



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

**8513**

BUENOS AIRES,

18 DIC 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011664-14-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada KEPPRA / LEVETIRACETAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LEVETIRACETAM 500 mg - 1000 mg, SOLUCION ORAL, LEVETIRACETAM 100 mg/ml; aprobada por Certificado N° 48.625.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

8513

Que a fojas 158 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada KEPPRA / LEVETIRACETAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LEVETIRACETAM 500 mg - 1000 mg, SOLUCION ORAL, LEVETIRACETAM 100 mg/ml; aprobada por Certificado N° 48.625 y Disposición N° 2462/00, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 52 a 90.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2462/00 los prospectos autorizados por las fojas 52 a 64, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 8513

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.625 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011664-14-2

DISPOSICIÓN N° 8513

Jfs



Ing ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**8513** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.625 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: KEPPRA / LEVETIRACETAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LEVETIRACETAM 500 mg - 1000 mg, SOLUCION ORAL, LEVETIRACETAM 100 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2462/00.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-000520-00-6.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1766/11.-	Prospectos de fs. 52 a 90, corresponde desglosar de fs. 52 a 64.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

Autorización Nº 48.625 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días 18 DIC 2014, del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-011664-14-2

DISPOSICIÓN Nº **8513**

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

8513



## PROYECTO DE PROSPECTO

**KEPPRA**  
**LEVETIRACETAM 500 mg – 1000 mg**  
 Comprimidos Recubiertos

Industria Belga

**KEPPRA**  
**LEVETIRACETAM 100 mg/ml**  
 Solución Oral

Industria Francesa

Venta Bajo Receta

### FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene:

Levetiracetam 500 mg; Croscarmelosa de sodio 21,5 mg; Macrogol 6000 5 mg; Sílice coloidal anhidra 10,375 mg; Estearato de magnesio 0,625 mg; Opadry 85F32004 16,125 mg.

Cada comprimido recubierto de 1000 mg contiene:

Levetiracetam 1000 mg; Croscarmelosa de sodio 43 mg; Macrogol 6000 10 mg; Sílice coloidal anhidra 20,75 mg; Estearato de magnesio 1,25 mg; Opadry 85F18422 32,25 mg.

Cada ml de solución oral contiene:

Levetiracetam 100 mg; Citrato de sodio 1,05 mg; Ácido cítrico monohidrato 0,06 mg; Parahidroxibenzoato de metilo 2,70 mg; Parahidroxibenzoato de propilo 0,30 mg; Glicirizato de amonio 1,50 mg; Glicerol 235,50 mg; Maltitol 300 mg; Acesulfame potásico 4,50 mg; Sabor Uva Firmenich 501040A 0,30 mg; Agua purificada 504,00 mg.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Anticonvulsivante (Código ATC: N03AX14).

### INDICACIONES:

**KEPPRA** está indicado como monoterapia:

- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes de 16 años de edad o mayores con epilepsia de reciente diagnóstico.

**KEPPRA** está indicado como terapia concomitante:

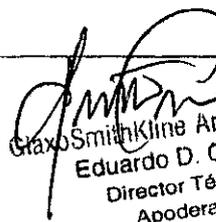
- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y en niños mayores de 4 años con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- En el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

#### Acción farmacológica

#### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidarse, pero parece ser diferente de los mecanismos de acción de los antiepilépticos actuales. Los estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula. Estudios *in vitro* muestran que levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de  $Ca^{2+}$  mediante inhibición parcial de las corrientes de  $Ca^{2+}$  tipo N, y reduciendo la liberación de  $Ca^{2+}$  de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y  $\beta$ -carbolinas. Por otra parte, estudios *in vitro* muestran que levetiracetam se une a un punto específico en

  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Eduardo D. Camino  
 Director Técnico  
 Apoderado

el tejido cerebral de roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, la cual parece estar involucrada en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

#### **Eficacia clínica y seguridad:**

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

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

#### *Población pediátrica*

En pacientes pediátricos (de 4 a 16 años), la eficacia de levetiracetam se demostró en un estudio doble ciego, controlado con placebo en el que se incluyeron 198 pacientes y con una duración de tratamiento de 14 semanas. En este estudio, 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 del 50% o superior desde el inicio, en la frecuencia de crisis de inicio parcial por semana. Con un tratamiento continuado a largo plazo, el 11,4% de los pacientes estuvieron libres de crisis durante al menos 6 meses y el 7,2% estuvieron libres de crisis durante al menos 1 año.

