

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BENLIV

CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 500 mg/5 mL (LEVETIRACETAM)

1. COMPOSICIÓN DEL PRODUCTO:

Cada 5 mL de solución para perfusión contiene:

Levetiracetam 500 mg

Excipientes c.s.: acetato de sodio trihidratado, cloruro de sodio, ácido acético glacial y agua para inyectables.

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Intravenosa

Uso adulto y pediátrico mayores de 4 años de edad.

3. CLASIFICACIÓN

Otros antiepilépticos.

4. INDICACIONES

Benliv concentrado para solución para perfusión 500 mg/5 mL está indicado como monoterapia, en el tratamiento de las crisis convulsivas de inicio parcial, con o sin generalización secundaria; en adultos y adolescentes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Benliv concentrado para solución para perfusión 500 mg/5 mL está indicado como terapia concomitante:

- En el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes y 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.

Benliv concentrado para solución para perfusión 500 mg/5 mL es una alternativa para pacientes en los que no es factible temporalmente la administración oral.

5. RESULTADOS DE EFICACIA

Crisis focales/parciales en adultos y adolescentes a partir de 16 años con epilepsia

Monoterapia:

Un estudio doble ciego, con grupo paralelo, de no inferioridad, para monoterapia se realizó comparando levetiracetam (LEV) y carbamazepina (CBZ) de liberación controlada en pacientes de 16 años o más con diagnóstico de epilepsia de inicio reciente. Las crisis fueron focales/parciales no provocadas (tipo IA, IB o IC con origen focal claro) o crisis tónico-clónicas generalizadas (sin origen focal claro), categorizadas de acuerdo con la Clasificación Internacional de Crisis y Epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE). El estudio se realizó en 85 centros de 13 países (Europa y Sudáfrica).

Al final del período de screening de 1 semana, los pacientes elegibles fueron estratificados por el tipo de crisis (IA/IB/IC o IC/IIIE sin un origen focal claro) y asignados al azar para recibir CBZ CR (n = 291) o LEV (n = 285), por hasta 121 semanas dependiendo de la respuesta. De manera conservadora, se usó una formulación de liberación controlada (CR) de carbamazepina para minimizar los eventos adversos.

El tratamiento se inició con una titulación de 2 semanas tanto con carbamazepina CR 200 mg/día como con levetiracetam 500 mg/día, seguido por una estabilización de 1 semana en los niveles de dosis objetivo (carbamazepina CR 400 mg/día o levetiracetam 1000 mg/día).

Los pacientes que no presentaron crisis durante el período de evaluación de 26 semanas permanecieron con esta dosis durante este período y durante las siguientes 26 semanas como terapia de mantenimiento. Si un paciente tuviese una crisis durante el período de evaluación, se debería realizar un escalonamiento (realizado a lo largo de 2 semanas con estabilización de 1 semana) a la dosis de nivel 2 (carbamazepina CR 800 mg/día o levetiracetam 2000 mg/día). De manera similar, los pacientes que presentaron una crisis durante el período de evaluación de dosis de nivel 2 pudieron pasar por otro escalonamiento de dosis para carbamazepina 1200 mg/día o levetiracetam 3000 mg/día. En los niveles de dosis 2 y 3, el período de evaluación fue constituido por 26 semanas, seguido por un período de mantenimiento de 26 semanas.

Se aleatorizaron quinientos setenta y nueve (579) pacientes. Aproximadamente la mitad de los pacientes de cada grupo de tratamiento completaron el estudio (53,6% de los pacientes aleatorizados con CBZ y 54% de los pacientes aleatorizados con LEV). La distribución por categoría de tipo de crisis fue similar en ambos grupos de tratamiento, con cerca de 86,7% de los pacientes clasificados por haber presentado crisis focales/parciales con origen focal claro.

La mayoría de los pacientes permanecieron en el nivel de dosis 1 (81,7% de los pacientes aleatorizados con CBZ y 73,4% de los pacientes aleatorizados con LEV en la población PP - población evaluada por protocolo).

Un resultado primario definido prospectivamente fue la proporción de pacientes en la población PP que ha estado 6 meses libre de crisis con la última dosis evaluada.

Ciento setenta y tres (73%) pacientes PP en el grupo LEV estaban libres de crisis por al menos 6 meses con la última dosis evaluada, comparado con 171 pacientes (72,8%) en el grupo CBZ. La diferencia absoluta ajustada entre LEV y CBZ (95% IC de dos colas) obtenida de un modelo de regresión logística incluyendo un factor para una categoría de crisis como la última evaluada (IA/IB/IC versus IC/IE) fue igual a 0,2% (-7,8%; 8,2%). El límite inferior del intervalo de confianza (-7,8%) estuvo por encima del límite de no inferioridad determinado por protocolo (-15%) para este análisis de eficacia primaria y, por lo tanto, LEV puede ser considerado no inferior a CBZ en la proporción de sujetos libres de crisis por al menos 6 meses en la primera dosis evaluada en la población PP. Considerando otro resultado clínicamente significativo, 56,6% y 58,5% de los pacientes con LEV y CBZ, respectivamente, estuvieron libres de crisis por 1 año.

Terapia adyuvante:

La eficacia de levetiracetam como terapia adyuvante (añadido a otros medicamentos antiepilépticos) en adultos fue establecida en tres estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes que tenían crisis focales/parciales refractarias con o sin generalización secundaria. La formulación en comprimidos se utilizó en todos estos estudios. En estos estudios, 904 pacientes fueron aleatorizados para placebo, 1000 mg, 2000 mg o 3000 mg/día. Los pacientes incluidos en el Estudio 1 o en el Estudio 2 tuvieron crisis focales/parciales refractarias por al menos 2 años y utilizaron 2 o más medicamentos antiepilépticos (MAEs) clásicos. Los pacientes incluidos en el Estudio 3 tuvieron crisis refractarias por al menos 1 año y utilizaron al menos un MAE clásico. En el período de estudio, los pacientes estaban usando un régimen de dosis estable de al menos uno y podían usar un máximo de dos MAEs. Durante el período basal, los pacientes tuvieron al menos dos crisis focales/parciales durante cada período de 4 semanas.

Estudio 1:

El estudio 1 fue un estudio doble ciego, controlado con placebo, de grupo paralelo realizado en 41 centros en Estados Unidos que comparó levetiracetam 1000 mg/día (N = 98), levetiracetam 3000 mg/día (N = 101) y placebo (N = 95) administrado en dosis igualmente divididas dos veces al día. Después de un período basal prospectivo de 12 semanas, los pacientes fueron aleatorizados a uno de los tres grupos de tratamiento descritos anteriormente. Un tratamiento de 18 semanas consistió en un período de 6 semanas seguido por un período de evaluación de dosis fija de 12 semanas, durante el cual los regímenes de MAEs se mantuvieron constantes. La medida principal de eficacia fue una comparación entre grupos de la reducción porcentual en la frecuencia de crisis focales/parciales semanales en comparación con placebo a lo largo de todo el período de evaluación (considerando las últimas 2 semanas de titulación + 12 semanas del período de evaluación). Las variables de resultado secundarias incluyeron la tasa de respondedores (incidencia de pacientes con

una reducción mayor o igual a 50% desde el basal en la frecuencia de crisis focales/parciales). Los resultados de análisis del Estudio 1 están disponibles en la Tabla 1.

