

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levetiracetam Accord 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Levetiracetam Accord 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Levetiracetam Accord 750 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Levetiracetam Accord 1 000 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Levetiracetam Accord 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de levetiracetam

Levetiracetam Accord 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de levetiracetam

Levetiracetam Accord 750 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 750 mg de levetiracetam

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,013 mg de amarillo anaranjado FCF (E110)

Levetiracetam Accord 1 000 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 1 000 mg de levetiracetam

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Levetiracetam Accord 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Blanco a blanquecino, oval, biconvexo, grabado "L 64" y ranurados en un lado y liso en el otro.

Levetiracetam Accord 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

De color amarillo, oval, biconvexo, grabado "L 65" y ranurados en un lado y liso en el otro.

Levetiracetam Accord 750 mg comprimidos recubiertos con película EFG

De color rosa, oval, biconvexo, grabado "L 66" y ranurados en un lado y liso en el otro.

Levetiracetam Accord 1 000 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Blanco a blanquecino, oval, biconvexo, grabado "L 67" y ranurados en un lado y liso en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Levetiracetam 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 o mayores con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Levetiracetam está indicado como terapia concomitante

- en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia.
- en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Crisis de inicio parcial

La dosis recomendada para la monoterapia (desde 16 años de edad) y la terapia concomitante es la misma, tal como se muestra a continuación.

Todas las indicaciones

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. No obstante, se puede administrar una dosis inicial más baja de 250 mg dos veces al día en base a la evaluación del médico de la reducción de las convulsiones frente a los posibles efectos adversos. Esta se puede aumentar a 500 mg dos veces al día después de dos semanas.

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 250 mg o 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

Adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg y niños a partir de 1 mes de edad

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con la edad, el peso y la dosis. Consulte la sección *Población pediátrica* para los ajustes de la dosis en función del peso.

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 pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en lactantes mayores de 6 meses, niños y adolescentes que pesen 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 la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida (ver “Insuficiencia renal”).

Insuficiencia renal

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

La tabla siguiente indica cómo debe ajustarse la dosificación en pacientes adultos. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del aclaramiento de creatinina (CLcr), 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:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina s\u00e9rica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ para mujeres})$$

Entonces se ajusta el CLcr para el \u00e1rea 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 dosificaci\u00f3n 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	\u2265 80	500 a 1 500 mg dos veces al d\u00eda
Leve	50-79	500 a 1 000 mg dos veces al d\u00eda
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al d\u00eda
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al d\u00eda
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo di\u00e1lisis ⁽¹⁾	-	500 a 1 000 mg una vez al d\u00eda ⁽²⁾

- (1) Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
- (2) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

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

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

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

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

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

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

- (1) Se debe utilizar Levetiracetam solución oral para administrar dosis por debajo de 250 mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250 mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios comprimidos y para pacientes que no puedan tragar los comprimidos.
- (2) Se recomienda una dosis de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
- (3) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
- (4) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg).
- (5) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de

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

Población pediátrica

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

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

Monoterapia

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

Adolescentes (de 16 y 17 años) con un peso de 50 kg o más, con crisis convulsivas de inicio parcial con o sin generalización secundaria y recientemente diagnosticados con epilepsia.
Consulte la sección anterior en *Adultos (≥ 18 años)* y *adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o más*.

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

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

En niños a partir de 6 años de edad se debe utilizar Levetiracetam solución oral para administrar dosis por debajo de 250 mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250 mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios comprimidos y para pacientes que no puedan tragar los comprimidos.

La dosis eficaz más baja se debe utilizar para todas las indicaciones. La dosis inicial para un niño o adolescente de 25 kg debe ser 250 mg dos veces al día con una dosis máxima de 750 mg dos veces al día.

La dosis en niños de 50 kg o más es la misma que en los adultos para todas las indicaciones. Consulte la sección anterior en *Adultos (≥ 18 años)* y *adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o más* para todas las indicaciones.

Tratamiento concomitante en lactantes desde 1 mes a menos de 6 meses de edad

La solución oral es la formulación que debe usarse en lactantes.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película se administran por vía oral, con una cantidad suficiente de líquido y pueden administrarse con o sin alimentos. Tras la administración oral de levetiracetam se puede apreciar su sabor amargo. La posología diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 la sección 4.2).

