



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

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN Nº 4325

BUENOS AIRES, 9 JUN 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001776-14-8 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: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, LEVETIRACETAM 100 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 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 Nº: 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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



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

*"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"*

DISPOSICIÓN Nº **4 3 2 5**

Que a fojas 128 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

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: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, 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 55 a 93.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2462/00 los prospectos autorizados por las fojas 55 a 67, 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.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº

4 3 2 5

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 Nº 48.625 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

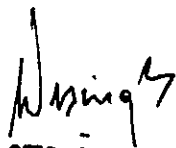
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido,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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001776-14-8

DISPOSICIÓN Nº

4 3 2 5

js

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

*"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"*

**ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **4325** 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: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION, LEVETIRACETAM 100 mg/ml.-

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

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

S

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1766/11.-	Prospectos de fs. 55 a 93, corresponde desglosar de fs. 55 a 67.-

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.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

Autorización N° 48.625 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días....., del mes de..... **19 JUN 2014**

Expediente N° 1-0047-0000-001776-14-8

DISPOSICIÓN N°

js

**4 3 2 5**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

**KEPPRA**  
**LEVETIRACETAM 100 mg/ml**  
**Concentrado para solución para perfusión**

PROYECTO DE PROSPECTO



Venta bajo receta

Industria Italiana

**COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada vial de **KEPPRA** 5 ml contiene:

Levetiracetam 500 mg; Acetato de sodio 8,2 mg; Ácido acético glacial c.s.p. pH 5,5; Cloruro de sodio 45 mg; Agua para preparaciones inyectables c.s.p. 5 ml.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Antiepilépticos, otros antiepilépticos, (Código ATC: N03AX14).

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

**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, adolescentes 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.

**KEPPRA** concentrado es una alternativa para pacientes en los que la administración oral no es viable temporalmente.

**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 vivo* e *in vitro* 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 el tejido cerebral de roedores. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado 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.

**Efectos farmacodinámicos**

Levetiracetam induce una protección de las crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y de generalizada primaria sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo. En el hombre, la actividad en ambas condiciones, epilepsia parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal), ha confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico de

levetiracetam.



#### Eficacia y seguridad clínica

*Terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes y niños mayores de 4 años, 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 del 50% o superior 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 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.

*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 reciente diagnóstico. 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 período 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).

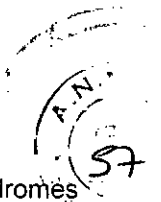
En un estudio que refleja la práctica clínica, se pudo retirar la medicación antiepiléptica concomitante en un número limitado de pacientes que habían respondido a la terapia concomitante con levetiracetam (36 de 69 pacientes adultos).

*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 del 50% o superior en la frecuencia de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias por semana. Con un tratamiento continuo 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.

4325

**Propiedades Farmacocinéticas**

El perfil farmacocinético se ha determinado mediante la administración oral. Una dosis única de 1500 mg de levetiracetam diluida en 100 ml de un diluyente compatible y administrada por perfusión intravenosa durante 15 minutos es bioequivalente a una toma por vía oral de 1500 mg de levetiracetam, administrada en 3 comprimidos de 500 mg.

Se evaluó la administración intravenosa de dosis de hasta 4000 mg diluidas en 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% perfundidas durante 15 minutos y dosis de hasta 2500 mg diluidas en 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% perfundidas durante 5 minutos. Los perfiles farmacocinético y de seguridad no identificaron ningún aspecto problemático relacionado con la seguridad.

Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra- e inter-individual. No hay modificación del clearance después de la administración repetida. Se determinó que el perfil farmacocinético de levetiracetam es independiente del tiempo mediante la perfusión intravenosa de una dosis de 1500 mg durante 4 días administrada dos veces por día. No hay evidencia de variabilidad relevante de género, raza o circadiana. El perfil farmacocinético en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable.

**Adultos y adolescentes**

**Distribución**

La concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) observada en 17 sujetos tras una dosis única intravenosa de 1500 mg perfundidos durante 15 minutos, fue de 51 ± 19 µg/ml (media aritmética ± desviación estándar).

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 se realiza por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue medible 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.

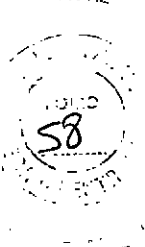
Los estudios *in vitro* han mostrado que levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las isoformas principales del citocromo P450 hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), la glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y la actividad de la epóxido-hidroxilasa. Además, levetiracetam 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 y warfarina indican que no se espera que exista una inducción enzimática significativa *in vivo*. Por consiguiente, es muy poco probable que levetiracetam interacte con otras sustancias, o viceversa.

**Eliminación**

A

*My*  
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 María Victoria Carrague  
 Co-Directora Técnica  
 M.P. 15571





4325

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

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 levetiracetam 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 períodos 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 (4 a 12 años)

No se ha investigado la farmacocinética tras la administración intravenosa en pacientes pediátricos. Sin embargo, basándonos en las características farmacocinéticas de levetiracetam, en la farmacocinética tras la administración intravenosa en adultos y en la farmacocinética tras la administración oral en niños, se espera que la exposición (AUC) a levetiracetam sea similar en pacientes pediátricos de 4 a 12 años tras la administración oral y tras la administración intravenosa. 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.

