

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

*Levetiracetam*

**NOMBRE DEL PRODUCTO**

Keppra Comprimidos Recubiertos 500 mg.  
Keppra Comprimidos Recubiertos 1000 mg.

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

***Keppra comprimidos recubiertos 500 mg***

Cada comprimido recubierto contiene 500 mg de levetiracetam.

***Keppra comprimidos recubiertos 1000 mg***

Cada comprimido recubierto contiene 1000 mg de levetiracetam.

**EXCIPIENTES**

Comprimidos recubiertos.

Keppra 500 mg: Amarillos, oblongos, con el código "ucb" y "500" en uno de sus lados.

Keppra 1000 mg: Blancos, oblongos, con el código "ucb" y "1000" en uno de sus lados.

**Lista de excipientes**

~~Croscarmelosa sódica, macrogel 6000, dióxido de silicio coloidal anhidro (Aerosol 200), octoate de magnesio, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, macrogel 3350 y talco.~~ **Según última aprobada en el registro sanitario.**

Sólo los comprimidos de Keppra 500 mg contienen además ~~óxido de hierro amarillo.~~ **Según última aprobada en el registro sanitario.**

**FORMA FARMACÉUTICA**

***Keppra comprimidos recubiertos 500 mg***

Comprimidos de color amarillo, recubiertos, oblongos y grabados con el código ucb y 500 en un lado.

***Keppra comprimidos recubiertos 1000 mg***

Comprimidos de color blanco, recubiertos, oblongos y grabados con el código ucb y 1000 en un lado.

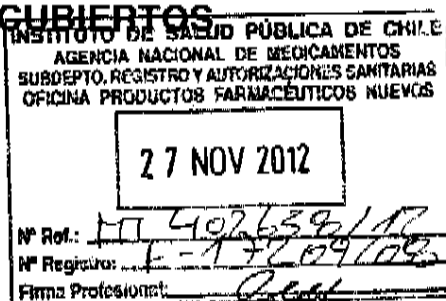
**INDICACIONES TERAPÉUTICAS-INFORMACIÓN CLÍNICA**

**INDICACIONES**

Versión 03

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

Página 1 de 27



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

**Keppra** está indicado como monoterapia, en el tratamiento de las crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria; en pacientes 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 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.

**POSOLÓGIA Y MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN-DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

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. La dosis recomendada diaria son 2 dosis equitativas repartidas dos veces al día.

**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**

**Use en 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, 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 a cuatro semanas.

**Niños**

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

La seguridad y eficacia del concentrado de levetiracetam para solución para infusión en lactantes y niños menores de 4 años de edad han no han sido establecidas.

**Monoterapia**

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

No hay datos disponibles.

**Anoianos (65 años o más)**

~~El ajuste de la dosis es recomendada en pacientes ancianos con insuficiencia renal (ver "pacientes con insuficiencia renal" abajo).~~

**Terapia complementaria Use 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****Keppra solución oral es la formulación más adecuada para su administración en niños menores de 6 años.**

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.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

**Dosificación recomendada para niños y adolescentes:**

<b>Peso</b>	<b>Dosis inicial: 10 mg/kg dos veces al día</b>	<b>Dosis máxima: 30 mg/kg dos veces al día</b>
<b>15 kg<sup>(1)</sup></b>	150 mg dos veces al día	450 mg dos veces al día
<b>20 kg<sup>(1)</sup></b>	200 mg dos veces al día	600 mg dos veces al día
<b>25 kg</b>	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
<b>A partir de 50 kg<sup>(2)</sup></b>	500 mg dos veces al día	1500 mg dos veces al día

(1) Niños con un peso de 20 25 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

**Pacientes con-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:

$$\text{CLcr (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Cl cr (mL/min)}}{\text{ASC del sujeto (m}^2\text{)}} \quad (\times 0,85 \text{ para mujeres}) \times 1,73$$

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

~~Para adolescentes y niños se utiliza la siguiente fórmula (fórmula de Schwartz):~~

$$\frac{\text{Cl-cr (mL/min)} \times K_s}{\text{Creatinina sérica (mg/dL)}}$$

~~Ks=0,55 en niños o menores de 13 años y mujeres adolescentes; Ks=0,7 en hombres adolescentes.~~

