



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-21162183-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-21162183-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GSK BIOPHARMA ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KEPPRA / LEVETIRACETAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LEVETIRACETAM 500 mg – 1000 mg; SOLUCIÓN ORAL, LEVETIRACETAM 100 mg/ml; CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN, LEVETIRACETAM 100 mg/ml; aprobado por Certificado N° 48.625.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma GSK BIOPHARMA ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada KEPPRA / LEVETIRACETAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LEVETIRACETAM 500 mg – 1000 mg; SOLUCIÓN ORAL, LEVETIRACETAM 100 mg/ml; CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN, LEVETIRACETAM 100 mg/ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: Concentrado para solución para perfusión: IF-2023-81302133-APN-DERM#ANMAT – Comprimidos recubiertos y Solución oral: IF-2023-81302169-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-81302212-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.625, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2023-21162183-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.08.08 16:28:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.08.08 16:28:46 -03:00

KEPPRA
LEVETIRACETAM 100 mg/ml
Concentrado para solución para perfusión

Venta bajo receta

Industria Italiana

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada vial de KEPPRA 5 ml contiene:

Levetiracetam 500 mg; Acetato de sodio trihidrato 8,2 mg; Ácido acético glacial c.s.p. pH 5,5; Cloruro de sodio 45 mg; Agua para inyectable c.s.p. 4,2 - 4,6 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

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

El principio activo, levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de α -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 focal 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 focal 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. 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 β -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.

Propiedades Farmacodinámicas:

Levetiracetam induce una protección de las crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia focal y de generalizada primaria sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo. En el hombre, la actividad en ambas condiciones, epilepsia focal 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 focal 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 focal 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 focal 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.

Treinta y cinco (35) lactantes menores de 1 año de edad con crisis de inicio focal estuvieron expuestos en los ensayos clínicos controlados con placebo, de los cuales sólo 13 eran menores de 6 meses.

Monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio focal 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 focales 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.

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 ($C_{m\acute{a}x}$) observada en 17 sujetos tras una dosis única intravenosa de 1500 mg perfundidos durante 15 minutos, fue de $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (media aritmética \pm 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 interactúe con otras sustancias, o viceversa.

Eliminación

La vida media plasmática en adultos fue de 7 ± 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 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 (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

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 titulación de la dosis. Debería mantenerse la dosis diaria total y la frecuencia de administración.

Crisis de inicio focal

La dosis recomendada para la monoterapia (desde 16 años de edad) y la terapia concomitante es la misma, tal como se muestra a continuación.

Todas las indicaciones

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. No obstante, se puede administrar una dosis inicial más baja de 250 mg dos veces al día en base a la evaluación del médico de la reducción de las convulsiones frente a los posibles efectos adversos. Esta se puede aumentar a 500 mg dos veces al día después de dos semanas.

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 250 mg o 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

Adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o inferior y niños a partir de 4 años de edad

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con la edad, el peso y la dosis. Consulte la sección Población pediátrica para los ajustes de la dosis en función del peso.

Duración del tratamiento

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

Suspensión del tratamiento

Si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (por ejemplo, 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).

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_{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) 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_{cr} 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 ²)	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Severa	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis ⁽¹⁾	-	500 a 1000 mg una vez al día ⁽²⁾

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

⁽²⁾ 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 m² 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):

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

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

Ajuste de la dosificación en niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal

Grupo	Clearance de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosis y frecuencia
		Niños desde 4 años 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 día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al día
Severa	<30	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis	-	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día ^{(1) (2)}

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

⁽²⁾ Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

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 ml/min/1,73 m².

Población pediátrica

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

Monoterapia

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

No hay datos disponibles.

Adolescentes (de 16 y 17 años) con un peso de 50 kg o más, con crisis convulsivas de inicio focal con o sin generalización secundaria y recientemente diagnosticados con epilepsia

Consulte la sección anterior en *Adultos (≥18 años)* y *adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior*.

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

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 deben exceder de aumentos o reducciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. La dosis eficaz más baja se debe utilizar para todas las indicaciones.

La dosis en niños de 50 kg o más es la misma que en adultos para todas las indicaciones.

Consulte la sección anterior en *Adultos (≥18 años)* y *adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior* para todas las indicaciones.