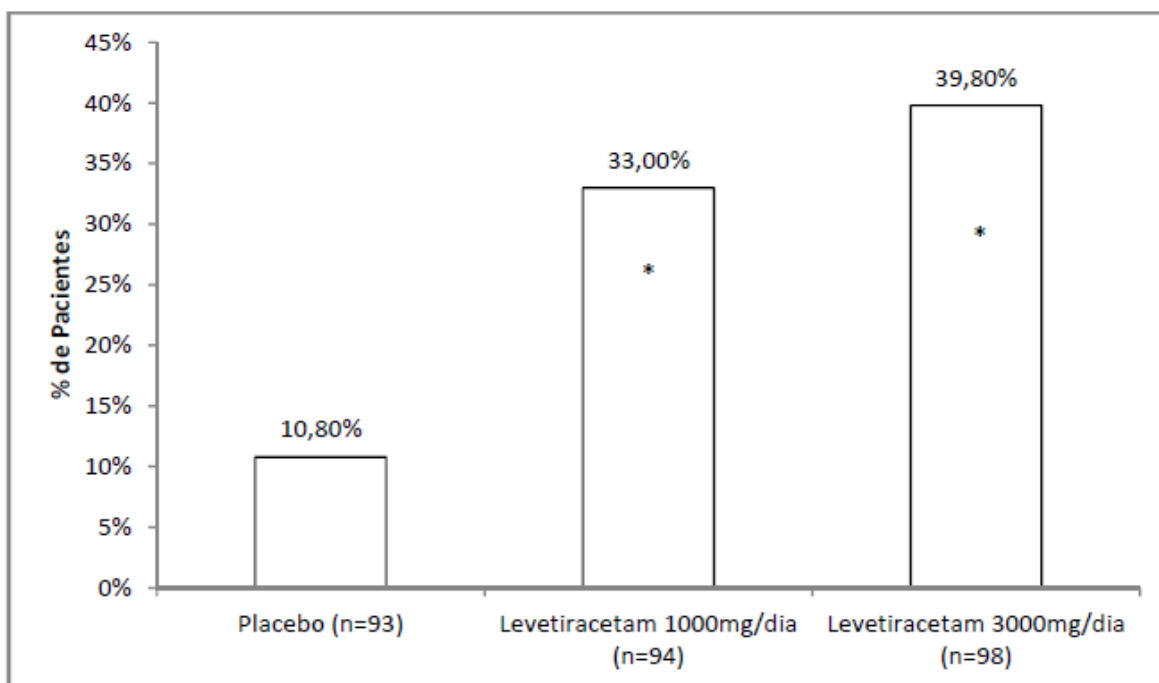
Tabla 1: Reducción de la media versus placebo en la frecuencia semanal de crisis focales/parciales en el Estudio 1.

	Placebo (N ^a = 95) levetiracetam 1000	levetiracetam 1000 mg/día (N ^a = 98)	levetiracetam 3000 mg/día (N ^a = 101)
n ^a	93	94	98
Porcentaje de reducción en la frecuencia de crisis focales/parciales versus placebo		20,9%*	27,7%*

* P ≤ 0,001

^a N = número total de pacientes de la población con intención de tratar (ITT), n = número de pacientes durante el período de evaluación

El porcentaje de pacientes (eje y) que alcanzaron una reducción mayor o igual a 50% en las tasas de crisis semanales desde el basal en la frecuencia de crisis focales/parciales a lo largo del período de evaluación (considerando las últimas 2 semanas de titulación + 12 semanas del período de evaluación) en los 3 grupos de estudio (eje x) se muestra en la figura 1:



*P<0,001 versus placebo (regresión logística)

Estudio 2:

El estudio 2 fue un estudio doble ciego, controlado con placebo, cruzado realizado en 62 centros en Europa que comparó levetiracetam 1000 mg/día (N = 106), levetiracetam 2000 mg/día (N = 106) y placebo (N = 112) administrados en dosis divididas en partes iguales dos veces al día.

El primer período de estudio (Período A) fue diseñado para ser analizado como un estudio de grupo paralelo. Después de un período de base prospectivo de hasta 12 semanas, los pacientes se aleatorizaron a uno de los tres grupos de tratamiento descritos anteriormente. Un período de tratamiento de 16 semanas consistió en un período de titulación de 4 semanas, seguido por un período de evaluación de dosis fija de 12 semanas, durante el cual los regímenes concomitantes de MAE se mantuvieron constantes. La variable principal de eficacia fue una comparación entre la reducción porcentual en la frecuencia de crisis focales/parciales semanales en relación a placebo durante el período de evaluación. Las variables secundarias de resultados incluyeron la tasa de respuesta (incidencia de pacientes con una reducción mayor o igual a 50% desde el basal en la frecuencia de crisis focales/parciales). Los resultados de los análisis del Período A están disponibles en la Tabla 2.

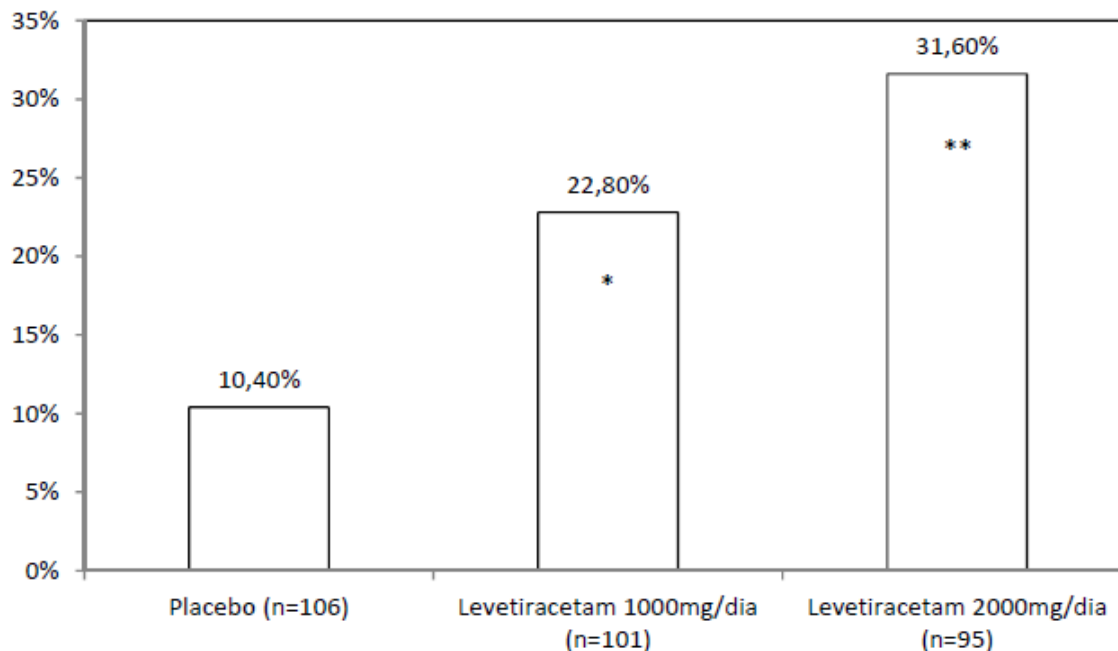
Tabla 2: Reducción de la media versus placebo en la frecuencia semanal de crisis focales/parciales en el Estudio 2: Período A.

	Placebo (N ^a = 112)	levetiracetam 1000 mg/día (N ^a = 106)	levetiracetam 2000 mg/día (N ^a = 106)
n ^a	106	101	95
Porcentaje de reducción en la frecuencia de crisis focales/parciales versus placebo		16,4%*	17,7%**

*P=0,006, **P=0,003

^a N = número de pacientes en la población por intención de tratar (ITT); n = número de pacientes en la población por intención de tratar (ITT) durante el período de evaluación

El porcentaje de pacientes (eje y) que alcanzaron una reducción mayor o igual a 50% en las tasas de crisis semanales desde el basal en la frecuencia de crisis focales/parciales a lo largo del período de tratamiento aleatorizado (titulación + período de evaluación) en los 3 grupos de estudio (eje x) se representa en la figura 2:



*P=0,019, **P<0,001 versus placebo (regresión logística)

Estudio 3:

El estudio 3 fue un estudio doble ciego, controlado con placebo, de grupo paralelorrealizado en 47 centros en Europa que comparó levetiracetam 3000 mg/día (N = 181) y placebo (N = 105) administrados a pacientes con crisis focales/parciales refractarias, con o sin generalización secundaria, recibiendo solo un MAE concomitante. El medicamento del estudio se administró en dos dosis divididas.

Después de un período de base de 12 semanas, los pacientes se aleatorizaron a uno de los dos grupos de tratamiento descritos anteriormente. El período de tratamiento de 16 semanas consistió en un período de titulación de 4 semanas, seguido por un período de evaluación de 12 semanas con dosis fija de levetiracetam administrado como terapia adyuvante (add-on) y un período de 2 semanas para seleccionar a los respondedores, durante el cual dosis concomitantes de MAEs se mantuvieron constantes. El resultado primario de eficacia fue la comparación entre grupos del porcentaje de reducción en la frecuencia de crisis semanales en relación a placebo a lo largo de todo el período aleatorizado de evaluación add-on (considerando 12 semanas de evaluación con dosis fija de levetiracetam administrado como terapia adyuvante + 2 semanas del período de selección de respondedores). Las variables de resultado secundario incluyeron la tasa de respondedores (incidencia de pacientes con una reducción mayor o igual a 50% desde el basal en la frecuencia de crisis focales/parciales). La Tabla 3 tiene los resultados del análisis del Estudio 3.

