

Ref. MT901017

Reg. I.S.P. N° F-16138

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOPODEX SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

COMPOSICIÓN

Cada mL de solución oral contiene:

Levetiracetam 100 mg

Excipientes: ~~Hietelosa, sorbitol, ácido cítrico anhidro, citrato de sodio, dihidrato, propilparabeno sódico, metilparabeno sódico, sueralosa, esencia de plátano, esencia de toffe, aceite de ricino hidrogenado, agua purificada.~~ Según fórmula aprobada en registro sanitario.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
08 NOV 2017
N° Ref.: MT901017/A
N° Registro: F-16138/17
Firma Profesional: [Firma]

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA

Clasificación ATC: Otros anticonvulsivantes.

Código ATC: N03AX14

FARMACOLOGÍA

Se desconoce el mecanismo de acción exacto mediante el cual levetiracetam ejerce su efecto antiepiléptico, pero éste no parece derivar de ninguna interacción con mecanismos conocidos involucrados en la neurotransmisión inhibitoria y excitatoria. Las experiencias in vitro e in vivo sugieren que este fármaco no altera las características celulares básicas y la neurotransmisión normal. El enlazamiento estereoselectivo de levetiracetam fue confinado a las membranas plasmáticas sinápticas en el sistema nervioso central, sin que ocurra enlazamiento en el tejido periférico. Levetiracetam inhibe la descarga epileptiforme sin afectar la excitabilidad neuronal normal, lo cual sugiere que puede prevenir selectivamente la hypersincronización de la descarga epileptiforme y la propagación de la actividad convulsiva.

Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y generalizada primaria. En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme/ respuesta fotoparoxismal), han confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico preclínico.

FARMACOCINÉTICA

Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. Éste se absorbe rápida y casi completamente después de la administración oral. El perfil farmacocinético es lineal e

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOPODEX SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

invariable en el tiempo, presentando poca variabilidad intra- e inter-individual. La magnitud de la biodisponibilidad de levetiracetam no es afectada por los alimentos. Levetiracetam no se une a las proteínas (< 10% unido) y su volumen de distribución es igual al volumen de agua intra y extracelular. El 66% de la dosis es renalmente excretada en forma inalterada. La vía metabólica principal de levetiracetam (24% de la dosis) es una hidrólisis enzimática del grupo acetamida; no es dependiente del citocromo P450 hepático. Los metabolitos no tienen actividad farmacológica conocida y son renalmente excretados. La vida media plasmática de levetiracetam es de aproximadamente 6 a 8 horas. Ésta aumenta en los ancianos (debido principalmente a la disminución del clearance renal) y en sujetos con daño renal.

Absorción y Distribución: La absorción de levetiracetam es rápida, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 1 hora después de la administración oral en sujetos en ayunas. La biodisponibilidad oral de levetiracetam comprimidos es del 100%. Los alimentos no afectan la magnitud de la absorción, pero éstos disminuyen la $C_{máx}$ en un 20% y retardan el $T_{máx}$ en 1,5 horas. El perfil farmacocinético de levetiracetam es lineal en el rango de dosis de 500 - 5000 mg. El estado estacionario es alcanzado después de 2 días de dosificación múltiple dos veces al día. Levetiracetam y su metabolito principal se unen en menos de un 10% a las proteínas plasmáticas, por lo tanto, las interacciones clínicamente significativas con otras drogas, mediante la competencia por los sitios de unión a las proteínas, son poco probables.

Metabolismo: Levetiracetam no es extensamente metabolizado en humanos. La vía metabólica principal es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida, la cual produce el metabolito ácido carboxílico, ucb L057 (24%), cuyo proceso no es dependiente de cualquier isoenzima citocromo P450 hepática. El metabolito principal es farmacológicamente inactivo, según lo evidenciado por los modelos experimentales en animales. Dos metabolitos secundarios fueron identificados como producto de la hidroxilación del anillo 2-oxo-pirrolidina (2% de la dosis) y la apertura del anillo 2-oxo-pirrolidina en la posición 5 (1% de la dosis). No hay interconversión enantiomérica de levetiracetam o de sus metabolitos principales.