Dosis recomendada para niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial: 10 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima: 30 mg/kg dos veces al día
15 kg ⁽¹⁾	150 mg dos veces al día	450 mg dos veces al día
20 kg ⁽¹⁾	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 ⁽²⁾	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 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.

Modo 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:

Insuficiencia renal

La administración de levetiracetam 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**).

Lesión renal aguda

El uso de levetiracetam se ha asociado muy raramente con lesión renal aguda, con un tiempo de aparición que va desde unos días a varios meses.

Recuentos de células sanguíneas

Se han descrito casos raros de disminución en los recuentos de células sanguíneas (neutropenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) asociados con la administración de levetiracetam, generalmente al principio del tratamiento. En pacientes que experimenten debilidad importante, pirexia, infecciones recurrentes o trastornos de la coagulación se recomienda un recuento de células sanguíneas completo (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

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.

Comportamientos anómalos y agresivos

Levetiracetam puede causar síntomas psicóticos y anomalías en el comportamiento, como irritabilidad y agresividad. Los pacientes tratados con levetiracetam deben ser controlados por si desarrollan síntomas psiquiátricos que indiquen cambios de ánimo y/o personalidad. Si se observan estos comportamientos, se debe modificar el tratamiento o interrumpirlo de forma gradual. Si se interrumpe, ver sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**.

Empeoramiento de las crisis epilépticas

Como sucede en el caso de otros tipos de antiepilépticos, levetiracetam puede agravar, en raras ocasiones, la frecuencia o la intensidad de las crisis epilépticas. Este efecto paradójico se notificó principalmente durante el primer mes después del inicio o del aumento de la dosis de levetiracetam y

fue reversible tras la interrupción o la reducción de la dosis del fármaco. Se debe advertir a los pacientes que consulten a su médico de inmediato en caso de agravamiento de la epilepsia.

Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma

Se han observado casos raros de prolongación del intervalo QT en el ECG durante la post-comercialización. Levetiracetam se debe usar con cuidado en pacientes con prolongación del intervalo QTc, en pacientes tratados de forma concomitante con fármacos que afecten al intervalo QTc o en pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes o alteraciones electrolíticas de importancia.

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.

Interacciones medicamentosas:

Medicamentos antiepilépticos

Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam 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 levetiracetam.

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.

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.

Metotrexato

Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

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/m² o a la exposición) en los padres y en la generación F1.

Se realizaron dos estudios de desarrollo embrionofetal (EFD) 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/m²) 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/m²).

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/m²).

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/m²).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben recibir el consejo del especialista. Cuando una mujer esté planeando quedar embarazada se debe revisar el tratamiento con levetiracetam. Al igual que con todos los medicamentos antiepilépticos, se debe evitar la retirada brusca de levetiracetam, ya que puede conducir a la aparición de crisis que pueden tener consecuencias graves para la mujer y para el feto. Siempre que sea posible es preferible la monoterapia, ya que el tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos puede estar asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que con la monoterapia, dependiendo de los antiepilépticos asociados.

Embarazo

La gran cantidad de datos poscomercialización en mujeres embarazadas expuestas a monoterapia con levetiracetam (más de 1800, entre los que hay más de 1500 exposiciones ocurridas durante el 1er trimestre) no sugiere un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas graves. Sólo hay una evidencia limitada disponible sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a monoterapia con **KEPPRA** en el útero. Sin embargo, los estudios epidemiológicos actuales (en aproximadamente 100 niños) no sugieren un riesgo aumentado de trastornos del desarrollo neurológico o retrasos.

Levetiracetam se puede usar durante el embarazo, si tras una cuidadosa evaluación, se considera clínicamente necesario. En ese caso, se recomienda la dosis efectiva más baja.

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.

Lactancia

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

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, por ejemplo, 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 solución para perfusión 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 para solución para perfusión

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

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

Se halló que KEPPRA concentrado para solución para perfusión 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:

- Solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%)
- Solución para inyección de Ringer lactato
- Solución para inyección de Dextrosa 50 mg/ml (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

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de reacciones adversas 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.

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 ($\geq 1/10$); 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: Neutropenia, pancitopenia, agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmune

Raras: Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis).