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

Grupo	Clearance de creatinina (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	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
<del>Insuficiencia Renal Terminal, en</del> <b>Pacientes con Nefropatía terminal sometidos a diálisis <sup>(1)</sup></b>	-----	500 a 1000 mg una vez al día <sup>(2)</sup>

(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 m<sup>2</sup> puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dL) utilizando la siguiente fórmula para adolescentes jóvenes y niños (fórmula Schwartz):

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

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

~~ks= 0,45 en lactantes a término de hasta 1 año de edad;~~ 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 ~~lactantes,~~ niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg con función renal alterada.**

Grupo	Clearance de creatinina (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia en niños a partir de 4 años de edad 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
<b>Insuficiencia renal terminal, en Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis</b>	--	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 mL/Kg) una vez al día <sup>(1)(2)</sup>

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

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

**Pacientes con 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 <70 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

**CONTRAINDICACIONES**

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

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU USO****Discontinuación de terapia**

~~Según los estudios~~ De acuerdo con la práctica clínica, si **KEPPRA**<sup>®</sup>-levetiracetam es discontinuado se recomienda ~~disminución gradual de ésta~~ 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** ***Insuficiencia renal o hepática***

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

**Suicidio** ***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 metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

La seguridad y eficacia de levetiracetam no ha sido rigurosamente evaluado en infantes con epilepsia menores de 1 año. Solo 35 infantes menores de 1 año con crisis de inicio parcial han sido expuestos en estudios clínicos de los cuales 13 tenían menos de 6 meses.

**~~INTERACCIÓN CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN~~**  
**INTERACCIONES**

**Medicamentos Antiepilépticos**

Datos pre-marketing de estudios clínicos 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, ~~topiramato o lamotrigina~~. Sin embargo, los datos sugieren un aumento de un ~~22%~~ 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. Es esperable que otros productos medicinales que son excretados por secreción activa tubular también pudieran disminuir el clearance renal del metabolito. El efecto del levetiracetam sobre el probenecid no ha sido estudiado y el efecto del levetiracetam en otros productos secretados activamente como por ejemplo AINES, sulfonamidas y metotrexato, son desconocidos.

**Anticonceptivos orales, digoxina y warfarina y otras interacciones farmacocinéticas**

Dosis diarias de 1000 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 2000 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.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

**Antiácidos**

No hay datos sobre la influencia que ejercen los antiácidos sobre la absorción del 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.**

**Embarazo**

**Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad reproductiva que puedan tener hijos que no utilicen anticonceptivos a menos que sea claramente necesario.**

No hay datos suficientes sobre el uso de ~~KEPPRA~~levetiracetam en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial en humanos es desconocido.

~~Keppra no debería ser usado durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.~~

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, 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.

La discontinuación del tratamiento antiepiléptico puede resultar en ~~una~~ una exacerbación de la enfermedad lo que puede resultar perjudicial para la madre y el feto.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

**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 teniéndose en cuenta la importancia de la lactancia natural.

**~~EFFECTOS EN LA HABILIDAD PARA MANEJAR Y USAR MÁQUINAS~~  
CAPACIDAD DE REALIZAR TAREAS QUE REQUIEREN DE HABILIDADES DE  
JUICIO, MOTORAS O COGNITIVAS**

No se han efectuado estudios sobre los efectos 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.

**~~EFFECTOS INDESEABLES~~**

*Estudios-clínicos*

**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 3416 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

~~Levetiracetam se ha administrado a más de 3.000 sujetos y pacientes. Mil veintitrés (1.023) pacientes con epilepsia han participado en estudios clínicos controlados. Los datos de seguridad obtenidos en estos estudios clínicos, realizados con la formulación oral de Keppra, en pacientes adultos con crisis parciales, mostraron que el 46,6% de los pacientes tratados con Keppra y el 42,2% del grupo tratado con placebo experimentaron reacciones adversas.~~

~~El 2,4% de los pacientes tratados con Keppra y el 2% de los pacientes tratados con placebo experimentaron reacciones adversas serias.~~

~~Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron: somnolencia, atonía y mareos. En el análisis de los datos de seguridad no se observó una clara relación dosis respuesta, a la, pero la incidencia y la severidad de las reacciones adversas a nivel del sistema nervioso central, decrecen con el tiempo.~~

~~En los sujetos tratados con monoterapia un 49,8% experimentaron al menos una reacción adversa relacionada con el fármaco. Las reacciones adversas presentadas de forma más frecuente son fatiga y somnolencia.~~