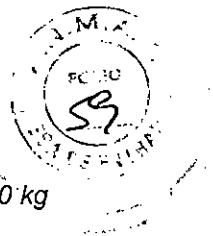
**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

Posología

*Monoterapia en 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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Maria Victoria Larrague  
Co-Directora Técnica  
M.P. 15571



*Terapia concomitante 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.

4325

Duración del tratamiento

No se tiene experiencia en la administración de levetiracetam intravenoso por un período superior a 4 días.

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 "Insuficiencia renal").

*Insuficiencia renal*

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

La tabla siguiente indica cómo debe ajustarse la dosificación en pacientes adultos. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del clearance de creatinina (Cl<sub>cr</sub>), en ml/min, del paciente. El Cl<sub>cr</sub>, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más utilizando la fórmula siguiente:

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

Entonces se ajusta el Cl<sub>cr</sub> para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

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

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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 María Victoria Lavague  
 Co-Directora Técnica  
 M.P. 15571

*[Handwritten mark]*



$$Cl_{cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altura (cm)} \times k_s}{\text{Creatinina s\acute{e}rica (mg/dl)}}$$

$k_s=0,55$  en ni\~nos menores de 13 a\~nos y en adolescentes de sexo femenino;  $k_s=0,7$  en adolescentes varones.

4325

Ajuste de la dosificaci3n en ni\~nos y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal

Grupo	Clearance de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia
		Ni\~nos desde 4 a\~nos de edad y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Normal	>80	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) dos veces al d\~a
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) dos veces al d\~a
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al d\~a
Severa	<30	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces al d\~a
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo di\~alisis	-	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al d\~a <sup>(1)(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) en el primer d\~a de tratamiento con levetiracetam.

<sup>(2)</sup> Despu\~es de la di\~alisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

Insuficiencia hep\~atica

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hep\~atica leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hep\~atica severa, el clearance de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducci3n del 50% de la dosis de mantenimiento diario cuando el clearance de creatinina es < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Poblaci3n pedi\~trica

El m\~dico debe prescribir la forma farmac\~utica, presentaci3n y concentraci3n m\~s apropiada de acuerdo con el peso y la dosis.

Monoterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **KEPPRA** como monoterapia en ni\~nos y adolescentes menores de 16 a\~nos. No hay datos disponibles.

Terapia concomitante en ni\~nos de 4 a 11 a\~nos de edad y adolescentes (de 12 a 17 a\~nos) con un peso inferior a 50 kg

La dosis terap\~utica inicial es de 10 mg/kg dos veces al d\~a. En funci3n de la respuesta cl\~nica y de la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis hasta los 30 mg/kg dos veces al d\~a. Los cambios de dosis no deben exceder de aumentos o reducciones de 10 mg/kg dos veces al d\~a cada dos semanas. Se debe utilizar la dosis menor eficaz. La dosis en ni\~nos con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Dosis recomendada para ni\~nos y adolescentes:

Peso	Dosis inicial: 10 mg/kg dos veces al d\~a	Dosis m\~xima: 30 mg/kg dos veces al d\~a
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg dos veces al d\~a	450 mg dos veces al d\~a
20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg dos veces al d\~a	600 mg dos veces al d\~a
25 kg	250 mg dos veces al d\~a	750 mg dos veces al d\~a
A partir de 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg dos veces al d\~a	1500 mg dos veces al d\~a

<sup>(1)</sup> Ni\~nos con un peso de 25 kg o inferior deber\~an preferiblemente iniciar el tratamiento con **KEPPRA**

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Mara Victoria Larrague  
 Co-Directora T\~cnica  
 M.P. 15571

*[Handwritten signature]*



100 mg/ml solución oral.

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

#### Terapia concomitante en niños menores de 4 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **KEPPRA** concentrado para solución para perfusión en niños menores de 4 años. Los datos disponibles actualmente se describen en **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** y **REACCIONES ADVERSAS**, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

4325

#### Modo de administración

El tratamiento con **KEPPRA** puede iniciarse tanto por administración intravenosa como por administración oral. La conversión a o bien desde la administración oral a la administración intravenosa puede hacerse directamente sin modificar la dosis. Debería mantenerse la dosis diaria total y la frecuencia de administración. **KEPPRA** concentrado es solamente para uso por vía intravenosa y la dosis recomendada debe diluirse en 100 ml de un diluyente compatible como mínimo y administrarse por vía intravenosa como una perfusión intravenosa de 15 minutos (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**).

#### **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo, 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 menos de 50 kg: Las reducciones de la dosis no deben 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 monitorizados 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 datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

##### Excipientes

Este medicamento contiene 2,5 mmol (ó 57 mg) de sodio por dosis unitaria máxima (0,8 mmol o 19 mg por vial). Debe tenerse en cuenta en pacientes que sigan una dieta baja en sodio.