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: 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, delirio.

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, alteración de la marcha, encefalopatía, crisis epilépticas agravadas, síndrome neuroléptico maligno*.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Diplopía, visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Vértigo.

Trastornos cardíacos

Raras: Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma.

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.

Raras: rbdomiólisis y aumento de creatinfosfoquinasa sanguínea*. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración* Frecuentes: Astenia/fatiga.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco frecuentes: Lesión.

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

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam se administra junto con topiramato . En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam.

En alguno de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

Los casos de encefalopatía generalmente ocurrieron al principio del tratamiento (de varios días a varios meses) y fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento.

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.

Además, 101 lactantes menores de 12 meses han sido expuestos en un estudio de seguridad posautorización. No se identificó ningún problema de seguridad nuevo con levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

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 focal. 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) a y ^a GSK Biopharma Argentina S.A. al 0800 220 4752.

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:

Almacenar a temperatura ambiente por debajo de 25 °C.

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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Directora Técnica: Clarisa del Campo – Farmacéutica.

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

Acondicionado por: Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Italia.

Importado por: GSK Biopharma Argentina S.A., Lab.: Heredia 563, (C1427CNG) CABA, Argentina.

Adm.: Av. del Libertador 7202, piso 4, (C1429BMS), CABA, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GSK Biopharma Argentina S.A. – 0800 220 4725 ó GlaxoSmithKline Uruguay S.A. – 24198333-int.182.

En Uruguay importado por: GlaxoSmithKline Uruguay S.A., Salto 1105, Montevideo. Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) Tel. 1722.

SmPC EMA EMEA H C 000277-WS2067 (10Mar2022)

Fecha de última actualización: Disp. N°

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.

© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-21162183- GSK BIOPHARMA - Prospecto concentrado - Certificado N48.625.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.13 19:32:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.13 19:32:39 -03:00

KEPPRA
LEVETIRACETAM 500 mg – 1000 mg
Comprimidos Recubiertos

Industria Belga

KEPPRA
LEVETIRACETAM 100 mg/ml
Solución Oral

Industria Francesa

Vía oral

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; Glicirrizato de amonio 1,50 mg; Glicerol 85% 235,30 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 focal 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 focal 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. 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 Ca²⁺ mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca²⁺ tipo N, y reduciendo la liberación de Ca²⁺ de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y β-carbolinas. Por otra parte, estudios *in vitro* muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral del 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 el 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.

Propiedades Farmacodinámicas:

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

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

Eficacia clínica y seguridad

Terapia concomitante en el tratamiento de las crisis de inicio focal 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 focal 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 el 50% o superior desde el nivel basal, en la frecuencia de crisis de inicio focal 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 titulando hasta 40 mg/kg/día para lactantes de 1 mes a menos de 6 meses de edad y dosis de 25 mg/kg/día titulando hasta 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 focal diarias desde el nivel basal) 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 nivel basal 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 son consistentes 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.

Treinta y cinco (35) lactantes menores de 1 año de edad con crisis de inicio focal estuvieron expuestos en los ensayos clínicos controlados con placebo, de los cuales sólo 13 eran menores de 6 meses.

Monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio focal 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 focales no provocadas o únicamente crisis tónico-clónicas generalizadas. Los pacientes fueron aleatorizados a carbamazepina de liberación controlada de 400 – 1200 mg/día o a levetiracetam de 1000 – 3000 mg/día, y la duración del tratamiento fue de hasta 121 semanas en función de la respuesta.

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

En un estudio que refleja la práctica clínica, se pudo retirar la medicación 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 de edad 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.

Propiedades Farmacocinéticas:

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.

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 se obtuvo 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 interactúe con otras sustancias, o viceversa.

Eliminación:

La vida media plasmática en adultos fue de 7 ± 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 los pacientes de edad avanzada, 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:

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

Crisis de inicio focal

La dosis recomendada para la monoterapia (desde 16 años de edad) y la terapia concomitante es la misma, tal como se muestra a continuación.

Todas las indicaciones

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. No obstante, se puede administrar una dosis inicial más baja de 250 mg dos veces al día en base a la evaluación del médico de la reducción de las convulsiones frente a los posibles efectos adversos. Esta se puede aumentar a 500 mg dos veces al día después de dos semanas.

