

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KEPPRA **Levetiracetam**

NOMBRE DEL PRODUCTO

KEPPRA Comprimidos Recubiertos 500 mg.

KEPPRA Comprimidos Recubiertos 1000 mg.

KEPPRA solución oral 100 mg/mL.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

KEPPRA comprimidos recubiertos 500 mg

Cada comprimido recubierto contiene 500 mg de levetiracetam.

KEPPRA comprimidos recubiertos 1.000 mg

Cada comprimido recubierto contiene 1.000 mg de levetiracetam.

KEPPRA solución oral 100 mg/mL

Cada mL contiene 100 mg de levetiracetam

EXCIPIENTES COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Croscarmelosa sódica, Macrogol 6000, Dióxido de silicio coloidal anhidro, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, Dióxido de titanio, Macrogol 3350, Talco.

Sólo los comprimidos de **KEPPRA** 500 mg contienen además óxido de hierro amarillo.

EXCIPIENTES SOLUCIÓN ORAL

Agua purificada, maltitol líquido, glicerol 85 %, acesulfame potásico, metilparabeno, propilparabeno, glicirrizato de amonio, citrato de Sodio, ácido cítrico monohidrato, sabor uva.

FORMA FARMACÉUTICA

KEPPRA comprimidos recubiertos 500 mg y 1000 mg

Comprimidos recubiertos.

KEPPRA solución oral 100 mg/mL

Solución clara e incolora.

INFORMACIÓN CLÍNICA

INDICACIONES

KEPPRA está indicado como monoterapia, en el tratamiento de las crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria; en adultos y adolescentes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

KEPPRA 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.

El concentrado de Levetiracetam es una alternativa para pacientes (adultos y niños desde 4 años de edad) cuando la administración oral no es temporalmente factible.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Se puede iniciar la terapia con levetiracetam con administración intravenosa u oral. La conversión desde o hasta la administración intravenosa puede realizarse en forma directa, sin titulación de dosis. La dosis diaria total y frecuencia de administración deberán mantenerse.

Comprimidos recubiertos

Los comprimidos recubiertos deben ser tomados en forma oral, y tragados con una cantidad suficiente de líquido y pueden ser tomados con o sin alimentos. Después de la administración oral, se puede experimentar el sabor amargo de levetiracetam. La dosis recomendada diaria son 2 dosis equitativas repartidas dos veces al día.

Solución Oral

La solución oral puede ser diluida en un vaso de agua y puede ser administrada con o sin alimentos. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente. Después de la administración oral, se puede experimentar el sabor amargo de levetiracetam.

Vía de Administración

Para uso oral

Adultos

- **Monoterapia**

Adultos y adolescentes desde 16 años de edad

La dosis inicial recomendada son 250 mg dos veces al día, la cual debe incrementarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede incrementarse en 250 mg dos veces al día cada dos semanas dependiendo de la respuesta al tratamiento. La dosis máxima corresponde a 1500 mg dos veces al día.

- **Terapia concomitante**

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

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

Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

Niños

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

La formulación en comprimidos no está adaptada para su uso en niños menores de 6 años de edad. La solución oral de Levetiracetam es la formulación preferida para uso en esta población.

Además, las concentraciones disponibles de los comprimidos no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesan menos de 25 kg, para pacientes que no pueden tragar los comprimidos, o para la administración de dosis menores a 500 mg. En todos los casos anteriores deberá utilizarse la solución oral de levetiracetam.

Monoterapia

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

No hay datos disponibles.

Terapia complementaria

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

La solución oral de levetiracetam es la formulación preferida para uso en niños menores de 6 años.

Para niños de 6 años y mayores, levetiracetam solución oral debe usarse para dosis menores a 500 mg, cuando la dosis recomendada no sea múltiplo de 500 mg y no sea lograble mediante la toma de comprimidos de diferente concentración y para pacientes que no son capaces de deglutir comprimidos.