Lesión renal aguda

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

Recuentos de células sanguíneas

Se han descrito casos raros de disminución en los recuentos de células sanguíneas (neutropenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) asociados con la administración de levetiracetam, generalmente al principio del tratamiento. En pacientes que experimenten debilidad importante, pirexia, infecciones recurrentes o trastornos de la coagulación se recomienda un recuento de células sanguíneas completo (ver sección 4.8).

Suicidio

Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio 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.

Comportamientos anómalos y agresivos

Levetiracetam puede causar síntomas psicóticos y anomalías en el comportamiento, como irritabilidad y agresividad. Los pacientes tratados con levetiracetam deben ser controlados por si desarrollan síntomas psiquiátricos que indiquen cambios de ánimo y/o personalidad. Si se observan estos comportamientos, se debe modificar el tratamiento o interrumpirlo de forma gradual. Si se interrumpe, ver sección 4.2.

Empeoramiento de las crisis epilépticas

Como sucede en el caso de otros tipos de antiepilépticos, levetiracetam puede agravar, en raras ocasiones, la frecuencia o la intensidad de las crisis epilépticas. Este efecto paradójico se notificó principalmente durante el primer mes después del inicio o del aumento de la dosis de levetiracetam y fue reversible tras la interrupción o la reducción de la dosis del fármaco. Se debe advertir a los pacientes que consulten a su médico de inmediato en caso de agravamiento de la epilepsia. Se ha notificado, por ejemplo, falta de eficacia o empeoramiento de las crisis epilépticas en pacientes con epilepsia asociada con mutaciones de la subunidad alfa 8 del canal de sodio dependiente de voltaje (SCN8A).

Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma

Se han observado casos raros de prolongación del intervalo QT en el ECG durante la post-comercialización. Levetiracetam se debe usar con cuidado en pacientes con prolongación del intervalo QTc, en pacientes tratados de forma concomitante con fármacos que afecten al intervalo QTc o en pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes o alteraciones electrolíticas de importancia.

Población pediátrica

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

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

Excipientes

Los comprimidos recubiertos con película Levetiracetam Accord 750 mg contienen amarillo anaranjado (E110) que puede provocar reacciones alérgicas.

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 a los que se les administra de forma concomitante 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.

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.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben recibir el consejo del especialista. Cuando una mujer esté planeando quedarse embarazada se debe revisar el tratamiento con levetiracetam. Al igual que con todos los medicamentos antiepilépticos, se debe evitar la retirada brusca de levetiracetam, ya que puede conducir a la aparición de crisis que pueden tener consecuencias graves para la mujer y para el feto. Siempre que sea posible es preferible la monoterapia, ya que el tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos puede estar asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que con la monoterapia, dependiendo de los antiepilépticos asociados.

Embarazo

La gran cantidad de datos poscomercialización en mujeres embarazadas expuestas a monoterapia con levetiracetam (más de 1800, entre los que hay más de 1500 exposiciones ocurridas durante el 1^{er} trimestre) no sugiere un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas graves. Sólo hay una evidencia limitada disponible sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a monoterapia con levetiracetam en el útero. Sin embargo, los estudios epidemiológicos actuales (en aproximadamente 100 niños) no sugieren un riesgo aumentado de trastornos del desarrollo neurológico o retrasos.

Levetiracetam se puede usar durante el embarazo, si tras una cuidadosa evaluación, se considera clínicamente necesario. En ese caso, se recomienda la dosis efectiva más baja.

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.

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 de forma más frecuente 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 poscomercialización. 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 ($\geq 1/10$); 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	Muy raras
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis			Infección	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia	
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ⁽¹⁾ hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis)	

Trastornos psiquiátricos		Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad ⁽¹⁾ , 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, delirios	Trastorno obsesivo-compulsivo ⁽²⁾
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, hiperkinesia, alteración de la marcha, encefalopatía, crisis epilépticas agravadas, síndrome neuroléptico maligno ⁽³⁾	
Trastornos oculares			Diplopía, visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo			
Trastornos cardíacos				Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos			
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas		Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares			Pruebas anormales de la función	Fallo hepático, hepatitis	
Trastornos renales y urinarios				Lesión renal aguda	