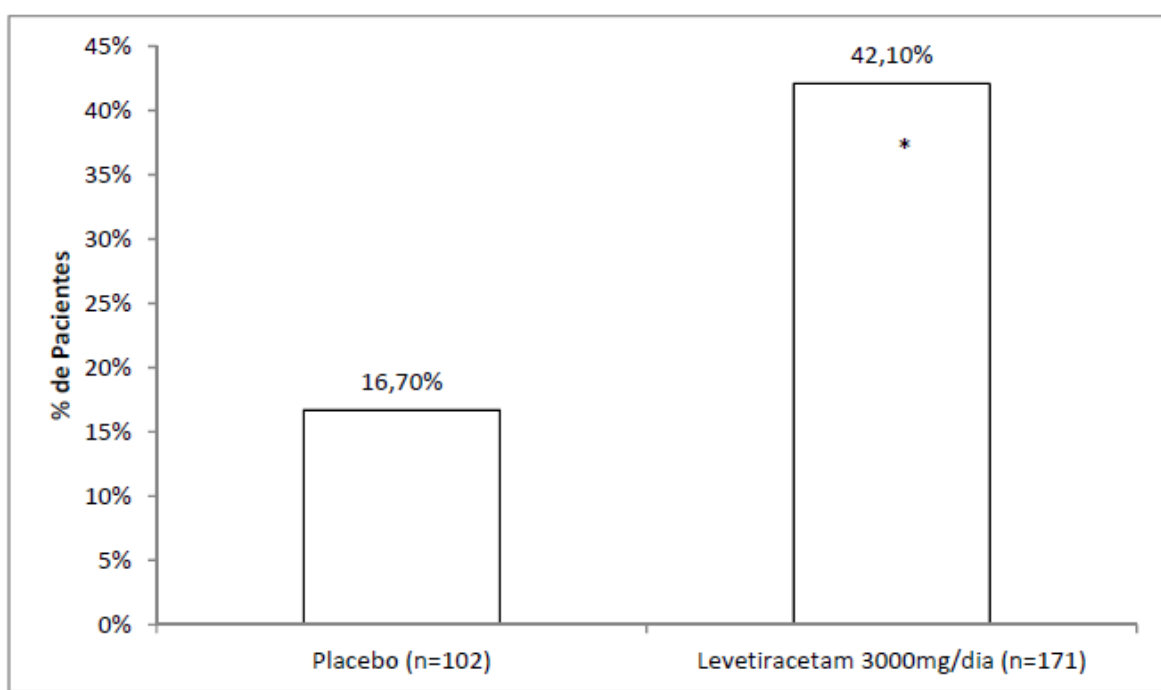
Tabla 3: Reducción en la media versus placebo en la frecuencia semanal de crisis focales/parciales en el Estudio 3.

	Placebo (N ^a = 105)	levetiracetam 3000 mg/día (N ^a = 181)
n ^a	102	171
Porcentaje de reducción en la frecuencia de crisis focales/parciales versus placebo	-	22,2%*

* P<0,001

^a N = número total de pacientes en la población con intención de tratar (ITT); n = número de pacientes en el período de evaluación add-on

El porcentaje de pacientes (eje y) que alcanzaron una reducción mayor o igual a 50% en las tasas de crisis semanales desde el basal en la frecuencia de crisis focales/parciales a lo largo del período de evaluación add-on (considerando 12 semanas de evaluación con dosis fija de levetiracetam administrado como terapia adyuvante + 2 semanas del período de selección de respondedores) en los 2 grupos de estudio (eje x) se representa en la figura 3:



*P<0,001 versus placebo (regresión logística)

En un análisis agrupado de estos tres estudios, el porcentaje de pacientes que alcanzaron 50% o más de reducción a partir del basal en la frecuencia de crisis focales/parciales por semana con una dosis estable (12/14 semanas) fue de 27,7%, 31,6% y 41,3% para pacientes con 1000, 2000 o 3000 mg de levetiracetam respectivamente, y 12,6% para pacientes que recibieron placebo.

Crisis focales/parciales en pacientes pediátricos con epilepsia

Población pediátrica (4 a 16 años)

La eficacia de levetiracetam como terapia adyuvante (junto con otros medicamentos antiepilépticos) en pacientes pediátricos se estableció en un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, realizado en 60 centros en Norteamérica, en niños de 4 a 16 años con crisis focales/parciales no controladas por medicamentos antiepilépticos (MAEs) estándar. Pacientes elegibles con una dosis estable de 1-2 MAEs, que aún presentaron al menos 4 crisis focales/parciales durante 4 semanas antes del screening, así como al menos 4 crisis focales/parciales en cada uno de los dos períodos de 4 semanas de período basal, se aleatorizaron para recibir levetiracetam o placebo. La población reclutada incluyó 198 pacientes (levetiracetam = 101, placebo = 97) con crisis refractarias focales/parciales, con o sin generalización secundaria. El estudio consistió en un período basal de 8 semanas y un período de titulación de 4 semanas seguido por un período de evaluación de 10 semanas. La dosificación comenzó con una dosis de 20 mg/kg/día dividida en dos dosis. Durante el período de tratamiento, las dosis de levetiracetam se ajustaron en incrementos de 20 mg/kg/día, con intervalos de 2 semanas para la dosis objetivo de 60 mg/kg/día. El resultado primario de eficacia fue la comparación entre grupos del porcentaje de reducción en la frecuencia de crisis focales/parciales semanales en relación con placebo durante todo el período aleatorio de 14 semanas (titulación + período de evaluación). Las variables de resultado secundario incluyeron la tasa de respondedores (incidencia de pacientes con una reducción mayor o igual a 50% desde el basal en la frecuencia de crisis focales/parciales por semana). Se muestran los resultados de este estudio en la Tabla 4:

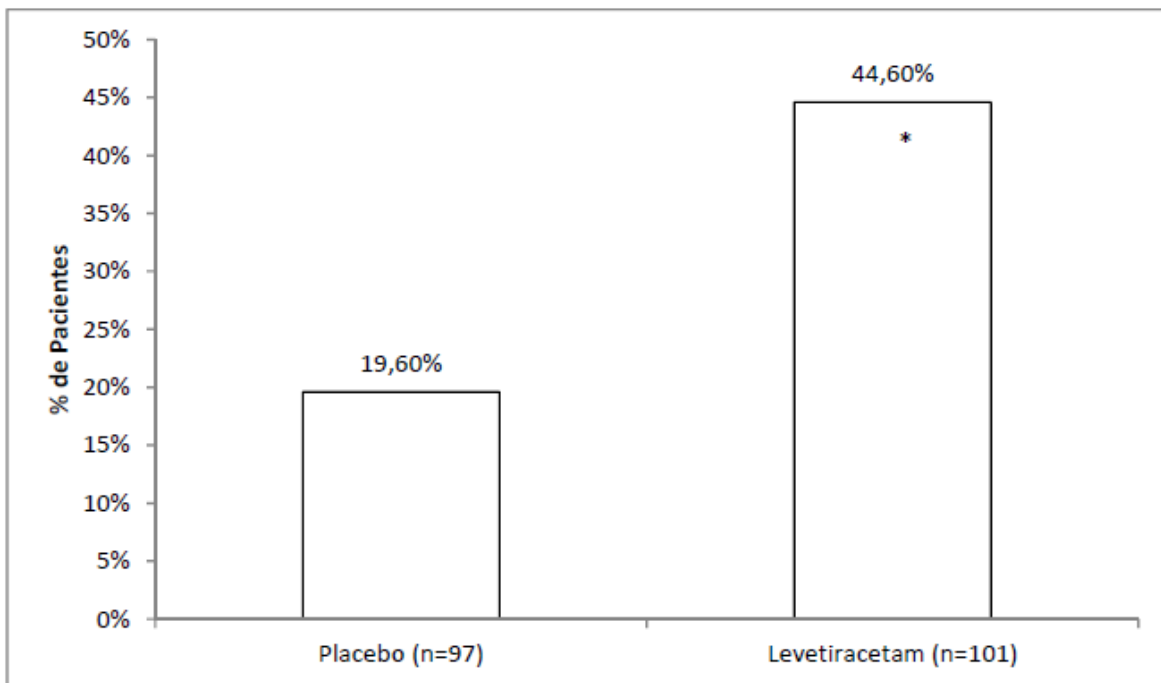
Tabla 4: Reducción en la media versus placebo en la frecuencia semanal de crisis focales/parciales.

