 viales de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Dos veces al día	3,000 mg/día

Este medicamento es de un solo uso, por lo que la solución no utilizada debe desecharse.

Estabilidad en uso: la estabilidad física y química del producto diluido almacenado en bolsas de PVC es de 24 horas a 30°C y a 2-8°C. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución prevenga del riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. En caso de no ser usado inmediatamente, el tiempo y condiciones de almacenaje son responsabilidad del usuario.

Se halló que Levetiracetam Hospira concentrado es físicamente compatible y químicamente estable cuando se mezcla con los siguientes diluyentes:

- Solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%)
- Solución para inyección de Ringer lactato
- Solución para inyección de Dextrosa 50 mg/ml (5%)