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

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

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

Dosificación recomendada para niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial: 10 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima: 30 mg/kg dos veces al día
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1mL) dos veces al día	300 mg (1mL) dos veces al día
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5mL) dos veces al día	450 mg (4,5mL) dos veces al día
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2mL) dos veces al día	600 mg (6mL) dos veces al día
25 kg	250 mg (2,5mL) dos veces al día	750 (7,5mL) mg dos veces al día
A partir de 50 kg ⁽²⁾	500 mg dos veces al día	1500 mg dos veces al día

(1) Niños con un peso de 20 kg o inferior deberían preferiblemente iniciar el tratamiento con **KEPPRA** 100 mg/mL solución oral.

(2) La dosificación en niños y adolescentes con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Uso en niños de edad inferior a los 4 años

KEPPRA® no está recomendado para uso en niños menores de 4 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Ancianos: Se recomienda ajustar la dosis en pacientes ancianos con función renal comprometida

INSUFICIENCIA RENAL

La dosis diaria debe ser individual dependiendo de la función renal (**véase la Sección de Advertencias y Precauciones**).

Para pacientes adultos, referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis indicada. Para usar esta tabla de dosificación, es necesaria una estimación del clearance de creatinina en mL/min (CLcr). El CLcr en mL/min puede ser estimado a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dL), para adultos y adolescentes que pesan 50 kg o más, a partir de 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:

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

Ajuste de dosis para pacientes adultos y adolescentes que pesan más de 50 kg con función renal alterada

Grupo	Clearance de creatinina (mL/min/1,73 m ²)	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1500 mg dos veces al día
Leve	50- 79	500 a 1000 mg dos veces al día
Moderada	30- 49	250 a 750 mg dos veces al día
Severa	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con Nefropatía terminal sometidos a diálisis ⁽¹⁾	-----	500 a 1.000 mg una vez al día ⁽²⁾

(1) Una dosis de carga de 750 mg es recomendada en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

(2) Seguido de la diálisis, una dosis suplementaria de 250 a 500 mg es recomendada.

Para niños con insuficiencia renal, la dosis de Levetiracetam necesita ser ajustada en base a la función renal, ya que la depuración de levetiracetam está relacionada con la función renal.

Esta recomendación está basada en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

La CLcr en mL/min/1,73 m² puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dL) utilizando la siguiente fórmula para adolescentes jóvenes y niños (fórmula Schwartz):

$$\text{Talla (cm)} \times k_s$$

$$\text{CLcr (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Creatinina Sérica (mg/dL)}}{\text{Creatinina Sérica (mg/dL)}}$$

ks= 0,55 en Niños menores de 4 a 13 años y en adolescentes mujeres; ks= 0,7 en adolescentes hombres.

Ajuste de dosis para pacientes niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg con función renal alterada.

Grupo	Clearance de creatinina (mL/min/1,73 m ²)	Dosis y frecuencia en niños a partir de 4 años de edad ⁽¹⁾ y adolescentes con menos de 50 kg de peso
Normal	>80	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 mL/kg) dos veces al día
Leve	50 – 79	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 mL/Kg) dos veces al día
Moderada	30 – 49	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 mL/Kg) dos veces al día
Severa	<30	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 mL/Kg) dos veces al día
Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis	--	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 mL/Kg) una vez al día ^{(2) (3)}

⁽¹⁾ Se deberá utilizar solución oral de levetiracetam para dosis menores a 500 mg, para dosis que no sean múltiplo de 500 mg cuando la dosis recomendada no sea lograble mediante la toma de comprimidos de diferente concentración y para pacientes que no pueden deglutir comprimidos

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

⁽³⁾ Se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg luego de la diálisis.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática severa, el clearance de creatinina puede subestimar la insuficiencia renal, por lo tanto, una reducción de 50% de la dosis diaria de mantenimiento se recomienda cuando el clearance de creatinina es < 60 mL/min/1,73 m².

CONTRAINDICACIONES

Levetiracetam está contraindicado en:

Hipersensibilidad al Levetiracetam o a otros derivados de los pirrolidonas o a alguno de sus excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Discontinuación

Si levetiracetam es discontinuado se recomienda disminuirlo gradualmente. (Por ejemplo en adultos y adolescentes de 50 Kg de peso o más: reducciones de 500 mg dos veces al día cada

2 a 4 semanas; en los niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: la disminución de la dosis no debe exceder los 10 mg/kg dos veces al día cada 2 semanas).