	Placebo (n=97)	Levetiracetam (n=101)
Porcentaje de reducción en la frecuencia de crisis focales/parciales versus placebo	-	26,8%*

* P=0,0002

El porcentaje de pacientes (eje y) que alcanzaron una reducción mayor o igual a 50% en las tasas de crisis semanales desde el basal en la frecuencia de crisis focales/parciales a lo largo de todo el

período de tratamiento aleatorio (titulación + período de evaluación) dentro de los dos grupos de tratamiento (eje x) se presenta en la figura 4.



*P=0,0002 versus placebo

Con la continuación de tratamiento a largo plazo, 11,4% de los pacientes estuvieron libres de crisis por al menos 6 meses y 7,2% estuvieron libres de crisis por al menos 1 año.

Crisis mioclónicas en pacientes ≥ 12 años:

La eficacia de levetiracetam como tratamiento adyuvante (junto con otros medicamentos antiepilépticos) en pacientes de 12 años o más con epilepsia mioclónica juvenil se estableció en un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo realizado en 37 centros en 14 países. Los pacientes elegibles con una dosis estable de 1 MAE que presentaron una o más crisis mioclónicas por día por al menos 8 días durante el período basal de 8 semanas se aleatorizaron tanto para levetiracetam como para placebo. La población reclutada incluyó 120 pacientes (levetiracetam = 60, placebo = 60) con epilepsia idiopática generalizada, que incluía epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia tipo ausencia juvenil o epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas al despertar. La mayoría eran pacientes con epilepsia mioclónica juvenil. Los pacientes fueron titulados por 4 semanas con una dosis objetivo de 3000 mg/día y tratados con una dosis estable de 3000 mg/día por 12 semanas (período de evaluación). El medicamento de estudio se administró en dos dosis. El resultado primario de eficacia fue la proporción de pacientes con una reducción de al menos 50% en el número de días por semana con una o más crisis mioclónicas durante el período de tratamiento (titulación + período de evaluación) en comparación con el basal. Las variables de

resultado secundario incluyeron ausencia de crisis (crisis mioclónicas) y tasa de respuesta en la frecuencia de crisis mioclónicas por semana durante el período de tratamiento. La Tabla 5 muestra los resultados de este estudio para el resultado primario de eficacia.

Tabla 5: Tasa de respuesta (reducción mayor o igual a 50% a partir del basal) en los días de crisis mioclónica por semana

	Placebo (n = 60)	Levetiracetam (n = 60)
Porcentaje de respuestas	23,3%	58,3%*

* P=0,0002

Con la continuidad de tratamiento a largo plazo, 28,6% de los pacientes estuvieron libres de crisis mioclónicas por al menos 6 meses y 21% estuvieron libres de crisis mioclónicas por al menos 1 año.

Crisis tónico-clónicas primarias generalizadas en pacientes ≥ 12 años

La eficacia de levetiracetam como tratamiento adyuvante (junto con otros medicamentos antiepilépticos) en pacientes de 12 años o más con epilepsia idiopática generalizada con crisis tónico-clónicas primarias generalizadas (PGTC) se estableció en un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo realizado en 50 centros en 8 países. Pacientes elegibles con una dosis estable de 1 o 2 MAEs que presentaron al menos 3 crisis de PGTC durante el período basal combinado (al menos una convulsión PGTC durante 4 semanas antes del período basal prospectivo y al menos una crisis PGTC durante las 4 semanas del período basal prospectivo) se aleatorizaron a levetiracetam o a placebo. El período basal combinado de 8 semanas se denomina "línea basal" en el resto de esta sección. La población incluida fue de 164 pacientes (levetiracetam = 80, placebo = 84) con epilepsia idiopática generalizada (predominantemente epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia ausencia juvenil, epilepsia ausencia infantil o crisis generalizadas tónico-clónicas al despertar). Cada uno de estos síndromes de epilepsia idiopática generalizada fue bien representada en esta población de pacientes.

Los pacientes fueron titulados por 4 semanas con una dosis objetivo de 3000 mg/día para adultos o una dosis objetivo pediátrica de 60 mg/kg/día y tratados con una dosis estable de 3000 mg/día (o 60 mg/kg/día para niños) por 20 semanas (período de evaluación). El medicamento de estudio se administró en dos dosis igualmente divididas/día.

El resultado primario de eficacia fue la reducción porcentual a partir del basal en la frecuencia de crisis PGTC semanales para los grupos de tratamiento con levetiracetam y placebo durante el período de tratamiento (titulación + período de evaluación). Hubo una disminución estadísticamente significativa a partir del basal en la frecuencia de PGTC en pacientes tratados con

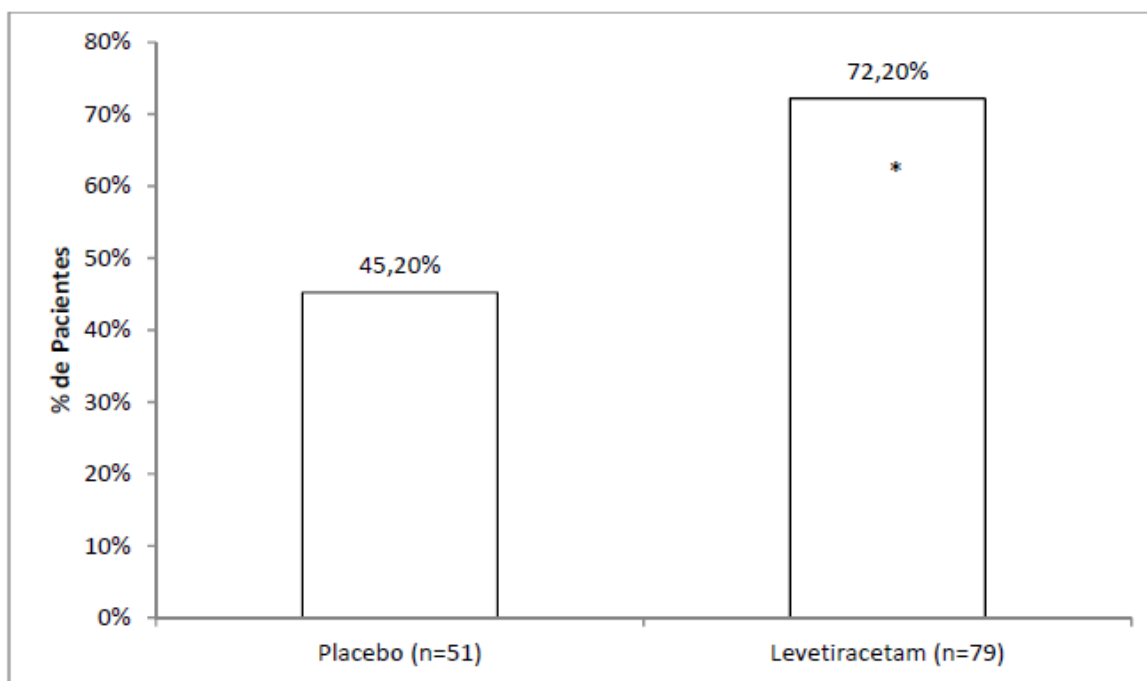
levetiracetam en comparación con pacientes tratados con placebo. La significancia estadística versus placebo indica un valor p de <0,05.

Tabla 6: Reducción porcentual media en la frecuencia de crisis PGTC por semana

	Placebo (n=84)	Levetiracetam (n=78)
Efecto del tratamiento en la reducción porcentual de la frecuencia de crisis PGTC	-	28,3%*

* P=0,004

El porcentaje de pacientes (eje y) que alcanzaron una reducción mayor o igual a 50% en las tasas de crisis semanales desde el basal en la frecuencia de crisis PGTC durante todo el período de tratamiento aleatorio (titulación + período de evaluación) en los dos grupos de tratamiento (eje x) se presenta en la figura 6.