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

##### Medicamentos antiepilépticos

GlaxoSmithKline Argentina S.A.

Maria Victoria Laxague

Co-Directora Técnica  
N.P. 15571

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 de la depuración de levetiracetam del 20% en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

4325

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 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, p. 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 de levetiracetam.

Alcohol

No se dispone de datos sobre la interacción de 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 1.800 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 embriofetal (EFD) en ratas a 400, 1.200 y 3.600 mg/kg/día. A 3.600 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 3.600 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 1.200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embriofetal en conejos cubriendo dosis de 200, 600, 800, 1.200 y 1.800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1.800 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 1.800 mg/kg/día. El NOAEL fue ≥ 1.800 mg/kg/día para las hembras F0 y para la supervivencia,

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
 Maria Victoria Larraque  
 Co-Directora Técnica  
 N.P. 15571



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 1.800 mg/kg/día (6-17 veces la MRHD en base a los mg/m<sup>2</sup>).

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### 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**).

4325

**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 retirada 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 **Carcinogénesis, mutagénesis 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 queda afectada.

### **Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con los mencionados en **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**.

### **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ver en la **Tabla 1** la preparación recomendada y administración de **KEPPRA** concentrado para lograr la dosis diaria total de 500 mg, 1000 mg, 2000 mg ó 3000 mg repartidos en dos dosis.

### **Tabla 1. Preparación y administración de KEPPRA concentrado**

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
María Victoria Larrigue  
Co-Directora Técnica  
M.P. 15571

64

Dosis	Volumen de retirada	Volumen de diluyente	Tiempo de perfusión	Frecuencia de administración	Dosis Diaria Total
250 mg	2,5 ml (medio vial de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Dos veces al día	500 mg/día
500 mg	5 ml (un vial de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Dos veces al día	1000 mg/día
1000 mg	10 ml (dos viales de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Dos veces al día	2000 mg/día
1500 mg	15 ml (tres viales de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Dos veces al día	3000 mg/día

25

Este fármaco es de un solo uso, por lo que la solución no utilizada debe desecharse.

Se halló que **KEPPRA** concentrado era físicamente compatible y químicamente estable cuando se mezcla con los siguientes diluyentes durante al menos 24 horas y conservado en bolsas de PVC a temperatura ambiente controlada de 15-25 °C. Diluyentes:

- Cloruro de sodio (0,9%)
- Ringer lactato
- Dextrosa 5%

No deberían usarse medicamentos que presenten partículas o signos de decoloración. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**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 mareo. El perfil de seguridad de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad (adultos y pacientes pediátricos) y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Dado que la exposición a **KEPPRA** intravenoso fue reducida y ya que las formulaciones oral e intravenosa son bioequivalentes, la información de seguridad de **KEPPRA** intravenoso se basará en **KEPPRA** oral.

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos (en adultos, adolescentes y niños > 1 mes) 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 (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥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*

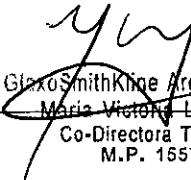
Poco frecuentes: Trombocitopenia, leucopenia.  
Raras: Neutropenia, pancitopenia, agranulocitosis.

*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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
  
 María Victoria Larrague  
 Co-Directora Técnica  
 M.P. 16571



*Trastornos psiquiátricos*

Frecuentes: Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad.  
Poco frecuentes: Comportamiento anormal, ira, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación, alucinaciones, alteraciones psicóticas, intento de suicidio, ideación suicida.  
Raras: Suicidio, trastornos de personalidad, pensamiento anormal.

4 3 2 5

*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, náuseas, vómitos.  
Raras: Pancreatitis.

*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: Mialgia, debilidad muscular.

*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 alguno 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

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
María Victoria Larrague  
Co-Directora Técnica  
M.P. 15571



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 eventos adversos 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 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.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (011-4340-0866 ó [www.anmat.gov.ar](http://www.anmat.gov.ar)) y al Departamento Médico de GlaxoSmithKline Argentina S.A al 011-4725-8900.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

##### Síntomas

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

##### Tratamiento de la sobredosificación

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 los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

#### **PRESENTACIÓN:**

**KEPPRA** concentrado para solución para perfusión se presenta en envases conteniendo 10 viales de 5 ml.

#### **CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura ambiente.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente después de su dilución. En caso de no ser usado inmediatamente, el tiempo y condiciones de almacenamiento previas al siguiente uso son responsabilidad del usuario y no deben ser superiores a 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas validadas y controladas.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
María Victoria Larraque  
C/Directora Técnica  
M.P. 15571



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

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

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Elaborado por: Patheon Italia S.p.A., Italia.

Acondicionado por: UCB Pharma S.p.A., Italia.

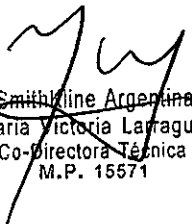
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

4325

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

SmPC EMA (Enero 2014)

Fecha de última actualización: ..... Disp. N° .....

  
GlaxoSmithKline Argentina S.A.  
Maria Victoria Larraque  
Co-Directora Técnica  
M.P. 15571