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 250 mg o 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

Adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o inferior y niños a partir de 4 años de edad

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con la edad, el peso y la dosis. Consulte la sección Población Pediátrica para los ajustes de la dosis en función del peso.

Supresión del tratamiento

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

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

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 ²)	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Severa	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis ⁽¹⁾	---	500 a 1000 mg una vez al día ⁽²⁾

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

⁽²⁾ 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 m² 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):

$$\text{Cl}_{cr} \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altura (cm)} \times k_s}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

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

Ajuste de la dosificación en niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	Clearance de Creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosis y frecuencia ⁽¹⁾
Normal	> 80	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al día
Severa	< 30	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis ⁽¹⁾	---	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día ⁽²⁾⁽³⁾

(1) KEPPRA solución oral se debe utilizar para administrar dosis por debajo de 500 mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 500 mg cuando la recomendación posológica no se alcanza tomando varios comprimidos y para pacientes que no puedan tragar los comprimidos.

(2) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

(3) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

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 $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Población pediátrica

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

La forma farmacéutica comprimidos no está adaptada para su administración en niños menores de 6 años. KEPPRA solución oral es la forma farmacéutica más adecuada para su administración en esta población. Además, las concentraciones de comprimidos disponibles no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesen menos de 25 kg, para pacientes que no puedan tragar los comprimidos o para la administración de dosis por debajo de 500 mg. En todos estos casos se debe utilizar KEPPRA solución oral.

Monoterapia

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

Adolescentes (de 16 y 17 años) con un peso de 50 kg o más, con crisis convulsivas de inicio focal con o sin generalización secundaria y recientemente diagnosticados con epilepsia

Consulta la sección anterior en *Adultos (≥ 18 años)* y *adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior*

Terapia concomitante en niños a partir de 4 años y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg

KEPPRA solución oral es la formulación más adecuada para su administración en niños menores de 6 años.

En niños a partir de 6 años de edad se debe utilizar KEPPRA solución oral para administrar dosis por debajo de 500 mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 500 mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios comprimidos y para pacientes que no puedan tragar los comprimidos.

La dosis eficaz más baja se debe utilizar para todas las indicaciones. La dosis inicial para un niño o adolescente ≥ 25 kg debe ser 250 mg dos veces al día con una dosis máxima de 750 mg dos veces al día.

La dosis en niños ≥ 50 kg es la misma que en los adultos para todas las indicaciones.

Consulte la sección anterior en *Adultos (≥ 18 años)* y *adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior* para todas las indicaciones.

Forma de administración

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

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

KEPPRA solución oral se debe utilizar para administrar dosis por debajo de 500 mg y para administrar dosis que no sean múltiplo de 500 mg.

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.

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:***Insuficiencia renal***

La administración de levetiracetam 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**).

Lesión renal aguda

El uso de levetiracetam se ha asociado muy raramente con lesión renal aguda, con un tiempo de aparición que va desde unos días a varios meses.

Recuentos de células sanguíneas

Se han descrito casos raros de disminución en los recuentos de células sanguíneas (neutropenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) asociados con la administración de levetiracetam, generalmente al principio del tratamiento. En pacientes que experimenten debilidad importante, fiebre, infecciones recurrentes o trastornos de la coagulación se recomienda un recuento de células sanguíneas completo (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Suicidio

Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metaanálisis 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 lo tanto, se debe observar a los pacientes 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.

Comportamientos anómalos y agresivos

Levetiracetam puede causar síntomas psicóticos y anomalías en el comportamiento, como irritabilidad y agresividad. Los pacientes tratados con levetiracetam deben ser controlados por si desarrollan síntomas psiquiátricos que indiquen cambios de ánimo y/o personalidad. Si se observan estos comportamientos, se debe modificar el tratamiento o interrumpirlo de forma gradual. Si se interrumpe, ver sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**.

Empeoramiento de las crisis epilépticas

Como sucede en el caso de otros tipos de antiepilépticos, levetiracetam puede agravar, en raras ocasiones, la frecuencia o la intensidad de las crisis epilépticas. Este efecto paradójico se notificó principalmente durante el primer mes después del inicio o del aumento de la dosis de levetiracetam y fue reversible tras la interrupción o la reducción de la dosis del fármaco. Se debe advertir a los pacientes que consulten a su médico de inmediato en caso de agravamiento de la epilepsia.

Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma

Se han observado casos raros de prolongación del intervalo QT en el ECG durante la post-comercialización. Levetiracetam se debe usar con cuidado en pacientes con prolongación del intervalo QTc, en pacientes tratados de forma concomitante con fármacos que afecten al intervalo QTc o en pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes o alteraciones electrolíticas de importancia.

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 los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endócrina, pubertad y fertilidad en niños.

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.

Interacciones medicamentosas:

Medicamentos antiepilépticos

Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam 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 levetiracetam.

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.

Metotrexato

Se ha reportado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el clearance de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

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.

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

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 humana 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/m² o a la exposición) en los padres y en la generación F1.

Se realizaron dos estudios de desarrollo embriofetal (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/m²] y 1200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embriofetal 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/m²).

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/m²).

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 de hasta 1800 mg/kg/día (6-17 veces la MRHD en base a los mg/m²).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben recibir el consejo del especialista. Cuando una mujer esté planeando quedarse embarazada se debe revisar el tratamiento con levetiracetam. Al igual que con todos los medicamentos antiepilépticos, se debe evitar la retirada brusca de levetiracetam, ya que puede conducir a la aparición de crisis que pueden tener consecuencias graves para la mujer y para el feto. Siempre que sea posible es preferible la monoterapia, ya que el tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos puede estar asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que con la monoterapia, dependiendo de los antiepilépticos asociados.

Embarazo

La gran cantidad de datos poscomercialización en mujeres embarazadas expuestas a monoterapia con levetiracetam (más de 1800, entre los que hay más de 1500 exposiciones ocurridas durante el 1er trimestre) no sugiere un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas graves. Sólo hay una evidencia limitada disponible sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a monoterapia con KEPPRA en el útero. Sin embargo, los estudios epidemiológicos actuales (en aproximadamente 100 niños) no sugieren un riesgo aumentado de trastornos del desarrollo neurológico o retrasos.

Levetiracetam se puede usar durante el embarazo, si tras una cuidadosa evaluación, se considera clínicamente necesario. En ese caso, se recomienda la dosis efectiva más baja.

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.

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:

Levetiracetam tiene una influencia menor o moderada 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 lo tanto, se recomienda precaución a los pacientes cuando realicen tareas que requieran habilidad específica, por ejemplo, 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

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareos. El perfil de reacciones adversas 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. 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.

A continuación se detallan 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. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad y su 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 inmunológico

Raras: reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis).

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, alteración de la marcha, encefalopatía, crisis epilépticas agravadas, síndrome neuroléptico maligno*

Trastornos oculares

Poco frecuentes: diplopía, visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: vértigo

Trastornos cardíacos

Raras: prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: tos

Trastornos gastrointestinales

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

Raras: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: pruebas anormales de la función hepática

Raras: fallo hepático, hepatitis

Trastornos renales y urinarios

Raras: lesión renal aguda

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
Raras: rabdomiólisis y aumento de la creatinfosfoquinasa sanguínea*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: astenia/fatiga

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco frecuentes: lesión

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

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.

Los casos de encefalopatía generalmente ocurrieron al principio de tratamiento (de varios días a varios meses) y fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento.

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.

Además, 101 lactantes menores de 12 meses han sido expuestos en un estudio de seguridad poscomercialización. No se identificó ningún problema de seguridad nuevo con levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de seguridad de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad 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 levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio focal. Se concluyó que levetiracetam 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 levetiracetam. Sin embargo los sujetos que tomaron levetiracetam en el estudio abierto de seguimiento a largo plazo no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su función emocional y comportamiento; en particular, 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) y a Departamento Médico de GSK Biopharma Argentina S.A al 0800 220 4752.

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 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 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

KEPPRA 1000 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

KEPPRA Solución Oral 100 mg/ml: Envase conteniendo 300 ml acompañado de una jeringa oral graduada de 10 ml y un adaptador para la jeringa.

CONSERVACIÓN:

KEPPRA Comprimidos: Conservar a temperatura no mayor a 30°C.