* estadísticamente significativo versus placebo

Con la continuidad de tratamiento a largo plazo, 47,4% de los pacientes estuvieron libres de crisis tónico-clónicas por al menos 6 meses y 31,5% estuvieron libres de crisis tónico-clónicas por al menos 1 año.

Referencias:

- Clinical study report N01061: A multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, positive controlled trial comparing the efficacy and safety of levetiracetam (1000 to 3000 mg/day oral b.i.d.) to carbamazepine (400 to 1200 mg/day oral b.i.d.), used as monotherapy for up to a maximum of 121 weeks in subjects (≥ 16 years) newly or recently diagnosed as suffering from epilepsy, and experiencing partial or generalized tonic-clonic seizures.
- Clinical study report N132: Evaluation of the efficacy and tolerability of ucb L059 (500 and 1500 mg b.i.d., tablets) add-on treatment in epileptic patients with partial onset seizures: a 38-week double-blind placebo-controlled parallel multicentre trial.
- Clinical study report N051: Evaluation of the efficacy and tolerability of ucb L059 (500 and 1000 mg b.i.d., tablets) add-on treatment in refractory epileptic patients with partial onset seizures: a 32-week double-blind placebo-controlled crossover multicenter trial.
- Clinical study report N138: Evaluation of the efficacy and tolerability of ucb L059 (1500 mg b.i.d., 500 mg tablets) monotherapy in epileptic patients with complex partial onset seizures, having experienced improved seizure control under add-on treatment.
- Clinical study report N159: Evaluation of The Efficacy and Tolerability of Levetiracetam Add-On Treatment in Refractory Pediatric Patients With Partial Onset Seizures: A 28-Week Double-Blind, Placebo-Controlled Multi-Center Trial (4 years to <16 years)
- Clinical study report N166: A double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of levetiracetam (LEV) (oral tablets of 500 mg b.i.d.), at a dose of 3000 mg/day as adjunctive treatment in adolescents (≥ 12 years) and adults (≤ 65 years) suffering from idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures.
- Clinical study report N01057: A double-blind, multicenter, randomized, placebo controlled study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive treatment with 3000 mg/day (pediatric target dose of 60 mg/kg/day) oral levetiracetam (LEV) (166, 250, and 500 mg tablets), in adult and pediatric subjects (4-65 years) suffering from idiopathic generalized epilepsy with primary generalized tonic-clonic (PGTC) seizures.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas:

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

Mecanismo de acción:

El mecanismo de acción de levetiracetam aún no se ha dilucidado por completo, pero parece ser diferente de los mecanismos antiepilépticos existentes. Experiencias in vitro e in vivo sugieren que levetiracetam no altera las características básicas de la célula ni la neurotransmisión normal. Estudios in vitro muestran que levetiracetam afecta los niveles de Ca^{2+} intraneuronal, por la

inhibición parcial de las corrientes de Ca²⁺ de las reservas intraneuronales. Adicionalmente, revierte parcialmente las reducciones en las corrientes de entrada de GABA y de glicina, inducidas por zinc y por β-carbolinas. Además, en estudios in vitro se demostró que levetiracetam se une a un sitio específico en el tejido cerebral de roedores. Este sitio de unión es la proteína 2A de la vesícula sináptica, que se cree está involucrado en la fusión de las vesículas y la exocitosis de neurotransmisores. El levetiracetam y los análogos relacionados muestran un orden de magnitud de afinidad para la unión a la proteína 2A de la vesícula sináptica, que se correlaciona con la potencia de su protección anticonvulsivante, en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este resultado sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de la vesícula sináptica parece contribuir al mecanismo de acción antiepiléptico del medicamento.

Efectos farmacodinámicos:

Levetiracetam induce protección contra crisis en un gran número de modelos animales de crisis focales/parciales y primarias generalizadas sin presentar un efecto proconvulsivo. El metabolito principal es inactivo. En el hombre, una actividad tanto en condiciones de epilepsia parcial como generalizada (descarga epileptiforme / respuesta fotoparoxística) confirmó el perfil farmacológico preclínico de amplio espectro.

BIOEQUIVALENCIA: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica

Propiedades farmacocinéticas:

El perfil farmacocinético se caracterizó después de administración oral. Una dosis única de 1500 mg de levetiracetam diluida en 100 mL de un diluyente compatible y perfundida por vía intravenosa durante 15 minutos es bioequivalente a 1500 mg de levetiracetam, administrado por vía oral, en forma de tres comprimidos de 500 mg.

Se evaluó la administración intravenosa de dosis hasta 4000 mg, diluidas en 100 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9%, perfundidas durante 15 minutos y de dosis de hasta 2500 mg, diluidas en 100 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9%, perfundidas durante 15 minutos. Los perfiles farmacocinético y de seguridad no identificaron ninguna preocupación de seguridad.

El levetiracetam es un compuesto altamente soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal con baja variabilidad intra e interindividual. No hay cambio de la depuración después de administración repetida. No hay evidencia de ninguna variabilidad relevante relacionada con sexo, raza o ritmo circadiano. El perfil farmacocinético es comparable en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia.

Debido a su absorción completa y lineal, los niveles plasmáticos pueden deducirse de la dosis oral de levetiracetam expresada en mg/kg de peso corporal. De esta forma, no es necesario monitorizar los niveles plasmáticos de levetiracetam.

Se demostró una correlación significativa entre las concentraciones en saliva y plasma en adultos y niños (la relación entre las concentraciones de saliva/plasma varió de 1 a 1,7 para la formulación de comprimidos orales y 4 horas después de la administración para la formulación en solución oral).

Visión general:

Se sabe que levetiracetam se absorbe rápida y casi completamente después de la administración oral.

La inyección y los comprimidos de levetiracetam son bioequivalentes. La farmacocinética de levetiracetam es lineal e invariante en el tiempo, con baja variabilidad intra e intersujetos. El levetiracetam no se une significativamente a la proteína (<10% unido) y se estima que su volumen de distribución está cerca del volumen de agua intracelular y extracelular. Sesenta y seis por ciento (66%) de la dosis se excreta por vía renal, sin cambio. La principal vía metabólica de levetiracetam (24% de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida, que no depende del citocromo P450. Sus metabolitos no tienen actividad farmacológica conocida y también se excretan por vía renal. La vida media plasmática de levetiracetam varió en la literatura de aproximadamente 6 a 8 horas. La vida media aumenta en los ancianos (principalmente debido a la ralentización de la depuración renal) y en personas con compromiso renal.

Distribución:

No existen datos disponibles sobre la distribución en tejidos en humanos.

Ni levetiracetam ni el metabolito primario se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (<10%); Por lo tanto, es poco probable que haya interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos a través de competencia por los sitios de unión a proteínas. El volumen de distribución de levetiracetam es de aproximadamente 0,5 a 0,7 L/kg, un valor cercano al volumen de agua corporal total.

La concentración plasmática máxima (C_{max}) observada en 17 sujetos después de una única dosis intravenosa de 1500 mg, perfundida durante 15 minutos, fue de 51 ± 19 µg/mL (media aritmética \pm desviación estándar).

No existen datos disponibles sobre distribución en tejidos en humanos.

Ni levetiracetam ni el metabolito primario se unen significativamente a las proteínas plasmáticas (<10%). El volumen de distribución de levetiracetam es de aproximadamente 0,5 a 0,7 L/kg, un valor cercano al volumen de agua corporal total.

Biotransformación:

El levetiracetam no se metaboliza extensivamente en humanos. La principal vía metabólica (24% de la dosis) es una hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La producción del metabolito primario, ucb L057, no está respaldada por las isoformas del citocromo hepático P450. La hidrólisis del grupo acetamida se determinó en un inmenso número de tejidos, incluyendo células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

También se identificaron dos metabolitos menores. Uno de ellos se obtuvo por hidroxilación del anillo pirrolidona (1,6% de la dosis) y el otro por la apertura del anillo pirrolidona (0,9% de la dosis).

Otros componentes no identificados fueron responsables de solo el 0,6% de la dosis.

No hubo evidencia de interconversión enantiomérica in vivo para levetiracetam o su metabolito primario.

Se ha demostrado, in vitro, que levetiracetam y su metabolito primario no inhiben las principales isoformas del citocromo hepático humano P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2D6, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), de glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y las actividades de la epóxido-hidroxilasa. Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación in vitro de ácido valproico.