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

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

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

La eficacia de levetiracetam en monoterapia se demostró en un estudio doble ciego, de grupos paralelos, de no inferioridad frente a carbamazepina de liberación controlada, en 576 pacientes a partir de los 16 años con epilepsia de nuevo o reciente diagnóstico. Los pacientes tenían que presentar crisis parciales no provocadas o únicamente crisis tónico-clónicas generalizadas. Los pacientes fueron aleatorizados a

  
Eduardo D. Camino  
Director Técnico  
Apoderado  
Página 2 de 13

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 antiepiléptica concomitante en un número limitado de pacientes que habían respondido a la terapia concomitante con levetiracetam (36 de 69 pacientes adultos).

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

La eficacia de levetiracetam se demostró en un estudio 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 estudio 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 60 mg/kg/día para niños, administrados en dos dosis separadas.

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

**Farmacodinamia:**

Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y generalizada primaria sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo.

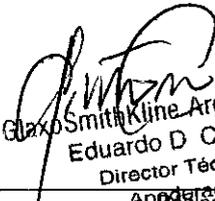
En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal), ha confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico de levetiracetam.

**Farmacocinética:**

Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra e interindividual. No hay modificación del clearance después de la administración repetida. No hay evidencia de variabilidad relevante de género, raza o circadiana.

El perfil farmacocinético en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable.

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



GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Eduardo D. Camino  
Director Técnico

8513



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

Adultos y adolescentes:

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

El pico de nivel plasmático ( $C_{m\acute{a}x}$ ) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días con la pauta de administración de dos veces al día.

Los valores normales del pico plasmático ( $C_{m\acute{a}x}$ ) después de una dosis simple de 1000 mg y de una dosis repetida de 1000 mg dos veces al día son de 31 y 43  $\mu\text{g/ml}$  respectivamente.

El grado de absorción es dosis-independiente y no está alterado por los alimentos.

**Distribución:** No se dispone de datos de distribución tisular en humanos.

Ni levetiracetam ni su metabolito primario se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (< 10%).

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

**Biotransformación:** Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24% de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario, ucb L057, no está soportada por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue mesurable en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

Se identificaron también dos metabolitos minoritarios. Uno estaba formado por la hidroxilación del anillo de la pirrolidona (1,6% de la dosis) y el otro por la apertura del anillo de la pirrolidona (0,9% de la dosis).

Otros compuestos no identificados representaban solamente el 0,6% de la dosis.

No se evidenció interconversión enantiomérica *in vivo* para levetiracetam o para su metabolito primario.

Los estudios *in vitro* han mostrado que levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las isoformas principales del citocromo P450 hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), la glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y la actividad de la epóxido hidroxilasa. Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación *in vitro* del ácido valproico.

En cultivos de hepatocitos humanos, levetiracetam tuvo poco o ningún efecto sobre el CYP1A2, 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, warfarina indican que no se espera que exista una inducción enzimática significativa *in vivo*. Por consiguiente, es muy poco probable que KEPPRA interaccione con otras sustancias, o viceversa.

**Eliminación:** La vida media plasmática en adultos fue de  $7 \pm 1$  horas y no varió con la dosis, con la vía de administración o con la administración repetida. El clearance corporal total medio fue de 0,96 ml/min/kg.

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

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

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

Pacientes de edad avanzada:

  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Eduardo D Camino  
Director Técnico  
Apoderado

En la vejez, la vida media se incrementa alrededor de un 40% (10 a 11 horas). Esto está relacionado con la disminución de la función renal en esta población (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

#### Insuficiencia renal

El clearance corporal aparente está correlacionado con el clearance de creatinina, tanto para levetiracetam como para su metabolito primario. Así, en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de **KEPPRA** en base al clearance de creatinina (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

En sujetos adultos con patología renal terminal anúrica la vida media fue aproximadamente de 25 y de 3,1 horas durante los periodos interdiálisis e intradiálisis respectivamente.

La fracción de levetiracetam eliminada durante una sesión de diálisis normal de 4 horas fue de un 51%.

#### Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada no hubo modificación relevante del clearance de levetiracetam. En la mayoría de los sujetos con insuficiencia hepática severa el clearance de levetiracetam se redujo en más del 50% como consecuencia de la insuficiencia renal concomitante (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

#### Población pediátrica

##### *Niños (de 4 a 12 años):*

Después de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media de levetiracetam fue de 6,0 horas. El clearance corporal aparente ajustado al peso fue alrededor de un 30% más alto que en los adultos epilépticos.

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

##### *Lactantes y niños (de 1 mes a 4 años):*

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

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

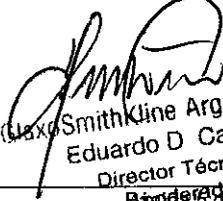
En ambos análisis farmacocinéticos poblacionales hubo alrededor de un 20% de aumento en el clearance aparente de levetiracetam cuando se administró conjuntamente con un medicamento antiepiléptico inductor enzimático.

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

##### MONOTERAPIA:

*Adultos y adolescentes mayores de 16 años:* La dosis inicial recomendada es de 250 mg 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. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1500 mg dos veces al día.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **KEPPRA** como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años. No hay datos disponibles.

  
Laxo SmithKline Argentina S.A.  
Eduardo D. Camino  
Director Técnico

**TERAPIA CONCOMITANTE:**

*Uso 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.

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.

***Poblaciones especiales***

*Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores):* Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida (ver *Uso en pacientes con insuficiencia renal*).

***Uso en pacientes con insuficiencia renal:***

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

La siguiente tabla indica cómo debe ajustarse la dosificación en pacientes adultos. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del clearance de creatinina ( $Cl_{cr}$ ), en ml/min, del paciente.

El  $Cl_{cr}$ , en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula:

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

Entonces se ajusta el  $Cl_{cr}$  para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

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

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

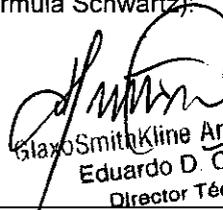
Grupo	Clearance de Creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Severa	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis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

<sup>(1)</sup> Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

<sup>(2)</sup> Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

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

El  $Cl_{cr}$  en ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adolescentes jóvenes y niños, utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Eduardo D. Camino  
 Director Técnico  
 Apéndice 8 de 13

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

ks=0,55 en niños menores de 13 años y en adolescentes femeninas; ks=0,7 en adolescentes varones.

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

*Uso 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 forma farmacéutica de elección para el uso 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.

#### Dosificación recomendada para niños y adolescentes:

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

(1) Niños con un peso de 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.

La jeringa oral graduada contiene hasta 1000 mg de levetiracetam (corresponde a 10 ml) con una graduación cada 25 mg (corresponde a 0,25 ml).

#### Forma de administración

Los comprimidos recubiertos se administran por vía oral, con una cantidad suficiente de líquido, con o sin alimentos.

La solución oral puede diluirse en un vaso de agua o en mamadera y puede administrarse con o sin alimentos. **KEPPRA** solución oral viene provisto de una jeringa graduada y un adaptador para la jeringa.

La posología diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

#### CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al levetiracetam, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

##### Supresión del tratamiento

De acuerdo con la práctica clínica habitual, si se ha de suprimir la medicación con **KEPPRA** 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

8513



menos de 50 kg, las reducciones de dosis no deberían exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas).

#### *Insuficiencia renal*

La administración de **KEPPRA** a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática severa se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

#### *Suicidio*

Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de estudios 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 monitoreados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

#### *Población pediátrica*

Los comprimidos recubiertos no se encuentran adaptados para el uso en niños menores de 6 años. Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, fertilidad, inteligencia, crecimiento, función endócrina y pubertad en niños. La seguridad y eficacia de levetiracetam no han sido evaluadas en profundidad en lactantes menores de 1 año con epilepsia. Sólo 35 lactantes menores de 1 año con crisis de inicio parcial estuvieron expuestos en los estudios clínicos, de los cuales sólo 13 eran < 6 meses.

#### *Excipientes*

**KEPPRA** 100 mg/ml solución oral, por contener parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216) puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas). Además contiene maltitol; pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:**

##### *Medicamentos antiepilépticos:*

Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que **KEPPRA** no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de **KEPPRA**.

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam.

Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato. Sin embargo, los datos sugieren un incremento del clearance de levetiracetam del 20% en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

#### *Probenecid*

Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el clearance renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. Sin embargo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos. Es de esperar que otros fármacos que se excretan

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Eduardo D Camino  
Director Técnico  
Apoderado

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

#### *Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas*

Dosis diarias de 1000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

#### *Antiácidos*

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

#### *Laxantes*

Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam. Por ello, no se debe tomar macrogol por vía oral al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

#### *Alimentos y alcohol*

El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.

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

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Los efectos adversos no observados en los estudios clínicos, pero vistos en la rata y en menor grado en el ratón a niveles de exposición similares a los niveles de exposición humanos y con posible repercusión en el uso clínico, fueron modificaciones hepáticas que indican una respuesta adaptativa con incremento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltración de grasa e incremento de las enzimas hepáticas en plasma.

No se observó ningún efecto adverso sobre el rendimiento reproductivo o la fertilidad en ratas macho o hembra a dosis de hasta 1800 mg/kg/día (6 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a los mg/m<sup>2</sup> o a la exposición) en los padres y en la generación F1.

Se realizaron dos estudios de desarrollo embrionofetal (EFD, por sus siglas en inglés) en ratas a 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. A 3600 mg/kg/día, sólo en uno de los dos estudios EFD hubo una ligera disminución en el peso fetal asociada con un aumento mínimo de variaciones en el esqueleto/anomalías menores. No hubo efecto sobre la embriomortalidad y no aumentó la incidencia de malformaciones. El NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) fue 3600 mg/kg/día para ratas hembra preñadas (12 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (MRHD) en base a los mg/m<sup>2</sup>) y 1200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embrionofetal en conejos cubriendo dosis de 200, 600, 800, 1200 y 1800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1800 mg/kg/día indujo una marcada toxicidad materna y un descenso del peso fetal asociado con un aumento en la incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares/esqueléticas. El NOAEL fue < 200 mg/kg/día para las madres y 200 mg/kg/día para los fetos (igual a la MRHD en base a los mg/m<sup>2</sup>).

Se realizó un estudio de desarrollo peri y post natal en ratas con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1800 mg/kg/día. El NOAEL fue ≥ 1800 mg/kg/día para las hembras F0 y para la supervivencia, crecimiento y desarrollo de las crías F1 hasta el destete (6 veces la MRHD en base a los mg/m<sup>2</sup>).

Estudios en ratas y perros neonatos y jóvenes demostraron que no había efectos adversos en ninguno de los parámetros estándar de desarrollo o maduración a dosis hasta 1800 mg/kg/día (6-17 veces la MRHD en base a los mg/m<sup>2</sup>).

**Embarazo:**

Los datos poscomercialización de varios registros de embarazo prospectivos han documentado hallazgos en alrededor de 1000 mujeres expuestas a levetiracetam en monoterapia durante el primer trimestre del embarazo. En general, estos datos no sugieren un aumento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas graves, aunque no se puede excluir completamente el riesgo teratogénico. El tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos está asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia y por tanto se debe considerar la monoterapia. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (Ver **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**).

**KEPPRA** no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos a menos que sea estrictamente necesario.

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar a las concentraciones de levetiracetam. Se ha observado la disminución de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta el 60% de la concentración inicial antes del embarazo). Debe asegurarse un control clínico adecuado de la mujer embarazada tratada con levetiracetam. La discontinuación de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

**Lactancia:**

Levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda la lactancia natural. Sin embargo, si durante el periodo de lactancia es necesario el tratamiento con levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniéndose en cuenta la importancia de la lactancia natural.

**Fertilidad:**

En los estudios en animales no se detectó impacto sobre la fertilidad (Ver **CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y TRASTORNOS DE FERTILIDAD**). No hay datos clínicos disponibles, se desconoce el posible riesgo en humanos.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual, algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Por tanto, se recomienda precaución a los pacientes cuando realicen tareas que requieran habilidad específica, p. ej. conducir vehículos o utilizar maquinaria. Se aconseja a los pacientes no conducir o utilizar maquinaria hasta que se compruebe que su capacidad para realizar estas actividades no se ve afectada.