Insuficiencia renal o hepática

La administración de **KEPPRA** a pacientes con insuficiencia renal pueden requerir ajuste en sus dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, el cálculo de la función renal es recomendado antes de la selección de dosis (*Véase la Sección de Dosis y Administración*).

Lesión renal aguda

El uso de levetiracetam se ha asociado muy raramente con lesión renal aguda, con un tiempo de inicio que oscila de algunos días a varios meses.

Conteo de células sanguíneas

Se han descrito casos raros de disminución del conteo de células sanguíneas (neutropenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) en asociación con la administración de levetiracetam, en general al inicio del tratamiento. Se recomienda el conteo completo de células sanguíneas en pacientes que experimentan debilidad importante, pirexia, infecciones recurrentes o trastornos de la coagulación (véase la sección de Reacciones adversas).

Depresión y/o ideación suicida

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

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

Población pediátrica

La formulación en comprimidos recubiertos no se adapta para uso en niños menores a 6 años. Los datos disponibles en niños no sugieren efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endócrina, pubertad y fertilidad en niños.

INTERACCIONES

Medicamentos Antiepilépticos

Datos de estudios clínicos previos a la comercialización indican que **KEPPRA** no influye en las concentraciones séricas de otros fármacos antiepilépticos como fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona; y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de **KEPPRA**.

Al igual que en los adultos, no hay evidencia de interacciones clínicamente significativas entre productos medicinales en pacientes pediátricos que recibieron hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam.

Un estudio retrospectivo de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (4 a 17 años) confirma que la terapia combinada con levetiracetam administrado por vía

oral no influencia las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato. Sin embargo, los datos sugieren un aumento de un 20% en el clearance de levetiracetam en niños que toman fármacos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. El ajuste de la dosis no es requerida.

Probenecid

Con Probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueador de la secreción tubular renal, se ha demostrado que inhibe el clearance renal del metabolito primario pero no del levetiracetam. Sin embargo, la concentración de este metabolito permanece baja.

Metotrexato

Se ha reportado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye la depuración de metotrexato, resultando en aumento/prolongación de la concentración sanguínea de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Los niveles sanguíneos de metotrexato y levetiracetam deben ser cuidadosamente monitoreados en pacientes tratados concomitantemente con los dos fármacos.

Anticonceptivos orales, digoxina y warfarina

Dosis diarias de 1.000 mg de Levetiracetam no influyen la farmacocinética de anticonceptivos orales, (etinil-estradiol y levonorgestrel); los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona) no fueron modificados. Dosis diarias de 2.000 mg de Levetiracetam no influyen la farmacocinética de la digoxina y la warfarina; el tiempo de protrombina no fue modificado. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no influyen la farmacocinética del levetiracetam.

Laxantes

Se han presentado informes aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam cuando el laxante osmótico macrogol se ha administrado de manera concomitante con levetiracetam oral. Por lo tanto, no se debe tomar macrogol por vía oral durante una hora antes y durante una hora después de tomar levetiracetam.

Alimentos y alcohol

La absorción total del levetiracetam no fue reducida con el consumo de alimentos, pero ésta se hace más lenta.

No hay datos disponibles sobre la interacción del levetiracetam con el alcohol.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Fertilidad

No se detectó un impacto sobre la fertilidad en estudios con animales. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.

Mujeres en edad reproductiva

Se debe brindar recomendación especializada a mujeres en edad reproductiva. El tratamiento con levetiracetam debe revisarse cuando una mujer planea quedar embarazada. Al igual que con todos los medicamentos antiepilépticos, se debe evitar la suspensión repentina del tratamiento con levetiracetam, ya que esto puede provocar ataques epilépticos que podrían tener serias consecuencias para la mujer y el feto. Siempre que sea posible, la monoterapia debe preferirse,

ya que la terapia con múltiples medicamentos antiepilépticos AED podría estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, dependiendo de los antiepilépticos asociados.

Embarazo

Una gran cantidad de datos posteriores a la comercialización en mujeres embarazadas expuestas a la monoterapia con levetiracetam (más de 1800, entre las cuales más de 1500 exposiciones ocurrieron durante el primer trimestre) no sugieren un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas mayores. Solo se dispone de evidencia limitada sobre el neurodesarrollo de los niños expuestos a monoterapia con levetiracetam en el útero. Sin embargo, los estudios epidemiológicos actuales (en alrededor de 100 niños) no sugieren un mayor riesgo de trastornos o retrasos del neurodesarrollo.