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash	Alopecia, eczema, prurito	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Debilidad muscular, mialgia	Rabdomiólisis y aumento de creatinfosfoquinasa sanguínea ⁽³⁾	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia/fatiga			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Lesión		

⁽¹⁾ Ver la sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas

⁽²⁾ Se han observado casos muy raros de aparición de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en pacientes con antecedentes subyacentes de TOC o trastornos psiquiátricos durante la post-comercialización

⁽³⁾ La prevalencia es significativamente mayor en pacientes japoneses en comparación con pacientes no japoneses.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad multiorgánica

Se han notificado en raras ocasiones reacciones de hipersensibilidad multiorgánica (también denominadas reacciones de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos, DRESS) en pacientes tratados con levetiracetam. Las manifestaciones clínicas se pueden desarrollar entre 2 y 8 semanas después del inicio del tratamiento. Estas reacciones son de manifestación variable, aunque se presentan típicamente con fiebre, erupción cutánea, edema facial, linfadenopatías y anomalías hematológicas, y se pueden asociarse con la afectación de diferentes sistemas orgánicos, principalmente el hígado. Se debe suspender el tratamiento con levetiracetam si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad multiorgánica.

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

Población pediátrica

En pacientes de 1 mes a menos de 4 años 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 de edad 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 en otros grupos de edad o que en el perfil de seguridad global.

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

INotificación 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 sobredosificación

En la sobredosis aguda puede vaciarse el contenido del estómago por lavado gástrico o por inducción de la emesis. No hay un antídoto específico para levetiracetam. El tratamiento de la sobredosificación será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficacia de la eliminación por diálisis es del 60 % para el levetiracetam y del 74 % para el metabolito primario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

El principio activo, levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

Mecanismo de acción

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

Estudios *in vitro* muestran que levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de Ca^{2+} mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca^{2+} tipo N, y reduciendo la liberación de Ca^{2+} de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y β -carbolinas. 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 y seguridad clínica

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

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

Población pediátrica

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

El 44,6 % de los pacientes tratados con levetiracetam y el 19,6 % de los pacientes tratados con placebo tuvieron una reducción de al menos el 50 % desde el inicio, en la frecuencia de crisis de inicio parcial por semana. Con un tratamiento continuado a largo plazo, el 11,4 % de los pacientes estuvieron libres de crisis durante al menos 6 meses y el 7,2 % estuvieron libres de crisis durante al menos 1 año.

La eficacia de levetiracetam en pacientes pediátricos (de 1 mes a menos de 4 años de edad) se

estableció en un ensayo doble ciego, controlado con placebo que incluyó 116 pacientes y tuvo una duración del tratamiento de 5 días. En este ensayo a los pacientes se les prescribieron dosis diarias de solución oral de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ó 50 mg/kg según el programa de ajuste de dosis por edad. En este ensayo se utilizaron dosis de 20 mg/kg/día a 40 mg/kg/día para lactantes de 1 mes a menos de 6 meses de edad y dosis de 25 mg/kg/día a 50 mg/kg/día para lactantes de 6 meses a niños menores de 4 años de edad. La dosis diaria total se administró en dos veces al día.

La medida principal de la efectividad fue la tasa de respondedores (porcentaje de pacientes con una reducción de $\geq 50\%$ en promedio de la frecuencia de las crisis de inicio parcial diarias desde el inicio) evaluada por medio de un lector central ciego utilizando un video-electroencefalograma (EEG) durante 48 horas. El análisis de la eficacia consistió en 109 pacientes que tuvieron al menos 24 horas de video EEG tanto al inicio como en periodos de evaluación. El 43,6 % de los pacientes tratados con levetiracetam y el 19,6 % de los pacientes con placebo se consideraron como respondedores. Los resultados coincidieron a través de los grupos de edad. Con tratamiento continuado a largo plazo, el 8,6 % de los pacientes estuvieron libres de crisis durante al menos 6 meses y el 7,8 % estuvieron libres de crisis durante al menos 1 año.

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-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 periodo de 6 meses libres de crisis; la diferencia absoluta ajustada entre los tratamientos fue de 0,2 % (95 % IC: -7,8 8,2). Más de la mitad de los pacientes permanecieron libres de crisis durante 12 meses (56,6 % y 58,5 % de los sujetos con levetiracetam y con carbamazepina de liberación controlada respectivamente).