KEPPRA Solución Oral: Conservar a temperatura inferior a 30°C. Conservar en su envase original para protegerlo de la luz. Una vez abierto puede conservarse hasta 7 meses.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Directora Técnica: Clarisa del Campo – Farmacéutica.

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

LIBRE DE GLUTEN

Titular: GSK Biopharma Argentina S.A.

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: **GSK Biopharma Argentina S.A.** – Lab.: Heredia 563, (C1427CNG) CABA, Argentina.

Adm.: Av. del Libertador 7202, piso 4, (C1429BMS), CABA, Argentina.

Importado por: GlaxoSmithKline Uruguay S.A., Salto 1105, Montevideo. Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) Tel.1722.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GSK Biopharma Argentina S.A. – 0800 220 4752
ó GlaxoSmithKline Uruguay S.A.- 24198333- int.- 182

No todas las presentaciones de KEPPRA/Levetiracetam comprimidos recubiertos se encuentran disponibles en todos los países.

SmPC EMA EMEA H C 000277-WS2067 (10Mar2022)

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

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.
©20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-21162183- GSK BIOPHARMA - Prospecto comp y solucion - Certificado N48.625

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.13 19:32:50 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.13 19:32:50 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

KEPPRA

LEVETIRACETAM 500 mg – 1000 mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Belga

KEPPRA

LEVETIRACETAM 100 mg/ml

Solución Oral

Industria Francesa

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo empiece a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta reacciones adversas, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de reacciones adversas que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es KEPPRA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar KEPPRA
3. Cómo tomar KEPPRA
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de KEPPRA
6. Contenido del envase e información adicional

1- Qué es KEPPRA y para qué se utiliza

Levetiracetam es un medicamento antiepiléptico (un medicamento para el tratamiento de las convulsiones en epilepsia).

KEPPRA se utiliza:

- En monoterapia en adultos y adolescentes de 16 años de edad o mayores con epilepsia diagnosticada recientemente para tratar una forma de epilepsia. La epilepsia es una enfermedad donde los pacientes tienen ataques (convulsiones). Levetiracetam se utiliza para la forma de epilepsia en la cual las crisis inicialmente afectan sólo a un lado del cerebro, pero pueden después extenderse a zonas más amplias en los dos lados del cerebro (crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria). Su médico le ha recetado levetiracetam para reducir el número de crisis.
- Conjuntamente con otros medicamentos antiepilépticos para tratar:
 - o La crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en adultos y niños mayores de 4 años con epilepsia.
 - o Las crisis mioclónicas (sacudidas tipo shock, cortas, de un músculo o grupo de músculos) en adultos y adolescentes a partir de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil.
 - o Las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (crisis mayores, incluyendo pérdida de consciencia) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con epilepsia idiopática generalizada (tipo de epilepsia que se piensa que tiene una causa genética).

2- Qué necesita saber antes de empezar a tomar KEPPRA

No tome KEPPRA

- Si es alérgico a levetiracetam, a los derivados de pirrolidona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (Ver Sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar KEPPRA

- Si usted padece problemas de riñón, siga las instrucciones de su médico quien decidirá si debe ajustar la dosis que usted toma.
- Si observa cualquier disminución en el crecimiento de su hijo o un desarrollo de la pubertad inesperado, contacte a su médico.
- Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos tales como KEPPRA han tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Si tiene cualquier síntoma de depresión y/o pensamientos suicidas, contacte a su médico.
- Si tiene antecedentes médicos o familiares de ritmo cardíaco irregular (visible en el electrocardiograma), o si tiene una enfermedad y/o toma un tratamiento que la haga(n) propenso a arritmias cardíacas o desequilibrios de sales.

Informe a su médico o farmacéutico si alguno de los siguientes efectos adversos se agrava o dura más de unos pocos días:

- Pensamientos anormales, sensación de irritabilidad o reacciona de forma más agresiva de lo normal o si usted o su familia y amigos notan cambios importantes en el estado de ánimo o comportamiento.
- Agravamiento de la epilepsia
En raras ocasiones, las crisis epilépticas pueden empeorar o producirse con más frecuencia, principalmente durante el primer mes después del inicio del tratamiento o del aumento de la dosis. Si experimenta alguno de estos síntomas nuevos mientras toma KEPPRA, acuda a un médico tan pronto como le sea posible.