Levetiracetam puede usarse durante el embarazo, si después de una evaluación cuidadosa se considera clínicamente necesario. En dicho caso, se recomienda la dosis efectiva más baja.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar las concentraciones de levetiracetam. Se ha observado disminución de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta el 60% de la concentración inicial antes del embarazo).

Debe asegurarse un control clínico adecuado de la mujer embarazada tratada con levetiracetam.

Lactancia

El Levetiracetam es excretado en la leche materna humana. Por lo tanto, el amamantamiento no es recomendable si la madre está recibiendo levetiracetam. Sin embargo, si durante el período de lactancia es necesario el tratamiento con levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniendo en cuenta la importancia de la lactancia natural.

CAPACIDAD DE REALIZAR TAREAS QUE REQUIEREN DE HABILIDADES DE JUICIO, MOTORAS O COGNITIVAS

Levetiracetam tiene influencia menor o moderada en la habilidad para manejar y usar máquinas.

Dada la sensibilidad individual, algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o seguido del aumento de dosis. Por ende, se debe tener precaución en aquellos pacientes que realizan trabajos demandantes, como por ejemplo, personas que manejan vehículos u operan maquinarias. Se recomienda a los individuos tratados no operar con máquinas hasta que se establezca que su habilidad con ellas no se ve afectada.

Reacciones Adversas

Datos de Ensayos Clínicos y Datos Post-Comercialización

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de eventos adversos presentado a continuación está basado en el análisis de estudios clínicos comparativos con placebo acumulados con todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3.416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos son complementados con el uso de levetiracetam en estudios de extensión sin anonimato correspondientes, así como con la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas

fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de seguridad de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad (pacientes adultos y pediátricos) y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas.

Las reacciones adversas al medicamento (ADR por su sigla en inglés) están enlistadas bajo el sistema de clasificación de órganos MedDRA y frecuencia.

Las frecuencias están definidas como:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco común $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy rara $< 1/10.000$

Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones.

Muy común: nasofaringitis.

Rara: infección.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático.

Poco común: trombocitopenia, leucopenia.

Rara: pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmune.

Rara: reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición.

Común: anorexia.

Poco común: peso disminuido, aumento de peso.

Rara: hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos

Común: depresión, hostilidad/agresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad

Poco común: intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinación, reacción de ira, estado confusional, Labilidad afectiva/cambios del estado de ánimo, agitación.

Rara: suicidio consumado, trastorno de la personalidad, pensamiento anormal.

Trastornos del sistema nervioso.

Muy común: somnolencia, cefalea.

Común: convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor.

Poco común: amnesia, alteración de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención.

Rara: coreoatetosis, discinesia, hiperquinesia, alteraciones de la marcha.

Trastornos oculares.

Poco común: diplopía, visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto.

Común: vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

Común: tos.

Trastornos gastrointestinales.

Común: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómito, náusea.

Rara: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares.

Poco común: Prueba anormal de función hepática.

Rara: Insuficiencia hepática, hepatitis.

Trastornos renales y urinarios.

Rara: lesión renal aguda.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Común: erupción.

Poco común: alopecia, eczema, prurito.

Rara: necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo.

Poco común: debilidad muscular, mialgia.

Rara: rabdomiólisis y aumento en sangre de Creatinfosfoquinasa*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

Común: astenia, fatiga.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.

Poco común: lesión.

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

Se han observado raramente casos de encefalopatía después de la administración de levetiracetam. Estos efectos indeseables en general ocurrieron al comienzo del tratamiento (pocos días a algunos meses) y fueron reversibles después de la suspensión del tratamiento.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam es co-administrado con topiramato. En algunos casos de alopecia, se observó la recuperación cuando se discontinuó levetiracetam.

Se identificó supresión de médula ósea en algunos de los casos de pancitopenia.

Población pediátrica

En pacientes con edad de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes habían sido tratados con levetiracetam en estudios comparativos con placebo y sin anonimato. Sesenta de estos pacientes se trataron con levetiracetam en estudios comparativos con placebo.