En un estudio que refleja la práctica clínica, se pudo retirar la medicación antiepiléptica concomitante en un número limitado de pacientes que habían respondido a la terapia concomitante con levetiracetam (36 de 69 pacientes adultos).

Terapia concomitante en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y en adolescentes mayores de 12 años, con Epilepsia Mioclónica Juvenil.

La eficacia de levetiracetam se demostró en un ensayo doble-cego, controlado con placebo de 16 semanas de duración, en pacientes a partir de los 12 años que sufrían epilepsia generalizada idiopática con crisis mioclónicas en diferentes síndromes. La mayoría de los pacientes presentaban epilepsia mioclónica juvenil.

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

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

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

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

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

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

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

Adultos y adolescentes

Absorción

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

El pico de nivel plasmático (C_{max}) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días con la pauta de administración de dos veces al día. Los valores normales del pico plasmático (C_{max}) después de una dosis simple de 1 000 mg y de una dosis repetida de 1 000 mg dos veces al día son del 31 y 43 µg/ml respectivamente. El grado de absorción es dosis-independiente y no está alterado por los alimentos.

Distribución

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, SUL1E1 o UGT1A1. Levetiracetam provocó una leve inducción del CYP2B6 y del CYP3A4. Los datos de interacciones *in vitro* e *in vivo* con anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera que exista una inducción enzimática significativa *in vivo*. Por consiguiente, es muy poco probable que Levetiracetam interaccione con otras sustancias, o *viceversa*.

Eliminación

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

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

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

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

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 (de 4 a 12 años)

Después de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años),

la vida media de levetiracetam fue de 6,0 horas. El aclaramiento corporal aparente ajustado al peso fue alrededor de un 30 % más alto que en los adultos epilépticos.

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

Lactantes y niños (de 1 mes a 4 años)

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

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los efectos adversos no observados en los estudios clínicos, pero vistos en la rata y en menor grado en el ratón a niveles de exposición similares a los niveles de exposición humanos y con posible repercusión en el uso clínico, fueron modificaciones hepáticas que indican una respuesta adaptativa con incremento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltración de grasa e incremento de las enzimas hepáticas en plasma.

No se observó ninguna reacción adversa 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/m² o a la exposición) en los padres y en la generación F1.

Se realizaron dos estudios de desarrollo embriofetal (EFD) en ratas a 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. A 3600 mg/kg/día, sólo en uno de los dos estudios EFD hubo una ligera disminución en el peso fetal asociada con un aumento mínimo de variaciones en el esqueleto/anomalías menores. No hubo efecto sobre la embriomortalidad y no aumentó la incidencia de malformaciones. El NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) fue 3600 mg/kg/día para ratas hembra preñadas (12 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (MRHD) en base a los mg/m²) y 1200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embriofetal en conejos cubriendo dosis de 200, 600, 800, 1200 y 1800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1800 mg/kg/día indujo una marcada toxicidad materna y un descenso del peso fetal asociado con un aumento en la incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares/esqueléticas. El NOAEL fue <200 mg/kg/día para las madres y 200 mg/kg/día para los fetos (igual a la MRHD en base a los mg/m²).

Se realizó un estudio de desarrollo peri- y post-natal en ratas con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1800 mg/kg/día. El NOAEL fue $\geq$ 1800 mg/kg/día para las hembras F0 y para la supervivencia, crecimiento y desarrollo de las crías F1 hasta el destete (6 veces la MRHD en base a los mg/m²).

Estudios en ratas y perros neonatos y jóvenes demostraron que no había efectos adversos en ninguno de los parámetros estándar de desarrollo o maduración a dosis hasta 1800 mg/kg/día (6-17 veces la MRHD en base a los mg/m2).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Levetiracetam Accord 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Núcleo del comprimido:

Croscarmelosa de sodio
Povidona K - 30
Sílice coloidal anhidra Estearato
de magnesio (E470b)

Cubierta pelicular: Alcohol

de polivinilo Dióxido de
titanio (E171) Macrogol
Talco

Levetiracetam Accord 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Núcleo del comprimido:

Croscarmelosa de sodio
Povidona K - 30
Sílice coloidal anhidra Estearato
de magnesio (E470b)