Niños y adolescentes

- El tratamiento exclusivo con KEPPRA (monoterapia) no está indicado en niños y adolescentes menores de 16 años.

Uso de KEPPRA con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No tome Macrogol (medicamento utilizado como laxante) durante una hora antes y una hora después de tomar levetiracetam ya que podría resultar en la pérdida de su efecto.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Levetiracetam sólo se puede utilizar durante el embarazo si, después de una cuidadosa evaluación, su médico lo considera necesario.

No se debe abandonar su tratamiento sin comentarlo antes con su médico.

No se puede excluir completamente el riesgo de defectos de nacimiento para el bebé.

No se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

KEPPRA puede alterar su capacidad para conducir o manejar herramientas o maquinaria, puesto que puede producirle sensación de sueño. Esto es más probable al inicio del tratamiento o cuando se aumenta la dosis. No debería conducir o utilizar maquinaria hasta que se compruebe que su capacidad para realizar estas actividades no está afectada.

KEPPRA solución oral contiene parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo y maltitol

KEPPRA 100 mg/ml solución oral, por contener parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas). KEPPRA solución oral contiene también maltitol. Si su médico le ha informado que usted tiene intolerancia a algunos azúcares, contacte a su médico antes de tomar este medicamento.

3- Cómo tomar KEPPRA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

KEPPRA se debe tomar dos veces al día, una vez por la mañana y otra por la noche, aproximadamente a la misma hora cada día.

Comprimidos Recubiertos

Tome el número de comprimidos que le haya recetado su médico.

Terapia concomitante y monoterapia (desde 16 años de edad)

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

Dosis recomendada: entre 1000 mg y 3000 mg al día.

Cuando empiece a tomar KEPPRA, su médico le prescribirá una **dosis inferior** durante dos semanas antes de administrarle la dosis diaria más baja.

Adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso igual o inferior a los 50 kg

Su médico le prescribirá la forma farmacéutica de KEPPRA más apropiada según la edad, el peso y la dosis.

Dosis en niños a partir de 4 años de edad con un peso inferior a 50 kg

Su médico le prescribirá la forma farmacéutica de KEPPRA más apropiada según la edad, el peso y la dosis.

KEPPRA solución oral 100 mg/ml es una formulación más apropiada para niños y adolescentes con un peso inferior a los 50 kg y cuando los comprimidos no permiten una dosificación precisa.

Forma de administración

Trague los comprimidos de KEPPRA con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso con agua). Puede tomar KEPPRA con o sin alimentos. Tras la administración oral de levetiracetam se puede apreciar su sabor amargo.

Solución Oral

Tome la solución oral según las instrucciones de su médico.

Monoterapia (desde 16 años de edad)

Adultos (≥ 18 años) y adolescentes (desde 16 años de edad)

Para pacientes a partir de 4 años de edad, medir la dosis adecuada utilizando la jeringa de 10 ml incluida en la caja.

Dosis recomendada: KEPPRA se toma dos veces al día, en dos dosis iguales, cada dosis individual entre 5 ml (500 mg) y 15 ml (1500 mg).

Cuando empiece a tomar KEPPRA, su médico le prescribirá una **dosis inferior** durante dos semanas antes de administrarle la dosis diaria más baja.

Terapia concomitante

Dosis en adultos y adolescentes (de 12 a 17 años)

Para pacientes a partir de 4 años de edad, medir la dosis adecuada utilizando la jeringa de 10 ml incluida en la caja.

Dosis recomendada: KEPPRA se toma dos veces al día, en dos dosis iguales, cada dosis individual entre 5 ml (500 mg) y 15 ml (1500 mg).

Dosis en niños a partir de 4 años de edad

Para pacientes a partir de 4 años de edad, medir la dosis adecuada utilizando la jeringa de 10 ml incluida en la caja.

Dosis recomendada: KEPPRA se toma dos veces al día, en dos dosis iguales, cada dosis individual entre 0,1 ml (10 mg) y 0,3 ml (30 mg) por kg de peso corporal del niño (ver en la siguiente tabla los ejemplos de dosis).