Eliminación: La vida media plasmática de levetiracetam en adultos es de 7 ± 1 hora y no es afectada por la administración única o repetida. Levetiracetam es eliminado de la circulación sistémica por excreción renal como droga inalterada, la cual representa el 66% de la dosis administrada. El clearance corporal total es de 0,96 ml/min/kg y el clearance renal es de 0,6 ml/min/kg. El mecanismo de excreción es la filtración glomerular con la subsecuente reabsorción tubular parcial. El metabolito ucb L057 es excretado por filtración glomerular y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOPODEX SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

secreción tubular activa con un clearance renal de 4 mL/min/kg. La eliminación de levetiracetam es correlacionada con el clearance de creatinina. El clearance de levetiracetam se reduce en pacientes con ~~disfunción~~ insuficiencia renal.

Datos *in vitro* sobre las interacciones metabólicas indican que es poco probable que levetiracetam produzca o sea sujeto de interacciones farmacocinéticas. Levetiracetam y su metabolito principal, a concentraciones muy superiores a los niveles de $C_{\max}$ alcanzados dentro del rango de dosis terapéutica, no son ni inhibidores ni sustratos de alta afinidad por las isoformas de citocromo P450 hepático humano, enzimas epóxido hidrolasa o UDP-glucuronidación. Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación *in vitro* del ácido valproico.

Poblaciones especiales:

- **Ancianos:** Se evaluó la farmacocinética de levetiracetam en 16 sujetos ancianos (edad: 61-88 años) con un clearance de creatinina que fluctuaba entre 30 y 74 mL/min. Después de la administración oral de una dosificación 2 veces al día por 10 días, el clearance corporal total disminuyó en un 38% y la vida media fue 2,5 horas más prolongada en los ancianos comparado con los adultos sanos. Es más probable que esto se deba a la disminución de la función renal en estos sujetos.
- **Pacientes pediátricos:** La farmacocinética de levetiracetam fue evaluada en 24 pacientes pediátricos (edad: 6-12 años) después de una dosis única (20 mg/kg). El clearance aparente de levetiracetam fue aproximadamente un 40% más alto que en los adultos. Se realizó un estudio de dosis múltiple en pacientes pediátricos (4-12 años de edad) a dosis de 20 mg/kg/día, 40 mg/kg/día y 60 mg/kg/día. La evaluación del perfil farmacocinético de levetiracetam y su metabolito (ucb L057) en 14 pacientes pediátricos demostró una rápida absorción de levetiracetam a todas las dosis, con un $T_{\max}$ de aproximadamente 1 hora y una $t_{1/2}$ de 5 horas a lo largo de los tres niveles de dosificación. La farmacocinética de levetiracetam en niños fue lineal entre los 20 a 60 mg/kg/día. También se evaluó en estos pacientes la interacción potencial de levetiracetam con otros medicamentos antiepilépticos. El levetiracetam no tuvo un efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas de la carbamazepina, ácido valproico, topiramato o lamotrigina. Sin embargo, el clearance aparente de levetiracetam aumentó aproximadamente en un 22% cuando fue coadministrado con un medicamento antiepiléptico inductor enzimático (por ej., carbamazepina). El análisis farmacocinético de esta población mostró que el peso corporal correlacionaba significativamente con el clearance de levetiracetam en los pacientes pediátricos (el clearance aumentaba con el aumento del peso corporal).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOPODEX SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

- Sexo: C_{máx} y AUC de levetiracetam fueron 20% más altos en mujeres (N=11) comparado con hombres (N=12). Sin embargo, los clearances ajustados según el peso corporal fueron comparables.
- ~~Disfunción~~ Insuficiencia renal: Se estudió la disposición de levetiracetam en sujetos con distintos grados de ~~disfunción~~ insuficiencia renal. El clearance corporal total de levetiracetam es reducido en pacientes con ~~disfunción~~ insuficiencia renal en un 40% en el grupo leve (CL_{cr} = 50-80 mL/min), 50% en el grupo moderado (CL_{cr} = 30-50 mL/min) y 60% en el grupo de ~~disfunción~~ insuficiencia renal severa (CL_{cr} < 30 mL/min). El clearance de levetiracetam se correlaciona con el clearance de creatinina. En pacientes anúricos (enfermedad renal de estado terminal), el clearance corporal total disminuyó en un 70% comparado con los sujetos normales (CL_{cr} > 80 mL/min). Aproximadamente el 50% del pool corporal de levetiracetam es eliminado mediante un procedimiento estándar de hemodiálisis de 4 horas. La dosis de levetiracetam debe ser reducida en pacientes con ~~disfunción~~ insuficiencia renal y se deben administrar dosis suplementarias a los pacientes después de una diálisis.
- ~~Disfunción~~ Insuficiencia hepática: En sujetos con ~~disfunción~~ insuficiencia hepática leve a moderada, el perfil farmacocinético de levetiracetam fue inalterado. En pacientes con ~~disfunción~~ insuficiencia hepática severa, el clearance corporal total fue de un 50% del de sujetos normales, pero el clearance renal disminuido dio cuenta de la mayor parte de esta reducción. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con ~~disfunción~~ insuficiencia hepática.