**REACCIONES ADVERSAS:**

*Resumen del perfil de seguridad:*

El perfil de eventos adversos que se muestra más abajo se basa en el análisis del conjunto de los estudios clínicos controlados con placebo en todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos se complementan con el uso de levetiracetam en los correspondientes estudios de extensión abierta, así como con la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareos. 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

*[Handwritten signature]*  
 GraxoSmithKline Argentina S.A.  
 Eduardo D Camino  
 Director Técnico  
 A página 10 de 13

A continuación se detallan las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. La frecuencia se define de la siguiente manera:

Muy frecuentes:  $\geq 1/10$

Frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$

Raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$

Muy raras:  $< 1/10.000$

*Infecciones e infestaciones*

Muy frecuentes: Nasofaringitis

Raras: Infección

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Poco frecuentes: Trombocitopenia, leucopenia

Raras: Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis

*Trastornos del sistema inmune*

Raras: Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

*Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Frecuentes: Anorexia

Poco frecuentes: Pérdida de peso, aumento de peso

Raras: hiponatremia.

*Trastornos psiquiátricos*

Frecuentes: Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad

Poco frecuentes: Intento de suicidio, ideación suicida, alteraciones psicóticas, comportamiento anormal, alucinaciones, ira, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambio de humor, agitación

Raras: Suicidio, trastornos de personalidad, pensamiento anormal

*Trastornos del sistema nervioso*

Muy frecuentes: Somnolencia, cefalea

Frecuentes: Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor

Poco frecuentes: Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención

Raras: Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia

*Trastornos oculares*

Poco frecuentes: Diplopía, visión borrosa

*Trastornos del oído y del laberinto*

Frecuentes: Vértigo

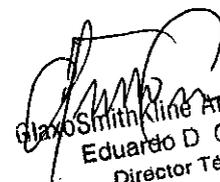
*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Frecuentes: Tos

*Trastornos gastrointestinales*

Frecuentes: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas

Raras: Pancreatitis



GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Eduardo D. Camino  
Director Técnico  
Apoderado.

8513

*Trastornos hepatobiliares*

Poco frecuentes: Pruebas anormales de la función hepática  
Raras: Fallo hepático, hepatitis

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Frecuentes: Rash  
Poco frecuentes: Alopecia, eczema, prurito  
Raras: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*

Poco frecuentes: Debilidad muscular, mialgia

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Frecuentes: Astenia/fatiga

*Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos*

Poco frecuentes: Lesión

*Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas*

El riesgo de anorexia es mayor cuando topiramato se administra junto con levetiracetam.  
En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam.  
En algunos de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

*Población pediátrica*

En pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los estudios de extensión abierta y controlados con placebo. Sesenta (60) de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los estudios controlados con placebo. En pacientes de 4-16 años de edad, un total de 645 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los estudios controlados con placebo y de extensión abierta; 233 de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los estudios controlados con placebo. En ambos rangos de edad pediátricos, estos datos se complementan con la experiencia poscomercialización 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 en los estudios clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4%), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global. En lactantes y niños de 1 mes a menos de 4 años de edad, irritabilidad (muy frecuente, 11,7%) y coordinación anormal (frecuente, 3,3%) fueron notificados más frecuentemente que en otros grupos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Un estudio de seguridad pediátrica doble ciego controlado con placebo con diseño de no-inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de **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 estudio abierto de seguimiento a largo plazo no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su función

8513

emocional y comportamiento; en particular, las medidas del comportamiento agresivo no empeoraron con respecto al inicio.

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

*Síntomas:*

Se ha observado somnolencia, agitación, agresión, nivel de conciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de **KEPPRA**.

*Tratamiento de la sobredosificación:*

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

**PRESENTACIÓN:**

**KEPPRA 500 mg:** Envases conteniendo 10, 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

**KEPPRA 1000 mg:** Envases conteniendo 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

**KEPPRA Solución Oral 100 mg/ml:** Envase conteniendo 300 ml con dosificador.

**CONSERVACIÓN:**

**KEPPRA Comprimidos:** Conservar a temperatura ambiente. Proteger de la luz.

**KEPPRA Solución Oral:** Conservar a temperatura ambiente. Conservar en envase original para protegerlo de la luz. Una vez abierto puede conservarse hasta 7 meses.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.625.

Comprimidos:

Elaborado en: UCB S.A., Chemin Du Foriest, B-1420 Braine – l'Alleud, Bélgica.

Solución Oral:

Elaborado en: NextPharma SAS, 17, Route de Meulan, F-78520 Limay, Francia.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

EMA (Enero 2014)

Fecha de aprobación: ..... Disp. N° .....

**GlaxoSmithKline Argentina S.A.**  
Eduardo D. Camino  
Director Técnico  
Apoderado