En hepatocitos humanos en cultivo, levetiracetam tuvo un efecto mínimo o nulo sobre la conjugación de etinilestradiol o CYP1A1/2. Levetiracetam provocó inducción moderada de CYP2B6 y CYP3A4 en concentraciones altas (680 µg/mL); sin embargo, en concentraciones aproximadas de C_{max} después de dos dosis diarias de 1500 mg, los efectos no se consideraron biológicamente relevantes. Por tanto, la interacción de levetiracetam con otras sustancias, o viceversa, es poco probable.

Eliminación:

La vida media plasmática en adultos fue de 7 ± 1 hora y no se alteró con la dosis, vía de administración o con administración repetida. La depuración corporal total media fue de 0,96 mL/min/kg.

La principal vía de excreción es la vía urinaria, que es responsable del 95% de la dosis (aproximadamente 93% de la dosis se excretó en el intervalo de 48 horas). La excreción vía fecal fue responsable de apenas el 0,3% de la dosis.

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

La depuración renal de levetiracetam y de ubc L057 es de 0,6 y 4,2 mL/min/kg, respectivamente, lo que indica que levetiracetam se excreta por filtración glomerular con posterior reabsorción tubular y que el metabolito primario también se excreta por secreción tubular activa, además de filtración glomerular. La eliminación de levetiracetam se correlaciona con la depuración de creatinina.

Poblaciones específicas:

- Ancianos:
En los ancianos, la vida media aumenta en aproximadamente un 40% (10 a 11 horas). Esto está relacionado con la disminución de la función renal en estos individuos (consulte la sección Posología y Modo de Usar).
- Niños (4 a 12 años):

Después de la administración oral de una dosis única (20 mg/día) a niños epilépticos, la vida media de levetiracetam fue de 6 horas. La depuración corporal aparente fue de 1,43 mL/min/kg.

Después de la administración de dosis orales repetidas (20 a 60 mg/día) a niños epilépticos (4 a 12 años), el levetiracetam se absorbió rápidamente. La concentración plasmática máxima se observó 0,5 a 1 hora después de la administración. Se observaron aumentos lineales y proporcionales a la dosis para la concentración plasmática máxima y para el área bajo la curva. La vida media de eliminación fue de aproximadamente 5 horas. La depuración corporal aparente fue de 1,1 mL/min/kg.

En el análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes de 1 mes a 16 años después de administración oral, el peso corporal tuvo una correlación significativa con la depuración aparente (la depuración aumenta con el aumento de peso corporal) y con el volumen de distribución aparente. La edad también influyó en ambos parámetros. Este efecto fue más pronunciado en los niños más pequeños, disminuyendo con el aumento de edad, hasta que se volvió insignificante alrededor de los 4 años de edad.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales mostraron un aumento cercano al 20% en la depuración aparente de levetiracetam cuando se coadministró con un medicamento antiepiléptico (MAE) inductor enzimático.

– Compromiso renal:

La depuración corporal aparente de levetiracetam y de su metabolito principal se correlaciona con la depuración de creatinina. Además, se recomienda ajustar la dosis de mantenimiento diaria de levetiracetam, en función de la depuración de creatinina en pacientes con compromiso renal moderado y grave (consulte la sección Posología y Modo de Usar).

En individuos adultos en fase anúrica terminal, la vida media fue aproximadamente 25 y 3,1 horas, durante periodos interdiálisis e intradiálisis, respectivamente.

La remoción fraccional de levetiracetam fue de 51% durante una sesión de diálisis habitual de 4 horas.

- Compromiso hepático:

En sujetos con compromiso hepático leve (Child-Pugh A) y moderado (Child-Pugh B), la farmacocinética de levetiracetam se mantuvo sin cambios. En la mayoría de los sujetos con compromiso hepático grave (Child-Pugh C), la depuración corporal total fue de 50% en comparación con pacientes normales, pero la disminución de la depuración renal fue responsable de la mayor parte de la disminución (véase la sección Posología y Modo de Usar).

7. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a otros derivados de pirrolidona o a alguno de los excipientes.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Discontinuación**
De acuerdo con la práctica clínica actual, si Benliv concentrado para solución para perfusión 500 mg/5 mL tiene que ser discontinuado, se recomienda que se efectúe de forma gradual (ejemplo: en adultos y adolescentes que pesan más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día, cada dos a cuatro semanas; en niños mayores de 6 meses y adolescentes con menos de 50 kg de peso, la disminución de la dosis no debe exceder los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas).
- **Recuento de células sanguíneas**
Se han descrito casos de disminución del recuento de células sanguíneas (neutropenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) asociados con la administración de levetiracetam. Se recomienda el recuento sanguíneo completo en pacientes con debilidad, pirexia (fiebre), infecciones recurrentes o trastornos de la coagulación (véase el punto 12. REACCIONES ADVERSAS).
- **Insuficiencia renal**
La administración de Benliv concentrado para solución para perfusión 500 mg/5 mL a pacientes con compromiso renal puede requerir un ajuste de dosis. En pacientes con compromiso grave de función hepática, se recomienda evaluar la función renal antes de seleccionar la dosis (véase la sección Posología y Modo de Usar).
- **Suicidio**
Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio e ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con levetiracetam.
Se debe advertir a los pacientes que se pongan en contacto con el médico tan pronto como se presenten signos de depresión y/o ideas y comportamiento suicida.
- **Trastornos psiquiátricos y cambios en el comportamiento.**
El levetiracetam puede provocar alteraciones en el comportamiento (por ej., agresión, agitación, ira, ansiedad, apatía, depresión, hostilidad e irritabilidad) y síntomas psicóticos. Los pacientes tratados con levetiracetam deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas psiquiátricos.
- **Agravamiento de las crisis epilépticas.**
Se puede observar una reacción paradójica de agravamiento de las crisis epilépticas, especialmente al iniciar el tratamiento o al aumentar la dosis.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

– Embarazo

Levetiracetam no debe usarse durante el embarazo a menos que sea clínicamente necesario. Los datos posteriores a la comercialización de algunos registros de embarazo documentaron los resultados en más de 1000 mujeres expuestas a monoterapia con levetiracetam durante el primer trimestre de embarazo. En general, estos datos no sugieren un aumento sustancial del riesgo de malformaciones importantes, aunque esto no puede descartarse por completo. El tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos se asocia con un mayor riesgo de malformaciones en comparación con monoterapia y, por lo tanto, esto debe considerarse.

Estudios en animales revelaron toxicidad reproductiva (consulte Datos preclínicos de seguridad).

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de levetiracetam. Hubo relatos de disminución en la concentración de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta 60% de la concentración basal antes del embarazo). La discontinuación de los tratamientos antiepilépticos puede producir exacerbación de la enfermedad, lo que puede ser peligroso para la madre y para el feto. Se debe monitorear el embarazo de mujeres en tratamiento con Benliv concentrado para solución para perfusión 500 mg/5 mL.

Categoría de riesgo en el embarazo: C

No se debe utilizar este medicamento por mujeres embarazadas sin orientación médica.

– Lactancia

Levetiracetam se excreta en la leche materna humana. Por tanto, no se recomienda el amamantamiento. Sin embargo, si el tratamiento con levetiracetam es necesario durante el amamantamiento, se debe evaluar el beneficio/riesgo del tratamiento teniendo en consideración la importancia del amamantamiento.

Efectos en la habilidad de conducir vehículos y operar máquinas

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. Debido a posibles diferentes sensibilidades individuales, algunos pacientes pueden presentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un aumento de dosis. Por tanto, se recomienda precaución en pacientes que realicen tareas especializadas, por ejemplo, conducción de vehículos o utilización de máquinas.

Datos de seguridad preclínica

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales en humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y carcinogenicidad.

Los efectos adversos no observados en estudios clínicos, pero observados en ratas y en menor medida en ratones, a niveles de exposición similares a los niveles de exposición en humanos y con posible relevancia para el uso clínico fueron: alteraciones hepáticas que indican una respuesta adaptativa, tales como aumento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltración lipídica y aumento de enzimas hepáticas en plasma.

Carcinogénesis

Se administró levetiracetam a ratas durante 104 semanas a dosis de 50, 300 y 1800 mg/kg/día. La dosis más alta corresponde a 6 veces la dosis diaria máxima recomendada para humanos (3000 mg) en mg/m². Esta dosis también condujo a una exposición sistémica (AUC) de aproximadamente 6 veces la obtenida con la dosis máxima diaria en humanos.