INDICACIONES

~~Su uso está indicado en los pacientes adultos y en niños a partir de los 4 años de edad con epilepsia, como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis convulsivas de inicio parcial con o sin generalización secundaria.~~

Indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis convulsivas de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en pacientes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Indicado como terapia concomitante en:

- el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños mayores de 4 años con epilepsia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOPODEX SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

- el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años, con epilepsia mioclónica juvenil.
- el tratamiento de las crisis tónico clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años, con epilepsia idiopática generalizada.

POSOLÓGIA

Vía de administración: Oral. Este medicamento se puede administrar con o sin los alimentos.

MONOTERAPIA:

- **Dosis habitual en adultos y adolescentes mayores de 16 años de edad:**

La dosis inicial recomendada es de 250 mg (2,5 mL) dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento.

Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia, la dosis diaria se puede incrementar hasta de 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima corresponde a 3000 mg/día, dividido en dos tomas de 1500 mg cada una.

~~El tratamiento debe ser iniciado con una dosis de 500 mg 2 veces al día como una terapia concomitante. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia, se pueden realizar incrementos de dosis de 1000 mg al día cada 2 semanas hasta una dosis máxima de 3000 mg/día, dividido en dos tomas (1500 mg 2 veces al día).~~

~~Límite de prescripción usual en adultos:~~

~~Hasta 3000 mg al día.~~

TERAPIA CONCOMITANTE:

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

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

Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos o cuatro semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL KOPODEX SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

~~Dosis pediátrica habitual:~~

- **Niños de 4 a 16 11 años de edad y adolescentes de 12 a 17 años de edad con un peso inferior a 50 kg:**

La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg 2 veces al día. ~~En función~~ Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia, se pueden realizar incrementos de dosis de 20 mg/kg/día cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 60 mg/kg/día, dividido en dos tomas (30 mg/kg 2 veces al día). Se debe utilizar la menor dosis que demuestre eficacia.

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

Dosificación recomendada de acuerdo al peso del niño:

Peso	Dosis inicial: 10 mg/kg 2 veces al día	Dosis intermedia 20 mg/kg 2 veces al día	Dosis máxima: 30 mg/kg 2 veces al día
15 kg (1)	150 mg (1,5 mL) 2 veces al día.	300 mg (3 mL) 2 veces al día	450 mg (4,5 mL) 2 veces al día
20 kg (1)	200 mg (2 mL) 2 veces al día	400 mg (4 mL) 2 veces al día	600 mg (6 mL) 2 veces al día
25 kg	250 mg (2,5 mL) 2 veces al día	500 mg (5 mL) 2 veces al día	750 mg (7,5 mL) 2 veces al día
A partir de 50 kg (2)	500 mg (5 mL) 2 veces al día	1000 mg (10 mL) 2 veces al día	1500 mg (15 mL) 2 veces al día

- (1) Niños con un peso de 20 kg o inferior: Se recomienda iniciar el tratamiento con la solución oral de 100 mg/mL de levetiracetam.
- (2) La dosificación para los niños y adolescentes con un peso de 50 kg o superior es la misma que para los adultos.

Los pacientes con un peso corporal superior a 20 kg pueden ser tratados, ya sea con los comprimidos o con la solución oral.

Se debe utilizar la siguiente fórmula para determinar la dosis diaria apropiada de la solución oral de levetiracetam 100 mg/mL en pacientes pediátricos, basándose en una dosis diaria de 20 mg/kg/día, 40 mg/kg/día ó 60 mg/kg/día.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL **KOPODEX SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

$$\text{Dosis diaria total (mL/día)} = \frac{\text{Dosis diaria (mg/kg/día)} \times \text{Peso corporal (kg)}}{100 \text{ mg/mL}}$$

Niños menores de 4 años de edad: No se dispone de datos suficientes para recomendar el uso de levetiracetam en niños menores de 4 años de edad.