Cubierta pelicular: Alcohol

de polivinilo Dióxido de
titanio (E171) Macrogol
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)

Levetiracetam Accord 750 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Núcleo del comprimido:

Croscarmelosa de sodio
Povidona K - 30
Sílice coloidal anhidra Estearato
de magnesio (E470b)

Cubierta pelicular:

Alcohol de polivinilo
Dióxido de titanio
(E171) Macrogol
Talco
Óxido de hierro rojo (E172)
Amarillo anaranjado FCF (E110)

Levetiracetam Accord 1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Núcleo del comprimido:

Croscarmelosa de sodio
Povidona K - 30
Sílice coloidal anhidra Estearato
de magnesio (E470b)

Cubierta pelicular: Alcohol
de polivinilo Dióxido de
titanio (E171) Macrogol
Talco

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase blíster PVC/aluminio:

Envase único que contiene 10, 20, 30, 50, 60, 100 y 200 comprimidos.

Envase de dosis unitaria (blíster de dosis unitaria perforado) que contiene 30x1, 60x1 y 100x1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para Levetiracetam Accord 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

EU/1/11/712/001-007 (10/20/30/50/60/100/200 comprimidos en blíster de PVC/aluminio)

EU/1/11/712/029-031 (30/60/100 comprimidos en blíster de dosis unitaria)

Para Levetiracetam Accord 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

EU/1/11/712/008-014 (10/20/30/50/60/100/200 comprimidos en blíster de PVC/aluminio)

EU/1/11/712/032-034 (30/60/100 comprimidos en blíster de dosis unitaria)

Para Levetiracetam Accord 750 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

EU/1/11/712/015-021 (10/20/30/50/60/100/200 comprimidos en blíster de PVC/aluminio)

EU/1/11/712/035-037 (30/60/100 comprimidos en blíster de dosis unitaria)

Para Levetiracetam Accord 1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

EU/1/11/712/022-028 (10/20/30/50/60/100/200 comprimidos en blíster de PVC/aluminio)

EU/1/11/712/038-040 (30/60/100 comprimidos en blíster de dosis unitaria)

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

Fecha de primera autorización: 3^a de octubre de 2011 Fecha de última renovación: 22 de julio de 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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 RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL 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. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens, Lamia, 32009, Grecia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES RELATIVAS AL SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **- Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior 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.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de 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).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levetiracetam Accord 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Levetiracetam

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de levetiracetam.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 comprimidos recubiertos con película
20 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
50 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película
200 comprimidos recubiertos con película
30 X 1 comprimidos recubiertos con película
60 X 1 comprimidos recubiertos con película
100 X 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO**

UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

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.

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

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/712/001-007 (10/20/30/50/60/100/200 comprimidos en blíster de PVC/aluminio)
EU/1/11/712/029-031(30/60/100 comprimidos en blíster de dosis unitaria)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

-

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Levetiracetam Accord 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blister de PVC/aluminio

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levetiracetam Accord 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Levetiracetam

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levetiracetam Accord 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Levetiracetam

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de levetiracetam.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 comprimidos recubiertos con película
20 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
50 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película
200 comprimidos recubiertos con película
30 X 1 comprimidos recubiertos con película
60 X 1 comprimidos recubiertos con película
100 X 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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.

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

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Reino Unido

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

EU/1/11/712/008-014 (10/20/30/50/60/100/200 comprimidos en blíster de PVC/aluminio)
EU/1/11/712/032-034 (30/60/100 comprimidos en blíster de dosis unitaria)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

-

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Levetiracetam Accord 500 mg

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

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blister de PVC/aluminio

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levetiracetam Accord 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Levetiracetam

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levetiracetam Accord 750 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Levetiracetam

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 750 mg de levetiracetam.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene amarillo anaranjado (E110). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos recubiertos con película
20 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
50 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película
200 comprimidos recubiertos con película
30 X 1 comprimidos recubiertos con película
60 X 1 comprimidos recubiertos con película
100 X 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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.