~~Un estudio realizado en niños de 4 a 16 años con crisis de inicio parcial mostró que un 55,4% de los pacientes en el grupo de Keppra, y un 40,2% de los pacientes tratados con placebo presentaron reacciones adversas.~~

~~No se presentaron reacciones adversas serias (0% de los pacientes) en el grupo de Keppra y un 1% de los pacientes en el grupo con placebo.~~

~~En la población pediátrica las reacciones adversas más frecuentes fueron: somnolencia, hostilidad, nerviosismo, labilidad emocional, agitación, anorexia, atonía y cefalea.~~

~~Este estudio mostró que los resultados de seguridad del levetiracetam fueron consistentes en niños y adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y del comportamiento, las cuales fueron más comunes en niños que en adultos (38,6% versus 18,6%). Sin embargo, el riesgo relativo fue similar en adultos y en niños.~~

~~Un estudio pediátrico de seguridad, doble ciego, controlado con placebo, con un diseño de no inferioridad, ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con convulsiones de inicio parcial. Se concluyó que levetiracetam no fue diferente (inferior) al placebo, en relación con el cambio desde la basal en las puntuaciones de las Escalas de Leiter-R para el compuesto de la Memoria y Atención y la Memoria Retentiva, en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función del comportamiento y emocional, indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

~~levetiracetam, evaluados de manera estandarizada y sistemática a través de un instrumento validado (CBCL – Cuestionario de Comportamiento en Niños de Achenbach). Sin embargo, los sujetos que tomaron levetiracetam en el estudio de seguimiento a largo plazo de etiqueta abierta; no experimentaron, en promedio, un empeoramiento en sus funciones del comportamiento y emocional; en particular, las mediciones de comportamiento agresivo no fueron peores que en la medición basal.~~

~~Un estudio realizado en adultos y adolescentes con crisis mioclónicas (12 a 65 años) mostró que el 33,3% de los pacientes en el grupo de Keppra y el 30,0% del grupo tratado con placebo experimentó efectos indeseables asociados al tratamiento. Las reacciones adversas más comunes fueron cefalea y somnolencia. La incidencia de reacciones adversas en pacientes con crisis mioclónicas fueron más bajas que en pacientes adultos con crisis parciales (33,3% versus 46,4%).~~

~~Un ensayo realizado en adultos y niños (de 4 a 65 años) con epilepsia generalizada idiopática con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias mostró que, el 30,2% de los pacientes en el grupo tratado con Keppra y el 29,8% de los pacientes en el grupo tratado con placebo experimentaron reacciones adversas, que se consideraron relacionados con el tratamiento. La reacción adversa más frecuente fue fatiga.~~

~~Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos (adultos y niños) o por experiencia post-marketing están listadas a continuación en la tabla por sistema, órgano, clase y frecuencia. Para estudios clínicos, la frecuencia está definida a continuación: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco común ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); muy raro ( $< 1/10.000$  incluyendo estudios aislados. Datos de la experiencia post-marketing son insuficientes para respaldar la incidencia en la población a tratar.~~

~~**Trastornos generales,**~~

~~Muy común: astenia/ fatiga.~~

~~**Trastornos del sistema nervioso**~~

~~Muy común: somnolencia,~~

~~Común: amnesia, ataxia, convulsiones, mareos, cefalea, hipercinesia, temblor, trastornos del equilibrio, alteración en la atención, alteraciones de la memoria.~~

~~Experiencia post-marketing: parestesia.~~

~~**Trastornos psiquiátricos**~~

~~Común: agitación, depresión, labilidad emocional/cambios de humor, hostilidad/agresividad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad, trastornos de personalidad, pensamiento anormal.~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

~~Experiencia post-marketing: comportamiento anormal, ira, ansiedad, confusión, alucinaciones, alteraciones psicóticas, intento de suicidio o ideación suicida.~~

~~**Común:** depresión, hostilidad/agresión, ansiedad<sup>(1)</sup>, insomnio, nerviosismo/irritabilidad~~

~~**Poco común:** intento de suicidio<sup>(1)</sup>, ideación suicida<sup>(1)</sup>, trastorno psicótico<sup>(1)</sup>, comportamiento anormal<sup>(1)</sup>, alucinación<sup>(1)</sup> reacción de ira<sup>(1)</sup>, estado confusional<sup>(1)</sup>, Labilidad afectiva / cambios del estado de ánimo, agitación~~