Uso en ancianos (a partir de los 65 años): Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes ancianos con la función renal comprometida.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: La dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal. La siguiente tabla indica como debe ajustarse la dosificación en los pacientes adultos con ~~disfunción~~ insuficiencia renal.

Para utilizar esta la tabla de dosificación se necesita una estimación del clearance de creatinina (CLcr) del paciente. El CLcr (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 siguiente fórmula:

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

Entonces se ajusta el CLcr para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

$$\text{CLcr (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (mL/min)}}{\text{ASC del sujeto (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Ajuste de dosis en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	Clearance de Creatinina	Dosis (mg)	Frecuencia
Normal	> 80	500 a 1500	Cada 12 horas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL **KOPODEX SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

Leve	50 a 79 80	500 a 1000	Cada 12 horas
Moderada	30 a 49 50	250 a 750	Cada 12 horas
Grave	< 30	250 a 500	Cada 12 horas

Uso en pacientes con enfermedad renal en estado terminal, quienes se dializan: 500 a 1000 mg cada 24 horas con una dosis suplementaria de 250 a 500 mg después de la diálisis.

Nota: Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

En niños con insuficiencia renal: La dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el clearance de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en 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) utilizando la siguiente fórmula para adolescentes jóvenes y niños (fórmula Schwartz):

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

ks = 0,55 en niños de 4 a 13 años y en adolescentes mujeres.

ks = 0,7 en adolescentes hombres.

Ajuste de dosis en niños y adolescentes con insuficiencia renal que pesan menos de 50 kg:

Grupo	Clearance de Creatinina (mL/min/1,73 m ²)	Dosis en niños a partir de 4 años de edad y adolescentes con menos de 50 kg de peso	Frecuencia
Normal	> 80	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 mL/kg)	Cada 12 horas
Leve	50 a 79	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 mL/kg)	Cada 12 horas
Moderada	30 a 49	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 mL/kg)	Cada 12 horas
Grave	< 30	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 mL/kg)	Cada 12 horas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOPODEX SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis	--	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 mL/kg) (1) (2)	Una vez al día
---	----	--	----------------

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

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

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave el clearance de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Así por lo tanto, se recomienda una reducción del 50% de la dosis de mantención diaria cuando el clearance de creatinina es $< 760 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

Suspensión del tratamiento: Si se debe suspender el tratamiento con levetiracetam, se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de dosis no deben exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas).

CONTRAINDICACIONES

Su uso se encuentra contraindicado en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al levetiracetam, a otros derivados de la pirrolidona o a cualquiera de los componentes de la formulación.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

- De acuerdo con la práctica clínica habitual, si se ha de suprimir la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (reducciones cada 2 a 4 semanas), con el objeto de minimizar el riesgo potencial de aumento de la frecuencia de las crisis epilépticas. No hay datos suficientes sobre la suspensión del medicamento antiepiléptico concomitante y la continuación de la monoterapia con levetiracetam, una vez que se ha alcanzado el control de la crisis con la terapia conjunta.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOPODEX SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

- La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir un ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda evaluar la función renal antes de la selección de la dosis. No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.
- Embarazo: No hay datos concluyentes sobre el uso de levetiracetam en la mujer embarazada. Los estudios en animales han evidenciado que el medicamento produce toxicidad durante el proceso de reproducción. No debería ser utilizado en embarazadas ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. ~~No se conoce el riesgo potencial en humanos, por lo cual este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que sea estrictamente necesario. Por otra parte, se debe considerar que la suspensión de los tratamientos antiepilépticos durante el embarazo puede dar lugar a un deterioro de la enfermedad, perjudicando a la madre y al feto.~~
- Lactancia: Los datos en animales demostraron que levetiracetam se excreta en la leche materna. No se dispone de datos en humanos sobre la presencia de levetiracetam en la leche materna, por lo que no se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento.
- Pacientes pediátricos: La seguridad y eficacia no han sido establecidas en niños menores de 4 años de edad.
- No se han realizado estudios de los efectos de levetiracetam sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual, algunos pacientes pueden experimentar, al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis, somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes tengan precaución al realizar actividades que requieran un estado de alerta mental, como conducir un vehículo u operar maquinarias.
- Levetiracetam puede causar anafilaxia o angioedema después de la primera dosis o en cualquier momento durante el tratamiento. Los signos y síntomas en los casos informados durante la post-comercialización han incluido hipotensión, urticaria, erupción cutánea, dificultad respiratoria e hinchazón de la cara, labios, boca, ojos, lengua, garganta y pies. En algunos casos, las reacciones eran mortales y requerían tratamiento de emergencia. Si un paciente desarrolla signos o síntomas de anafilaxia o angioedema, debe suspenderse el tratamiento y el paciente debe buscar atención médica inmediata.
- Levetiracetam puede causar anormalidades del comportamiento y síntomas psicóticos. Los pacientes tratados con levetiracetam deben ser monitoreados por signos y síntomas psiquiátricos.
Los medicamentos antiepilépticos, incluyendo levetiracetam, aumentan el riesgo de pensamientos e ideas suicidas en pacientes que toman estos medicamentos; los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados de esto y deben ser advertidos de la