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

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Reino Unido

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

EU/1/11/712/015-021 (10/20/30/50/60/100/200 comprimidos en blíster de PVC/aluminio)
EU/1/11/712/035-037 (30/60/100 comprimidos en blíster de dosis unitaria)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

-

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Levetiracetam Accord 750 mg

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

Incluido el código de barras 2D que lleva identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blister de PVC/aluminio

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levetiracetam Accord 750 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Levetiracetam

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levetiracetam Accord 1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Levetiracetam

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 1000 mg de levetiracetam.

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 comprimidos recubiertos con película
20 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
50 comprimidos recubiertos con película
60 comprimidos recubiertos con película
100 comprimidos recubiertos con película
200 comprimidos recubiertos con película
30 X 1 comprimidos recubiertos con película
60 X 1 comprimidos recubiertos con película
100 X 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para uso oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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.

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

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow, Middlesex HA1 4HF,
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/712/022-028 (10/20/30/50/60/100/200 comprimidos en blíster de PVC/aluminio)
EU/1/11/712/038-040 (30/60/100 comprimidos en blíster de dosis unitaria)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

-

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Levetiracetam Accord 1000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DATOS LEGIBLES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blister de PVC/aluminio

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levetiracetam Accord 1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Levetiracetam

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

PROSPECTO: información para el paciente

Levetiracetam Accord 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Levetiracetam Accord 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Levetiracetam Accord 750 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Levetiracetam Accord 1000 mg comprimidos recubiertos con película EFG
levetiracetam

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo empiece a tomar el 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 a usted solamente 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 Accord y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Levetiracetam Accord
3. Cómo tomar Levetiracetam Accord
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Levetiracetam Accord
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Levetiracetam Accord y para qué se utiliza

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

Levetiracetam Accord se utiliza:

- en solitario (monoterapia) en adultos y adolescentes a partir 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, niños y lactantes
 - las crisis mioclónicas (sacudidas tipo shock, cortas, de un músculo o grupo de músculos) en pacientes mayores 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).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Levetiracetam Accord

No tome Levetiracetam Accord

- 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 tomar **Levetiracetam Accord**

- 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 Accord han tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Si tiene cualquier síntoma de depresión y/o pensamientos suicidas, contacte con su médico.
- Si tiene antecedentes médicos o familiares de ritmo cardíaco irregular (visible en el electrocardiograma), o si tiene una enfermedad y/o toma un tratamiento que le haga(n) propenso a arritmias cardíacas o desequilibrios de sales.

Informe a su médico o farmacéutico si alguno de los siguientes efectos adversos se agrava o dura más de unos pocos días:

- Pensamientos anormales, sensación de irritabilidad o reacciona de forma más agresiva de lo normal o si usted o su familia y amigos notan cambios importantes en el estado de ánimo o comportamiento.
- Agravamiento de la epilepsia
En raras ocasiones, las crisis epilépticas pueden empeorar o producirse con más frecuencia, principalmente durante el primer mes después del inicio del tratamiento o del aumento de la dosis. Si experimenta alguno de estos síntomas nuevos mientras toma Levetiracetam Accord, acuda a un médico tan pronto como sea posible.
En una forma muy rara de epilepsia de inicio temprano (epilepsia asociada con mutaciones SCN8A) que causa múltiples tipos de crisis epilépticas y pérdida de habilidades, puede notar que las crisis siguen presentes o empeoran durante el tratamiento.

Niños y adolescentes

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

Uso de Levetiracetam Accord con otros medicamentos

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

No tome macrogol (medicamento utilizado como laxante) durante una hora antes y una hora después de tomar levetiracetam ya que podría perder 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 antes de utilizar este medicamento. Levetiracetam sólo se puede utilizar durante el embarazo si, después de una cuidadosa evaluación, su médico lo considera necesario.

No debe abandonar su tratamiento sin comentarlo antes con su médico.

No se puede excluir completamente el riesgo de defectos de nacimiento para el bebé

No se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Levetiracetam Accord 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.

Información importante acerca de algunos componentes de Levetiracetam Accord

Levetiracetam Accord 750 mg comprimido recubierto con película contiene colorante amarillo anaranjado FCF (E110) que puede causar reacciones alérgicas. Las otras dosis de Levetiracetam Accord no contienen este excipiente.

3. Cómo tomar Levetiracetam Accord

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Tome el número de comprimidos que le haya recetado su médico.