~~**Rara:** suicidio consumado<sup>(1)</sup>, trastorno de la personalidad, pensamiento anormal~~

~~**Alteraciones gastrointestinales**~~

~~Común: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos.~~

~~Experiencia post-marketing: pancreatitis.~~

~~**Trastornos hepatobiliares**~~

~~Experiencia post-marketing: hepatitis, falla hepática, pruebas anormales de la función hepática.~~

~~**Trastornos metabólicos y nutricionales**~~

~~Común: anorexia, aumento de peso.~~

~~El riesgo de la anorexia es mayor cuando el topiramato es coadministrado con Levetiracetam.~~

~~Experiencia post-marketing: pérdida de peso.~~

~~**Trastornos del oído y el laberinto:**~~

~~Común: vértigo.~~

~~**Trastornos oculares**~~

~~Común: diplopía, visión borrosa.~~

~~**Trastornos del tejido conectivo y músculo-esquelético**~~

~~Común: mialgia.~~

~~**Lesiones, Intoxicaciones y Complicaciones en procedimientos.**~~

~~Común: lesión accidental.~~

~~**Infección e infestación:**~~

~~Común: infección y nasofaringitis.~~

~~**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales**~~

~~Común: tos incrementada.~~

Ref.: MT402658/12

Reg.ISP N°:F-17209/08

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

***Trastornos de la piel y tejido subcutáneo***

~~Común: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Steven-Johnson, eritema multiforme y alopecia~~

~~Experiencia post-marketing: alopecia, en algunos casos, la recuperación se observó cuando Keppra fue discontinuada.~~

***Trastornos hematológicos y del sistema linfático***

~~Común: Trombocitopenia.~~

~~Experiencia post-marketing: Leucopenia, neutropenia, pancitopenia (con supresión medular en algunos casos).~~

**Las reacciones adversas están ordenadas bajo los encabezados de frecuencia usando la siguiente convención:**

**Muy común  $\geq 1/10$**

**Común  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$**

**Poco común  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$**

**Rara  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$**

**Muy rara  $< 1/10000$**

**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<sup>(1)</sup>, leucopenia

***Rara:*** pancitopenia<sup>(1,2)</sup>, neutropenia<sup>(1)</sup>

***Trastornos del metabolismo y de la nutrición***

***Común:*** anorexia

***Poco común:*** peso disminuido<sup>(1)</sup>, aumento de peso

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

*Trastornos psiquiátricos*

*Común:* depresión, hostilidad/agresión, ansiedad<sup>(1)</sup>, insomnio, nerviosismo/irritabilidad

*Poco común:* intento de suicidio<sup>(1)</sup>, ideación suicida<sup>(1)</sup>, trastorno psicótico<sup>(1)</sup>, comportamiento anormal<sup>(1)</sup>, alucinación<sup>(1)</sup> reacción de ira<sup>(1)</sup>, estado confusional<sup>(1)</sup>, Labilidad afectiva/cambios del estado de ánimo, agitación

*Rara:* suicidio consumado<sup>(1)</sup>, 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<sup>(1)</sup>, alteración de la atención

*Rara:* coreoatetosis<sup>(1)</sup>, discinesia<sup>(1)</sup>, hiperquinesia

*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<sup>(1)</sup>

*Trastornos hepatobiliares*

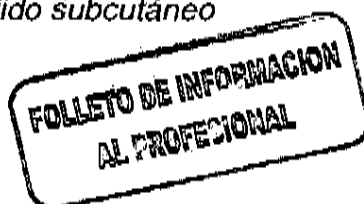
*Poco común:* Prueba anormal de función hepática<sup>(1)</sup>

*Rara:* Insuficiencia hepática<sup>(1)</sup>, hepatitis<sup>(1)</sup>

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

*Común:* erupción

Versión 03



Ref.: MT402658/12

Reg.ISP N°:F-17209/08

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

*Poco común:* alopecia<sup>(1)</sup>, eczema, prurito.

*Rara:* necrosis epidérmica tóxica<sup>(1)</sup>, Síndrome de Stevens-Johnson<sup>(1)</sup>, eritema multiforme<sup>(1)</sup>

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

*Poco común:* debilidad muscular, mialgia

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

*Común:* astenia, fatiga

*Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos*

*Poco común:* lesión

(1) Reacciones adversas adicionadas durante la experiencia post-comercialización.