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOPODEX SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

necesidad de estar alerta por la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, aparición de pensamientos, comportamientos o ideas suicidas, pensamientos sobre el auto-daño.

Los pacientes tratados con cualquier antiepiléptico, incluyendo levetiracetam, deben ser monitoreados por la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o ideas suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o en el comportamiento.

Se debe aconsejar a los pacientes, familia y a sus cuidadores, que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

- Se han informado reacciones dermatológicas graves, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrosis epidérmica tóxica, tanto en pacientes pediátricos como en pacientes adultos tratados con levetiracetam. El tiempo promedio de inicio es de 14 a 17 días, pero se han informado casos luego de cuatro meses después del inicio del tratamiento. Si los signos o síntomas sugieren síndrome de Stevens-Johnson o necrosis epidérmica tóxica, el uso de este medicamento no debe reanudarse y debe considerarse una terapia alternativa.

INTERACCIONES

- Los datos disponibles indican que levetiracetam no influye en las concentraciones plasmáticas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que, a su vez, estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.
- Consecuentemente con los estudios farmacocinéticos en adultos, no existe evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que han tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam.
- Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes (4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam no alteró las concentraciones plasmáticas al estado de equilibrio de carbamazepina y valproato. Sin embargo, los datos sugieren que los antiepilépticos reductores enzimáticos incrementan el clearance del levetiracetam en un 22%, no obstante, no es necesario el ajuste de dosis.
- Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), agente bloqueador de la secreción tubular renal, inhibe el clearance renal del metabolito principal, sin afectar el clearance de levetiracetam. De todos modos, los niveles de este metabolito se mantienen

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOPODEX SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

bajos. Es de esperar que otros fármacos que se excretan por secreción tubular activa también puedan reducir el clearance renal del metabolito. No se ha estudiado el efecto de levetiracetam sobre probenecid y no se conoce el efecto de levetiracetam sobre otros fármacos activamente secretados (por ej., AINEs, sulfonamidas y ~~metotrexato~~).

- Se ha informado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el clearance de metotrexato, lo que conduce a un aumento de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.
- Dosis diarias de 1000 mg de levetiracetam no afectaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona) no fueron modificados. Dosis diarias de 2000 mg de levetiracetam no afectaron la farmacocinética de la digoxina y warfarina; el tiempo de protrombina no fue modificado. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética de levetiracetam.
- El grado de absorción de levetiracetam no fue alterado por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.
- No se dispone de datos sobre la influencia de los antiácidos sobre la absorción del levetiracetam. Tampoco se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con el alcohol.
- Se han informado casos aislados, que la administración en forma concomitante por vía oral del laxante osmótico macrogol con levetiracetam, produce disminución de la eficacia de levetiracetam. No se debe tomar macrogol por vía oral al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

REACCIONES ADVERSAS

~~Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:~~

- ~~Incidencia menos frecuente: Ataxia (torpeza o tambaleo; problemas con el control o coordinación muscular); diplopía (visión doble); infección (fiebre o escalofríos; tos o ronquera; dolor del costado o de la parte inferior de la espalda; dolor o dificultad para orinar); cambios de ánimo o mentales, incluyendo agitación, amnesia, ansiedad, apatía,~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL KOPODEX SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

~~despersonalización, depresión, inestabilidad emocional, hostilidad y nerviosismo; sinusitis (dolor o sensibilidad alrededor de los ojos o pómulos; fiebre; congestión o aumento de la secreción nasal; dolor de cabeza; tos; sensación de falta de aire o dificultad para respirar; estrechez en el pecho o sibilancia);~~