Levetiracetam Accord se debe tomar dos veces al día, una vez por la mañana y otra por la noche, aproximadamente a la misma hora cada día.

Terapia concomitante y monoterapia (desde 16 años de edad)

- **Adultos (≥ 18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior:**

Dosis recomendada: entre 1000 mg y 3000 mg al día.

Cuando empiece a tomar Levetiracetam Accord, su médico le prescribirá una **dosis inferior** (500 mg al día) durante 2 semanas antes de administrarle la dosis diaria más baja de 1000 mg.

Por ejemplo: para una dosis diaria de 1000 mg, su dosis de inicio reducida es de 1 comprimido de 250 mg por la mañana y 1 comprimido de 250 mg por la noche, y debe aumentarse la dosis gradualmente hasta alcanzar los 1000 mg al día tras 2 semanas de tratamiento.

- **Adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso igual o inferior a 50 kg con un peso de 50 kg o inferior:**

Su médico le prescribirá la forma farmacéutica de Levetiracetam Accord más apropiada según el peso y la dosis.

Dosis en lactantes (de 1 mes a 23 meses) y niños (de 2 a 11 años) con un peso inferior a los 50 kg:

Su médico le prescribirá la forma farmacéutica de Levetiracetam Accord más apropiada según la edad, el peso y la dosis.

Una solución oral es una formulación más apropiada para lactantes y niños menores de 6 años y para niños y adolescentes (de 6 a 17 años) con un peso inferior a los 50 kg y cuando los comprimidos no permiten una dosificación precisa..

Forma de administración:

Trague los comprimidos de Levetiracetam Accord con una cantidad suficiente de líquido (p. ej. un vaso de agua). Puede tomar Levetiracetam Accord con o sin alimentos. Tras la administración oral de levetiracetam se puede apreciar su sabor amargo.

Duración del tratamiento:

- Levetiracetam Accord se utiliza como un tratamiento crónico. Debe continuar con el tratamiento con Levetiracetam Accord durante el tiempo indicado por su médico.

No deje su tratamiento sin la recomendación de su médico ya que pueden aumentar sus crisis.

Si usted toma más Levetiracetam Accord del que debe:

Los posibles efectos adversos de una sobredosis de Levetiracetam son somnolencia, agitación, agresividad, disminución de la alerta, inhibición de la respiración y coma.

Contacte con su médico si ha tomado más comprimidos de los que debiera. Su médico establecerá el mejor tratamiento posible de la sobredosis.

Si olvidó tomar la dosis de Levetiracetam Accord:

Contacte con su médico si ha dejado de tomar una o más dosis. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Levetiracetam Accord:

La finalización del tratamiento con Levetiracetam Accord debe efectuarse de forma gradual para evitar un incremento de las crisis. Si su médico decide suspender su tratamiento con Levetiracetam Accord, él/ella le dará las instrucciones para la retirada gradual de Levetiracetam Accord .

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 tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico inmediatamente, o vaya al servicio de urgencias de su hospital más cercano si experimenta:

- debilidad, mareo o dificultad para respirar, ya que éstos pueden ser signos de una reacción alérgica (anafiláctica) grave
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (edema de Quincke)
- síntomas de gripe y erupción en la cara seguido de una erupción prolongada con temperatura elevada, niveles de enzimas hepáticas elevados en tests sanguíneos y un aumento en un tipo de células blancas sanguíneas (eosinofilia), nódulos linfáticos agrandados y la afectación de otros órganos del cuerpo (Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS))
- síntomas como bajo volumen de orina, cansancio, náuseas, vómitos, confusión e hinchazón de piernas, brazos o pies, ya que puede ser un signo de disminución súbita de la función renal
- una erupción cutánea que puede formar ampollas y puede 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)
- una forma más grave 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 (adormecimiento), amnesia (pérdida de memoria), deterioro de la memoria (olvidos), comportamiento anormal u otros signos neurológicos incluyendo movimientos involuntarios o incontrolados. Éstos pueden ser síntomas de encefalopatía.

Los efectos adversos notificados de forma más frecuente 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 personas:

- nasofaringitis;
- somnolencia (sensación de sueño), dolor de cabeza.

Frecuentes pueden afectar hasta 1 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 (digestión pesada, ardor y acidez), vómitos, náuseas;
- erupción en la piel;
- astenia/fatiga (sensación de debilidad).