(2) Supresión de médula ósea identificada en algunos de los casos.

*Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos*

*Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

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

**Población pediátrica**

~~En pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 100 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos de extensión abierta y controlados con placebo. Sesenta (60) de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En pacientes de 4- 16 años de edad, un total de 645 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo y de extensión abierta. 233 de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En ambos rangos de edad pediátricos, estos datos~~



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg

se complementan con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam. 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**.

#### Manejo de la sobredosis-Tratamiento

Luego de una sobredosis aguda, el estómago debe ser vaciado mediante un lavado gástrico o por la inducción del vómito. 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.

Ref.: MT402658/12

Reg.ISP N°:F-17209/08

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Propiedades farmacodinámicas**

**Farmacología Clínica**

**Farmacodinamia**

**Grupo farmacoterapéutico:** antiepilépticos, code ATC: NO3AX14.

~~La sustancia activa, llamada Levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de  $\alpha$ -etyl-1-2-oxo-1-acetamida de pirrolidona), no relacionado químicamente con sustancias antiepilépticas existentes.~~

**Mecanismo de acción**

El principio activo, levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de  $\alpha$ -etyl-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 pero al parecer su mecanismo de acción es distinto a los otros medicamentos antiepilépticos. 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 las corrientes 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  $\beta$ -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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

**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.

**Experiencia clínica**

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

~~En adultos, la eficacia de levetiracetam ha sido demostrada en tres ensayos de doble ciego, controlados con placebo a dosis de 1000 mg, 2000 mg ó 3000 mg/día, administradas en dos dosis separadas, con una duración de tratamiento de hasta 18 semanas. En un análisis agrupado, el porcentaje de pacientes que alcanzó una reducción de al menos el 50%, desde inicio, en la frecuencia de crisis de inicio parcial por semana, a dosis estable (12/14 semanas), fue del 27,7%, 31,6% y 41,3% para los pacientes con tratamiento con 1000, 2000 ó 3000 mg de levetiracetam respectivamente y del 12,6%, para los pacientes tratados con placebo.~~

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

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

**~~Monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 16 años con epilepsia de nuevo diagnóstico.~~**

~~La eficacia de levetiracetam en monoterapia se demostró en un ensayo doble ciego, de grupos paralelos, de no inferioridad frente a carbamazepina de liberación controlada en 676 pacientes a partir de los 16 años con epilepsia de nuevo o reciente diagnóstico.~~

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg

~~Los pacientes tenían que presentar crisis parciales no provocadas o únicamente crisis tónico-clónicas generalizadas. Los pacientes fueron aleatorizados a carbamazepina de liberación controlada de 400 – 1200 mg/día o a levetiracetam de 1000 – 3000 mg/día, y la duración del tratamiento fue de hasta 121 semanas en función de la respuesta.~~

~~El 73,0% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 72,8% de los pacientes tratados con carbamazepina de liberación controlada alcanzaron un periodo de 6 meses libres de crisis; la diferencia absoluta ajustada entre los tratamientos fue de 0,2% (95% IC: -7,8; 8,2). Más de la mitad de los pacientes permanecieron libres de crisis durante 12 meses (56,6% y 58,5% de los sujetos con levetiracetam y con carbamazepina de liberación controlada respectivamente).~~

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

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

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

~~En este estudio, la dosis de levetiracetam fue de 3000 mg/día repartida en dos dosis. El 58,3% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 23,3% de los pacientes tratados con placebo, tuvieron una reducción de al menos el 50% de días con crisis mioclónicas por semana. Con un tratamiento continuado a largo plazo, el 28,6% de los pacientes estuvieron libres de crisis mioclónicas durante al menos 6 meses y el 21,0% estuvieron libres de crisis mioclónicas durante al menos 1 año.~~

### ~~Terapia concomitante en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años, con epilepsia generalizada idiopática.~~

~~La eficacia de levetiracetam se demostró en un ensayo doble ciego de 24 semanas, controlado con placebo en el que se incluyeron adultos, adolescentes y un número limitado de niños con Epilepsia Generalizada Idiopática con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en diferentes síndromes (epilepsia mioclónica juvenil, ausencia juvenil, ausencia infantil, o epilepsia con crisis de Gran Mal al despertar). En este estudio, la dosis de levetiracetam fue de 3000 mg/día para adultos y adolescentes o de 60mg/kg/día para niños, administrados en dos dosis separadas.~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

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

**Propiedades farmacocinéticas-Farmacocinética**

Levetiracetam es un compuesto altamente soluble y permeable. ~~Su comportamiento~~ 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 1500 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 1500 mg de levetiracetam diluido en 100 ml de un diluyente compatible e infundido intravenosamente durante 15 minutos es bioequivalente a 1500 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

**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 observó un comportamiento lineal de la droga.~~ 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 ~~de moderada a severa 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 a 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.