~~También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:~~

- ~~• Incidencia más frecuente: Astenia (pérdida de la fuerza o energía; dolor o debilidad muscular; sensación de debilidad inusual), mareos, somnolencia que ocurren predominantemente durante las primeras cuatro semanas de tratamiento; dolor de cabeza; dolor; faringitis (tos; sequedad o dolor de garganta; fiebre; ronquera; aumento de la secreción nasal; sensibilidad e hinchazón de las glándulas del cuello; dificultad para tragar; cambios de la voz).~~
- ~~• Incidencia menos frecuente: Anorexia (pérdida del apetito; pérdida de peso); aumento de la tos; parestesia (sensación de ardor, prurito, adormecimiento, hormigueo o punzadas); rinitis (estornudos; congestión nasal; aumento de la secreción nasal); vértigo.~~

Las reacciones adversas informadas más frecuentemente fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo.

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.

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/40	Poco frecuentes ≥1/1000 a <1/100	Raras ≥1/10000, <1/1000
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	-	-	Infección
Alteraciones de la sangre y del sistema linfático	-	-	Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis
Alteraciones del sistema inmunológico	-	-	-	Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis)
Alteraciones del metabolismo y de la nutrición	-	Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOPODEX SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

Alteraciones psiquiátricas	-	Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad	Intento de suicidio, ideas suicidas, alteraciones psicóticas, comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación	Suicidio completado, trastornos de personalidad, pensamiento anormal
Alteraciones del sistema nervioso	Somnolencia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo letargo, temblor	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia, rinitis, alteración de la atención	Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia
Alteraciones oculares	-	-	Diplopía, visión borrosa	-
Alteraciones del oído y del laberinto	-	Vértigo	-	-
Alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas	-	Tos	-	-
Alteraciones gastrointestinales	-	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas	-	Pancreatitis
Alteraciones hepatobiliares	-	-	Pruebas anormales de la función hepática	Falla hepática, hepatitis
Alteraciones renales y urinarios	-	-	-	Lesión renal aguda
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo	-	Rash	Alopecia, eczema, prurito	Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo	-	-	Debilidad muscular, mialgia	Rabdomiólisis y aumento de creatinfosfoquinasa sanguínea*
Alteraciones gástricas y en el lugar de admin.	-	Astenia/fatiga	-	-

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOPODEX SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

Notas: 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.

SOBREDOSIS

La experiencia con la sobredosis de levetiracetam es muy limitada. La dosis más alta ingerida fue de 6000 mg y el único síntoma reportado en los pocos casos conocidos de sobredosis ha sido la somnolencia.

No hay un antídoto específico para la sobredosis de levetiracetam, por lo que el tratamiento de la sobredosis consiste en lo siguiente:

- Para disminuir la absorción: En la sobredosis aguda puede vaciarse el contenido del estómago por lavado gástrico o por inducción de emesis.
- Para mejorar la eliminación: La hemodiálisis estándar debe ser considerada, particularmente en los pacientes seleccionados de acuerdo al estado clínico o daño renal. Aproximadamente el 50% de la dosis es eliminada en 4 horas.
- Monitoreo: Se deben monitorear los signos vitales y el estado clínico.
- Cuidado de soporte general: Tratamiento sintomático del paciente.

PRESENTACIÓN

Envases de xx mL de solución oral.

ALMACENAMIENTO

Almacenar a no más de 30°C ~~en un lugar fresco, al abrigo de la luz~~ y fuera del alcance de los niños.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KOPODEX SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

BIBLIOGRAFIA

- “Drug @ FDA”, FDA Approved Drug Products, U.S. Food and Drug Administration, Protecting and Promoting your health, Label Information, for KEPPRA (levetiracetam) oral solution, Label Revised: 04/2017.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021035s099,021505s0381b1.pdf
- EMA, European Medicines Agency, European public assessment reports - EPAR (Informe europeo público de evaluación), Ficha técnica o resumen de las características del producto y Prospecto: información para el usuario.
Keppra 100 mg/mL solution oral.
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000277/WC500041334.pdf
- Folleto de Información al Profesional aprobado por el ISP para el producto “Keppra solution oral 100 mg/mL”, Reg. ISP N° F-17279/08 con fecha 27 de noviembre del 2012.
http://www.ispch.cl/sites/default/files/kepra_solucion_oral_100mg_ml.pdf
- Folleto de Información al Profesional y al paciente aprobado por el ISP para el producto “Kopodex solución oral 100 mg/mL”, Reg. ISP N° F-21544/14 con fecha 20 de noviembre del 2014.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**