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

Además, 101 lactantes menores de 12 meses han sido expuestos en un estudio de seguridad post autorización. No se identificaron nuevas preocupaciones acerca de la seguridad por levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de seguridad de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad de los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy comunes, 11,2%), agitación (común, 3,4%), cambios de humor (común, 2,1%), inestabilidad emocional (común, 1,7%), agresividad (común, 8,2%), comportamiento anormal (común, 5,6%) y letargo (común, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global. En lactantes y niños de 1 mes a menos de 4 años de edad, irritabilidad (muy común, 11,7%) y coordinación anormal (común, 3,3%) fueron notificados más frecuentemente que en otros grupos de edad o que en el perfil de seguridad global.

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

SOBREDOSIS

Síntomas y signos

Somnolencia, agitación, agresión, disminución del nivel de conciencia, depresión respiratoria y coma fueron observados con la sobredosis por **KEPPRA**.

Tratamiento

No existe antídoto específico para el Levetiracetam. El tratamiento de la sobredosis será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficiencia de la extracción mediante diálisis es del 60% para el Levetiracetam y de un 74% para el metabolito primario.

Manejo adicional debe estar indicado por la clínica o seguir las recomendaciones del centro nacional de intoxicaciones, donde esté disponible.

Farmacología Clínica

Farmacodinamia

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos,

Código ATC: NO3AX14.

Mecanismo de acción

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

El mecanismo de acción del Levetiracetam aún no se encuentra muy claro. Al parecer su acción *in-vitro* e *in-vivo* no afecta al normal funcionamiento celular ni a la neurotransmisión.

Estudios *in-vitro* muestran que el Levetiracetam afecta el Ca^{2+} a nivel intraneuronal mediante inhibición parcial de los canales de Ca^{2+} de tipo N y mediante una reducción de la liberación de Ca^{2+} del espacio intraneuronal. Además, revierte parcialmente la reducción de las corrientes dependientes de GABA, y la entrada de la glicina inducida por el zinc y los β -carbonilos. Además, un estudio *in-vitro* del Levetiracetam muestra que éste se une a un punto específico del tejido cerebral del roedor. Este sitio específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, la cual se cree que está involucrada en la fusión vesicular y la exocitosis del neurotransmisor. El levetiracetam y sus análogos relacionados muestran un orden en ranking de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de protección contra las crisis de epilepsia. Esto sugiere que la interacción entre el Levetiracetam y la proteína 2A de la vesícula sináptica contribuye al mecanismo de acción antiepiléptico del producto medicinal.

Efectos farmacodinámicos

El Levetiracetam induce protección sobre las crisis convulsivas en un amplio rango de modelos animales en convulsiones generalizadas parciales y primarias sin tener un efecto pro convulsivante. El metabolito primario es inactivo.

En humanos, la actividad en ambas condiciones epilepsia parcial y generalizada (descargas epilépticas/ respuesta fotoparoxismal) han confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico preclínico.

Farmacocinética

Levetiracetam es un compuesto altamente soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra e interindividual. No hay modificación del clearance luego de repetidas administraciones. El perfil farmacocinético independiente del tiempo de levetiracetam

también fue confirmado después de una infusión de 1.500 mg por vía intravenosa durante 4 días con dosificación dos veces al día.

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

Dada su absorción completa y lineal, los niveles plasmáticos se pueden predecir mediante dosis oral expresado en mg/kg de peso corporal. Por lo tanto no hay necesidad de monitorear los niveles plasmáticos del levetiracetam.

Se ha demostrado que existe una correlación significativa entre la concentración en saliva y el nivel plasmático del levetiracetam en adultos y niños (la relación saliva / plasma van de 1 a 1,7 en comprimidos orales y después de 4 horas de la administración de la solución oral).

El perfil farmacocinético ha sido caracterizado después de la administración oral. Una sola dosis de 1.500 mg de levetiracetam diluido en 100 mL de un diluyente compatible e infundido intravenosamente durante 15 minutos es bioequivalente a 1.500 mg de levetiracetam por ingesta oral, tomado como tres tabletas de 500 mg.