~~No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de 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~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

~~de mantenimiento se recomienda cuando el clearance de creatinina es  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.~~

### Estudios Clínicos

No relevantes para este producto.

## INFORMACIÓN NO CLÍNICA

### Datos para seguridad preclínica

Los datos ~~preclínicos~~ ~~o~~ 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.

#### Carcinogénesis

~~Se administró levetiracetam en la dieta 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 (MRHD por sus siglas en inglés) de 3000 mg con base en mg/m<sup>2</sup> y también ofrese una exposición sistémica (AUC) aproximadamente 6 veces la alcanzada en humanos que recibieron la MRHD. No hubo evidencia de carcinogenicidad. Se han realizado dos estudios en ratones. En un estudio los ratones recibieron levetiracetam en la dieta por 80 semanas a dosis de 60, 240 y 960 mg/kg/día (la dosis alta es equivalente a 2 veces la MRHD basada en mg/m<sup>2</sup> o exposición). En un segundo estudio, los ratones recibieron levetiracetam por sonda oral por 2 años a niveles toxicológicos de 1000, 2000 y 4000 mg/kg/día. Debido a la baja supervivencia con la dosis mayor de 4000 mg/kg/día de este estudio, se redujo la dosis más alta a 3000 mg/kg/día (equivalente a 12 veces la MRHD). Ningún estudio mostró evidencia de carcinogenicidad.~~

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/m<sup>2</sup> o exposición) en los padres y la generación F1.

Se realizaron dos estudios de desarrollo embrionofetal (EFD) en ratas con dosis de 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. Con 3600 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

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/m<sup>2</sup>) y de 1200 mg/kg/día en fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embrio-fetal en conejos, con dosis de 200, 600, 800, 1200 y 1800 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/m<sup>2</sup>).

Un estudio de desarrollo perinatal y postnatal fue realizado en ratas, con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1800 mg/kg/día. El NOAEL fue ≥ 1800 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/m<sup>2</sup>).

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

**~~PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS~~**

**~~FORMA FARMACÉUTICA~~**

~~Comprimidos recubiertos.~~

~~Keppra 500 mg: Amarillos, oblongos, con el código "ucb" y "500" en uno de sus lados.~~

~~Keppra 1000 mg: Blancos, oblongos, con el código "ucb" y "1000" en uno de sus lados.~~

**~~Lista de excipientes~~**

~~Croscarmelosa sódica, macrogel 6000, dióxido de silicio coloidal anhidro (Aerosol 200), estearato de magnesio, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio, macrogel 3350 y talco.~~

~~Sólo los comprimidos de Keppra 500 mg contienen además óxido de hierro amarillo.~~

**~~Incompatibilidades~~**

~~No aplicable~~

**~~Expiración~~**

~~Según lo autorizado en el registro sanitario.~~

**~~Precauciones especiales de almacenamiento~~**

~~Almacenar a no más de 25°C~~



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
KEPPRA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

**~~Naturaleza del contenido~~**

~~Keppra de 500 mg: Envases de cartulina conteniendo 30 comprimidos recubiertos.  
Keppra de 1000 mg: Envases de cartulina conteniendo 30 comprimidos recubiertos.~~

**INFORMACIÓN FARMACÉUTICA**

**Vida de Anaquel**

De acuerdo a lo indicado en el envase.

**Almacenamiento**

Consérvese a no más de 25° C.

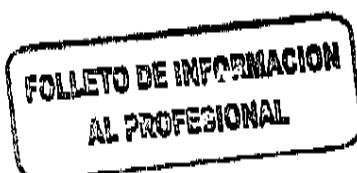
**PRESENTACIONES:**

Estuche con X comprimidos recubiertos de 500 mg.

Estuche con X comprimidos recubiertos de 1000 mg.

~~Versión 4.0~~ Versión: 03

Fecha de la versión: 20 de Marzo de 2012



234