No hubo evidencia de carcinogenicidad. Se realizaron dos estudios en ratones. En un estudio, los ratones recibieron levetiracetam en la dieta por 80 semanas en niveles de dosis de 60, 240 y 960 mg/kg/día (la dosis más alta es equivalente a 2 veces la dosis diaria máxima en mg/m² o en términos de exposición). En el segundo estudio, los ratones recibieron levetiracetam a través de una sonda oral durante 2 años en niveles de dosis de 1000, 2000 y 4000 mg/kg/día. Debido a la baja sobrevida con la dosis de 4000 mg/kg/día, en este estudio, la dosis más alta se redujo a 3000 mg/kg/día (equivalente a 12 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos).

Ninguno de los estudios mostró evidencia de carcinogenicidad.

Se realizaron dos estudios de desarrollo embrionario (ED) en ratas en dosis de 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. Con una dosis de 3600 mg/kg/día, se observó una ligera disminución en el peso fetal en solo uno de los dos estudios de ED asociado con un aumento marginal en anomalías menores/alteraciones esqueléticas. No hubo efectos sobre mortalidad embrionaria y no hubo aumento en la incidencia de malformaciones. El NOAEL (nivel de efecto adverso no observable) fue 3600 mg/kg/día para ratas preñadas (doce veces la dosis diaria máxima recomendada para humanos en mg/m²) y 1200 mg/kg/día para fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embrionario en conejos abarcando dosis de 200, 600, 800, 1200 y 1800 mg/kg/día. La dosis de 1800 mg/kg/día indujo una marcada toxicidad materna y una disminución de peso fetal asociada con aumento de 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 dosis diaria máxima recomendada para humanos, considerando mg/m²).

Se realizó un estudio de desarrollo peri y post-natal en ratas con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1800 mg/kg/día. El NOAEL fue ≥ 1800 mg/kg/día para las hembras F0 y para la supervivencia, crecimiento y desarrollo de la camada F1 hasta el destete (6 veces la dosis diaria máxima recomendada para humanos, considerando mg/m²).

Estudios en animales realizados en ratas y perros recién nacidos y jóvenes demostraron que no hubo efectos adversos en ninguno de los resultados estandarizados para evaluación de desarrollo y maduración, con dosis de hasta 1800 mg/kg/día (6-17 veces la dosis diaria máxima recomendada para humanos, considerando mg/m²).

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

– Medicamentos antiepilépticos

Los datos indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de medicamentos antiepilépticos existentes (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

La depuración de levetiracetam fue 22% más alta en niños que usaban MAE inductores enzimáticos en comparación con niños que no usaban MAE inductores enzimáticos. No se recomienda ajuste de dosis. Levetiracetam no tuvo ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de carbamazepina, valproato, topiramato o lamotrigina.

– Probenecid

Probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueador de la secreción tubular renal mostró inhibir la depuración renal del metabolito primario, pero no la de levetiracetam. Sin embargo, la concentración de este metabolito permanece baja. Se espera que otros medicamentos excretados por secreción tubular activa también puedan reducir la depuración renal del metabolito.

El efecto de levetiracetam sobre probenecid no se estudió y se desconoce el efecto de levetiracetam sobre otros medicamentos secretados activamente, por ejemplo, AINEs, sulfonamidas y metotrexato.

– Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas

Levetiracetam 1000 mg al día no influyó en la farmacocinética de anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona) no sufrieron alteración. Levetiracetam 2000 mg al día no influyó en la farmacocinética de digoxina y warfarina; los tiempos de protrombina no sufrieron alteración. La administración concomitante con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no influyó en la farmacocinética de levetiracetam.

– Antiácidos

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

– Laxantes

Se observaron informes aislados de disminución de eficacia cuando el laxante osmótico macrogol se administró concomitantemente con levetiracetam oral. Por lo tanto, la administración oral de macrogol no debe realizarse dentro de 1 hora (antes o después) de la administración de levetiracetam.

- Alimentos y alcohol

El grado de absorción de levetiracetam no se alteró con la ingesta de alimentos, pero la velocidad de absorción disminuyó ligeramente.

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

10. CUIDADOS DE ALMACENAMIENTO DEL MEDICAMENTO

Este medicamento debe conservarse a menos 30°C, protegido de la luz y la humedad.

11. POSOLOGÍA Y MODO DE USO

Modo de uso:

Consulte la Tabla 1 para la preparación y administración recomendadas de Benliv concentrado para solución para perfusión, para obtener una dosis diaria total de 1000 mg, 2000 mg o 3000 mg, en dos dosis divididas.

Tabla 1. Preparación y administración de Benliv concentrado para solución para perfusión 500 mg/5 mL

Posología	Volumen a extraer	Volumen de diluyente	Tiempo de perfusión	Frecuencia de administración	Dosis diaria total
500 mg	5 mL (un vial de 5 mL)	100 mL	15 minutos	Dos veces al día	1000 mg/día
1000 mg	10 mL (dos viales de 5 mL)	100 mL	15 minutos	Dos veces al día	2000 mg/día
1500 mg	15 mL (tres viales de 5 mL)	100 mL	15 minutos	Dos veces al día	3000 mg/día

Este medicamento es para un solo uso y cualquier solución no utilizada debe desecharse.

Se encontró que Benliv concentrado para solución para perfusión 500 mg/5 mL era física y químicamente estable hasta 28 horas cuando se mezclaba con los siguientes diluyentes y se almacenaba en bolsas de PVC a temperatura ambiente controlada de 15°C-30°C.

Las condiciones informadas para el almacenamiento de soluciones diluidas garantizan únicamente los aspectos fisicoquímicos de las preparaciones. Desde el punto de vista microbiológico, deben ser

utilizadas inmediatamente y solo pueden almacenarse en las condiciones descritas, si se manipulan con técnicas asépticas controladas y validadas. El aseguramiento de las condiciones asépticas es de responsabilidad exclusiva del profesional/institución de salud.

Diluyentes:

- Solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%)
- Solución inyectable de dextrosa 50 mg/mL (5%)

No se deben utilizar medicamentos que presenten partículas o decoloración.

Los productos no utilizados o los desechos deben eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Posología:

El tratamiento con levetiracetam puede iniciarse por vía intravenosa u oral.

La conversión de administración oral a intravenosa se puede realizar directamente, sin titulación. Se debe mantener la dosis diaria total y la frecuencia de administración.

Dosis para Monoterapia (no combinada con otros medicamentos antiepilépticos) en el tratamiento de crisis focales/parciales, con o sin generalización secundaria en pacientes a partir de 16 años con diagnóstico reciente de epilepsia:

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

No se han realizado estudios clínicos para Monoterapia en el tratamiento de crisis focales/parciales, con o sin generalización secundaria en pacientes menores de 16 años y diagnóstico reciente de epilepsia.

Dosis para Terapia adyuvante (combinado con otros medicamentos antiepilépticos) en el tratamiento de:

- Crisis focales/parciales con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes y niños mayores de 4 años con epilepsia.
- Crisis mioclónicas en adultos, adolescentes y niños mayores de 12 años (peso igual o superior a 50 kg), con epilepsia mioclónica juvenil.
- Crisis tónico-clónicas primarias generalizadas en adultos, adolescentes y niños mayores de 12 años con epilepsia idiopática generalizada.

Terapia adyuvante en adultos y adolescentes (de 12 a 17 años) que pesen 50 kg o más:

La dosis inicial recomendada es de 500 mg dos veces al día. Se pueden realizar incrementos de dosis (aumentos de 500 mg/día cada 2 a 4 semanas), hasta una dosis diaria máxima de 1500 mg dos veces

al día. No hay evidencia de que dosis superiores a 3000 mg/día confieran beneficio adicional. Su médico debe aconsejarle sobre los ajustes de dosis.

Terapia adyuvante en niños (de 4 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) que pesen menos de 50 kg:

El tratamiento debe iniciarse con una dosis diaria de 20 mg/kg (dividida en 2 aplicaciones diarias de 10 mg/kg); la dosis diaria puede aumentarse en más de 20 mg/kg (10 mg/kg dos veces al día) cada 2 semanas hasta la dosis diaria máxima de 60 mg/kg (dos aplicaciones diarias de 30 mg/kg). No hay evidencia de que dosis diarias superiores a 60 mg/kg confieran beneficio adicional. Debe usarse la menor dosis efectiva. Su médico debe aconsejarle sobre los ajustes de dosis.