Se evaluó la administración intravenosa de dosis hasta de 4000 mg diluidos en 100 mL de cloruro de sodio al 0,9 % infundido durante 15 minutos y en dosis hasta de 2500 mg diluidos en 100 mL de cloruro de sodio al 0,9 % infundido durante 5 minutos. La farmacocinética y perfiles de seguridad no identificaron alguna inquietud de seguridad.

Absorción

El Levetiracetam es absorbido rápidamente luego de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta de la forma oral es cercana al 100%.

La concentración máxima a nivel plasmática ($C_{\text{máx}}$) se alcanzan 1,3 horas luego de su administración. La concentración al estado estacionario se alcanza 2 días después de su administración dos veces al día.

El peak de concentración ($C_{\text{máx}}$) es de 31 a 43 $\mu\text{g/mL}$ seguido de una dosis única de 1.000 mg, ó 1.000 mg repetido dos veces al día.

La absorción es dosis independiente y no se ve afectada por los alimentos.

Distribución

No hay estudios de distribución en tejidos humanos.

Ni levetiracetam ni su metabolito primario se unen significativamente a las proteínas del plasma (<10%).

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

La concentración máxima en plasma (C_{max}) observada en 17 sujetos después de una sola dosis intravenosa de 1500 mg infundida durante 15 minutos fue de $51 \pm 19 \mu\text{g/mL}$ (media aritmética $\pm$ desviación estándar).

Metabolismo

Levetiracetam no es metabolizado extensamente en humanos. La vía metabólica (24% de la dosis) es mediante la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La producción del metabolito primario, ucb L057, no tiene soporte en el sistema citocromo P₄₅₀ presente en el hígado. La

hidrólisis del grupo acetamida es medible en varios tejidos del cuerpo incluido las células sanguíneas. El metabolito ucb LO57 es farmacológicamente inactivo.

Otros dos metabolitos menores también fueron identificados. Uno se obtuvo por hidroxilación del anillo de pirrolidona (1,6% de la dosis), y el otro mediante la apertura del anillo de pirrolidona (0,9% de la dosis).

Otros componentes sin identificar corresponden solo al 0,6% de la dosis.

No se observó ínter conversión de ningún enantiómero del levetiracetam o su metabolito primario en la experiencia *in-vivo*.

Los estudios *in vitro* han demostrado que levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las isoformas principales del citocromo P450 hepático humano (CYP3A4, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP1A2), la enzima glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) ni la actividad de la epóxido hidrolasa.

Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación *in vitro* del ácido valproico.

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

Eliminación

La vida media del fármaco en adultos fue de 7 ± 1 hora, la que no varía con la dosis, ruta de administración o administración repetitiva. El promedio total del clearance corporal es de 0,96 mL/min./kg.

La mayor vía de excreción es la urinaria, alcanzando una media del 95% de la dosis (aproximadamente un 93% de la dosis se excreta dentro de las primeras 48 horas). La excreción vía fecal es aproximadamente un 0,3% de la dosis.

La excreción urinaria acumulativa del Levetiracetam ocurre en un 66% y de su metabolito primario en un 24% de la dosis, durante las primeras 48 horas.

El clearance renal del levetiracetam y del ucb LO57 es de 0,6 y de 4,2 mL/min/kg respectivamente, indicando que el levetiracetam es excretado mediante filtración glomerular con la subsecuente reabsorción tubular y el metabolito primario también es excretado por secreción activa tubular junto con filtración glomerular.

La eliminación del levetiracetam se correlaciona con el clearance de creatinina.

Poblaciones especiales de pacientes

Niños (4 a 12 años)

Siguiendo la administración de una dosis oral (20 mg/kg) en niños epilépticos (6 a 12 años), la vida media del Levetiracetam fue de 6 horas. El ajuste del peso corporal del clearance fue aproximadamente de un 30% más en niños que en adultos.

Siguiendo repetidas dosis orales (20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (4 a 12 años), el Levetiracetam es absorbido rápidamente. El peak de la concentración en el plasma se observó de 0,5 a 1 hora después de la dosis. Se observaron aumentos lineales y dependientes de la dosis para el peak de concentración plasmática y el área bajo la curva. La vida media de eliminación es de aproximadamente 5 horas. El clearance corporal aparente fue de 1,1 mL/min/kg.