Poco frecuentes pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes:

- disminución del número de plaquetas, disminución de los glóbulos blancos;
- 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 hasta 1 de cada 1 000 personas

- 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);
- delirios;
- encefalopatía (ver subsección “Informe a su médico inmediatamente” para ver una descripción detallada de los síntomas);
- las crisis epilépticas pueden empeorar o producirse con más frecuencia;
- espasmos musculares incontrolables que afectan a la cabeza, al torso y a las extremidades, dificultad para controlar los movimientos, hipercinesia (hiperactividad);
- cambio del ritmo cardíaco (electrocardiograma);
- pancreatitis (inflamación del páncreas);
- insuficiencia hepática, hepatitis (inflamación del hígado);
- disminución súbita 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 de creatinfosfoquinasa sanguínea asociado. La prevalencia es significativamente mayor en pacientes japoneses en comparación con pacientes no japoneses.
- cojera o dificultad para caminar;
- combinación de fiebre, rigidez muscular, presión arterial y frecuencia cardíaca inestables, confusión, estado de bajo nivel de conciencia (pueden ser signos de un trastorno llamado síndrome neuroléptico maligno). La prevalencia es significativamente mayor en pacientes japoneses en comparación con pacientes no japoneses.

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas

- pensamientos o sensaciones no deseadas y repetidas o el impulso de hacer algo una y otra vez (trastorno obsesivo-compulsivo).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, 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 Accord

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad, que está indicada en la caja de cartón y en el blister después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Levetiracetam Accord:

El principio activo es levetiracetam.

Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg, 500 mg, 750 mg o 1 000 mg de levetiracetam.

Levetiracetam Accord 250mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Núcleo del comprimido: croscamelosa de sodio, povidona K-30, sílice coloidal anhidro, estearato de magnesio (E470b)

Cubierta pelicular: alcohol de polivinilo, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco

Levetiracetam Accord 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Núcleo del comprimido: croscamelosa de sodio, povidona K-30, sílice coloidal anhidro, estearato de magnesio (E470b)

Cubierta pelicular: alcohol de polivinilo, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco, óxido de hierro amarillo (E172)

Levetiracetam Accord 750 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Núcleo del comprimido: croscamelosa de sodio, povidona K-30, sílice coloidal anhidro, estearato de magnesio (E470b)

Cubierta pelicular: alcohol de polivinilo, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco, óxido de hierro rojo (E172), amarillo anaranjado FCF (E110)

Levetiracetam Accord 1 000 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Núcleo del comprimido: croscamelosa de sodio, povidona K-30, sílice coloidal anhidro, estearato de magnesio (E470b)

Cubierta pelicular: alcohol de polivinilo, dióxido de titanio (E171), macrogol, talco

Aspecto de Levetiracetam Accord y contenido del envase

Levetiracetam Accord 250 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Blanco a blanquecino, oval, biconvexo, comprimido recubierto con película, grabado "L 64" y línea de rotura en un lado y liso en el otro lado.

Levetiracetam Accord 500 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

De color amarillo, oval, biconvexo, comprimido recubierto con película, grabado "L 65" y línea de rotura en un lado y liso en el otro lado.

Levetiracetam Accord 750 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

De color rosa, oval, biconvexo, comprimido recubierto con película, grabado "L 66" y línea de rotura en un lado y liso en el otro lado.

Levetiracetam Accord 1 000 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

Blanco a blanquecino, oval, biconvexo, comprimido recubierto con película, grabado "L 67" y línea de rotura en un lado y liso en el otro lado.

Levetiracetam Accord comprimidos recubiertos con película 250 mg, 500 mg, 750 mg y 1 000 mg están envasados en blisters de PVC-Aluminio. Los blisters están envasados en caja con prospecto en tamaños de envases de 10, 20, 30, 50, 60, 100 y 200 comprimidos por envase. Además, los comprimidos también están disponibles en blíster de dosis unitaria para el tamaño de envase de 30x1, 60x1 y 100x1 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

España

Responsable de la fabricación

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,

ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare Single Member S.A.

64th Km National Road Athens, Lamia, 32009, Grecia

Fecha de la última revisión de este prospecto: noviembre 2024

Otras fuentes de información

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