La dosis en niños y adolescentes que pesen 50 kg o más es la misma que en adultos.

Posología recomendada para niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial:		Dosis máxima:	
	10 mg/kg dos veces al día		30 mg/kg dos veces al día	
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 mL) dos veces al día		300 mg (3 mL) dos veces al día	
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 mL) dos veces al día		450 mg (4,5 mL) dos veces al día	
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 mL) dos veces al día		600 mg (6 mL) dos veces al día	
25 kg	250 mg dos veces al día		750 mg dos veces al día	
A partir de los 50 kg ⁽²⁾	500 mg dos veces al día		1500 mg dos veces al día	

⁽¹⁾ Preferiblemente los niños de 20 kg o menos deben empezar el tratamiento con solución oral de levetiracetam 100 mg/mL

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

Ajustes de dosis para poblaciones especiales:

- Ancianos (a partir de 65 años)
Se recomienda ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada con alteración de la función renal (véase a continuación).
- Pacientes con compromiso renal
La dosis diaria de levetiracetam debe individualizarse de acuerdo con la función renal, ya que la depuración está relacionada con la función renal. En niños con compromiso renal, las dosis de levetiracetam deben ajustarse en relación a la función renal, ya que su depuración está relacionada con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio de pacientes adultos con compromiso renal.

Consulte las tablas a continuación y ajuste la dosis como se indica. Para utilizar las tablas de dosificación, se requiere una estimación de la depuración de creatinina en pacientes (CLcr) en mL/min/1,73 m².

Para adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más, el CLcr en mL/min se puede calcular a partir de la determinación de creatinina en suero (mg/dL) utilizando la siguiente fórmula:

$$CL_{cr}(mL/min) = \frac{[140 - edad (años)] \times peso (kg)}{72 \times creatinina \text{ sérica } (mg/dL)} \quad (x 0,85 \text{ para mujeres})$$

A continuación, el CLcr se ajusta de acuerdo con la superficie corporal (SP) de acuerdo con la fórmula

$$CL_{cr} \left(mL/min/1,73 m^2 \right) = \frac{CL_{cr}(mL/min)}{SP \text{ paciente } (m^2)} \times 1,73$$

Para adolescentes más jóvenes, niños y bebés, utilizando la siguiente fórmula (fórmula de Schwartz):

$$CL_{cr} = \frac{Altura (cm) \times ks}{Creatinina \text{ sérica } (mg/dL)}$$

ks = 0,45 para recién nacidos de término y bebés hasta 1 año de edad; ks = 0,55 para niños menores de 13 años y adolescentes de sexo femenino; ks = 0,7 para adolescentes de sexo masculino.

Ajuste de dosis en pacientes adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg y compromiso de función renal:

Grupo	Depuración de creatinina (mL/min/1,73 m ²)	Dosificación y frecuencia
Normal	≥ 80	500 a 1500 mg/dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1000 mg/dos veces al día
Moderado	30-49	250 a 750 mg/dos veces al día
Severo	< 30	250 a 500 mg/dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal en etapa terminal sometidos a diálisis ⁽¹⁾	-	500 a 1000 mg una vez al día ⁽²⁾

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

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

Ajuste de dosis para niños y adolescentes, a partir de los 4 años, con un peso inferior a 50 kg y compromiso de función renal:

Grupo	Depuración de creatinina (mL/min/1,73 m ²)	Dosificación y frecuencia ⁽¹⁾
		Niños y adolescentes con peso menor a 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
Moderado	30-49	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 mL/kg) dos veces al día
Severo	< 30	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 mL/kg) dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal en etapa terminal sometidos a diálisis	-	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 mL/kg) una vez al día ^{(2) (3)}

⁽¹⁾ La solución oral de levetiracetam debe usarse para dosis inferiores a 250 mg y para pacientes que no pueden tragar los comprimidos.

⁽²⁾ Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 mL/kg) el primer día de tratamiento con levetiracetam.

⁽³⁾ Se recomienda una dosis adicional de 5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 mL/kg) después de la diálisis.

– Pacientes con compromiso hepático

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con compromiso hepático leve a moderado. En pacientes con compromiso hepático grave, la depuración de creatinina puede subestimar el compromiso renal. Por tanto, se recomienda una reducción del 50% en la dosis diaria de mantenimiento cuando la depuración de creatinina es <60 mL/min/1,73 m².

Cambiando de vía oral a vía intravenosa:

Al cambiar de Benliv vía oral (comprimido o solución oral) a vía intravenosa, se debe aplicar la misma dosis tomada dos veces al día (en miligramos) por vía intravenosa, dos veces al día, totalizando la misma dosis diaria.

Cambiando de vía intravenosa a vía oral:

Al cambiar de Benliv por vía intravenosa a vía oral (comprimido o solución oral), la misma dosis aplicada dos veces al día (en miligramos) debe tomarse por vía oral, dos veces al día, totalizando la misma dosis diaria.

Instrucciones de preparación y administración

Benliv concentrado para solución para perfusión 500 mg/5 mL se destina sólo para administración intravenosa y debe diluirse en 100 mL de un diluyente compatible antes de la administración. Si se requiere un volumen menor (por ejemplo, pacientes pediátricos), la cantidad de diluyente debe calcularse de manera que no exceda la concentración máxima de levetiracetam de 15 mg por mL de solución diluida. También se debe considerar la ingesta diaria total de líquidos del paciente. La inyección de levetiracetam debe administrarse como una perfusión intravenosa de 15 minutos. Un vial de Benliv concentrado para solución para perfusión contiene 500 mg de levetiracetam (500 mg/5 mL). Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. No se deben utilizar productos con partículas o decoloración.

Cualquier porción no utilizada del contenido del vial de levetiracetam debe desecharse.
Adultos: para dosis de 500 mg, 1000 mg o 1500 mg, diluir la dosis requerida en 100 mL de diluyente e infundir en 15 minutos.

Discontinuación de tratamiento:

En caso de interrupción del tratamiento, al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, Benliv concentrado para solución para perfusión 500 mg/5 mL debe ser discontinuado gradualmente (véase Advertencias y Precauciones).

12. REACCIONES ADVERSAS

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 personas

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

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 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 100 personas

- 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);
- delirio;
- 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.

Experiencia post-comercialización:

En la experiencia post-comercialización, los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso fueron los más frecuentemente relatados.

Adicionalmente a las reacciones adversas notificadas durante los estudios clínicos y enumeradas anteriormente, se han notificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar una estimación de la incidencia en la población a ser tratada.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia, neutropenia, pancitopenia (con supresión de médula ósea identificada en algunos de los casos) y agranulocitosis.

- Trastornos cardíacos: prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Trastornos del sistema inmune: reacción a la medicación con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), reacciones anafilácticas.
- Trastornos del metabolismo y nutrición: hiponatremia
- Trastornos psiquiátricos: comportamiento anormal, ira, delirio, ataque de pánico, ansiedad, estado de confusión, alucinaciones, trastornos psicóticos, suicidio, intento de suicidio e ideación suicida.
- Trastornos del sistema nervioso: parestesia, coreoatetosis, discinesia, letargo, trastorno de la marcha, empeoramiento de las crisis epilépticas.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, alopecia y angioedema.
- En varios casos de alopecia, se observó recuperación con la discontinuación de levetiracetam.
- Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético: debilidad muscular, rabdomiólisis y aumento de la enzima creatinfosfoquinasa en sangre.
- Trastornos gastrointestinales: pancreatitis.
- Trastornos hepato biliares: hepatitis, insuficiencia hepática.
- Trastornos del sistema renal y urinario: daño renal agudo.
- Exploraciones complementarias: prueba de función hepática anormal, pérdida de peso.

Se han observado casos raros de prolongación del intervalo QT en el ECG en la vigilancia post-comercialización. Benliv (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.

13. SOBREDOSIS

- Síntomas
Se observaron somnolencia, agitación, agresividad, disminución del nivel de conciencia, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.
- Tratamiento
Después de una sobredosis aguda, se debe vaciar el estómago a través de lavado gástrico o inducción de vómitos. No existe ningún antídoto específico para levetiracetam. El tratamiento de una sobredosis debe ser sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficiencia de la extracción del dializador es 60% para levetiracetam y 74% para el metabolito primario.