Ancianos

En los ancianos, la vida media aumenta en cerca del 40% (10 a 11 horas). Esto se relaciona con la disminución de la función renal en esta población.

Insuficiencia renal

El clearance renal aparente corporal de ambos, el levetiracetam y su metabolito primario se correlaciona con el clearance de creatinina. Por esto, se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de levetiracetam, basado en el clearance de creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa.

En la fase terminal de falla renal, en sujetos anúricos, la vida media del fármaco fue aproximadamente de 25 a 3,1 horas en periodos interdiálisis e intradiálisis, respectivamente.

La fracción que se removió del Levetiracetam durante una sesión de diálisis de 4 horas fue de 51%.

Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada, no hubo una modificación relevante del clearance de Levetiracetam. En la mayoría de los sujetos con insuficiencia hepática severa, el clearance de Levetiracetam se redujo en más de un 50% debido a la insuficiencia renal concomitante.

Estudios Clínicos

No relevantes para este producto.

INFORMACIÓN NO CLÍNICA

Los datos no clínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos según estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad o potencial carcinogénico. Efectos adversos no observados en los estudios clínicos pero sí vistos en la rata y en menor medida en ratones a nivel de exposición similares a los niveles de exposición humanos, y con posible repercusión en el uso clínico, fueron modificaciones hepáticas, que indican una respuesta adaptativa como por ejemplo un aumento de peso, la hipertrofia centrolobular, infiltración grasa y aumento de las enzimas hepáticas en el plasma.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad masculina o femenina o el rendimiento reproductivo en ratas a dosis de hasta 1800 mg/kg/día (x 6 la MRHD en base a mg/m² o exposición) en los padres y la generación F1.

Se realizaron dos estudios de desarrollo embriofetal (EFD) en ratas con dosis de 400, 1.200 y 3.600 mg/kg/día. Con 3.600 mg/kg/día, en sólo uno de los 2 estudios de EFD, se observó una

ligera disminución en el peso fetal asociada con un incremento marginal en las variaciones esqueléticas/anomalías menores. No se observó efecto alguno en la mortalidad embrionaria, ni aumento en la incidencia de malformaciones. El NOAEL (Nivel en el que No se Observan Efectos Adversos) fue de 3600 mg/kg/día en ratas preñadas (x 12 la MRHD en mg/m²) y de 1.200 mg/kg/día en fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embrio-fetal en conejos, con dosis de 200, 600, 800, 1200 y 1.800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1800 mg/kg/día indujo una toxicidad materna marcada y una disminución del peso fetal asociada con un aumento en la incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares/esqueléticas. El NOAEL fue <200 mg/kg/día en madres y de 200 mg/kg/día en fetos (igual a la MRHD en mg/m²).

Un estudio de desarrollo perinatal y postnatal fue realizado en ratas, con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1.800 mg/kg/día. El NOAEL fue ≥ 1.800 mg/kg/día en hembras F0, y para supervivencia, crecimiento y desarrollo de las crías F1 hasta el destete (x 6 la MRHD en mg/m²).

En animales neonatos y juveniles de ratas y perros se demostró que no hubo efectos adversos en ninguna de las etapas del desarrollo o maduración con dosis de hasta 1800 mg/kg/día (x 6 – 17 la MRHD en mg/m²).

Evaluación de riesgo ambiental (ERA)

El uso de levetiracetam de acuerdo con la información del producto no es probable que resulte en un impacto ambiental inaceptable (véase la Sección de Incompatibilidades y Uso y Manejo).

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Fecha de Expiración

Producto terminado cerrado: de acuerdo a lo indicado en el envase

Solución Oral:

Después de abierto el envase: 2 meses almacenado a no más de 25°C.

Almacenamiento

Consérvese a no más de 30° C.

Naturaleza y Contenido del Envase

Solución Oral:

Estuche de cartulina impresa que contiene frasco de vidrio ámbar con tapa a prueba de niños de polipropileno, jeringa para dosificación oral y folleto de información al paciente.

Comprimidos:

Estuche de cartulina impresa que contiene Blister de PVC/Aluminio impreso folleto de información al paciente.

Versión Número: NCDS 09