Peso	Dosis Inicial 0,1 ml/kg dos veces al día	Dosis Máxima 0,3 ml/kg dos veces al día
15 kg	1,5 ml dos veces al día	4,5 ml dos veces al día
20 kg	2 ml dos veces al día	6 ml dos veces al día
25 kg	2,5 ml dos veces al día	7,5 ml dos veces al día
A partir de 50 kg	5 ml dos veces al día	15 ml dos veces al día

Forma de administración

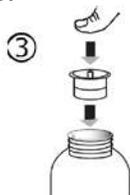
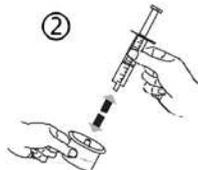
Después de medir la dosis correcta con la jeringa adecuada, KEPPRA solución oral se puede diluir en un vaso de agua o en una mamadera. Puede tomar KEPPRA con o sin alimentos.

Instrucciones para la correcta administración:

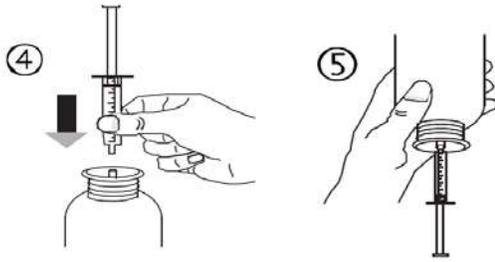
- Abrir el frasco: apretar el tapón y desenroscar en sentido contrario a las agujas del reloj (Figura 1)



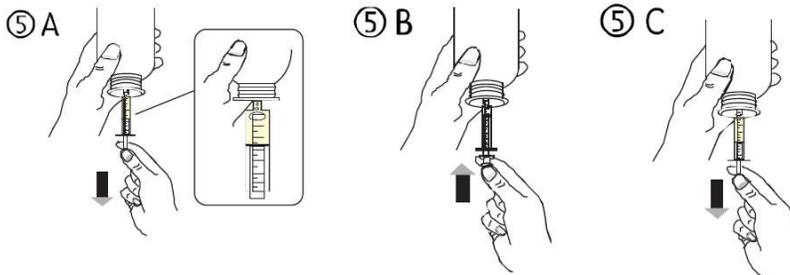
- Separar el adaptador de la jeringa (Figura 2). Insertar el adaptador en el cuello del frasco (Figura 3). Asegurarse de que está bien fijo.



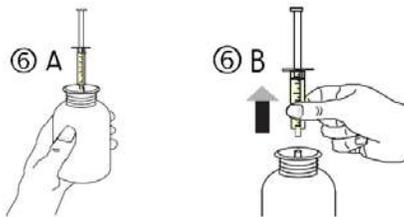
- Tomar la jeringa e introducirla en la abertura del adaptador (figura 4)
- Poner el frasco boca abajo (figura 5)



- Llenar la jeringa con una pequeña cantidad de solución bajando el émbolo (Figura 5A) y después subiéndolo para eliminar cualquier posible burbuja (Figura 5B). Baje el émbolo hasta la marca de graduación que corresponda con la dosis en mililitros (ml) prescrita por su médico (Figura 5C)



- Poner el frasco boca arriba (Figura 6A). Retirar la jeringa del adaptador (figura 6B)



- Vaciar el contenido de la jeringa en un vaso de agua o en una mamadera, bajando el émbolo hasta el final de la jeringa (Figura 7)



- Beber el contenido del vaso o mamadera entero
- Cerrar el frasco con la tapa
- Lavar la jeringa sólo con agua (Figura 8)



Duración del tratamiento

- KEPBRA se utiliza como un tratamiento crónico. Debe continuar con el tratamiento con KEPBRA durante el tiempo indicado por su médico.
- No deje su tratamiento sin la recomendación de su médico ya que puede aumentar su crisis.

Si toma más KEPBRA del que debe

Los posibles efectos adversos de una sobredosis de KEPBRA son somnolencia, agitación, agresividad, disminución de la alerta, inhibición de la respiración y coma.

Contacte a su médico si ha tomado más KEPBRA de lo que debiera. Su médico establecerá el mejor tratamiento posible de la sobredosis.

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.

Si olvidó tomar KEPBRA

Contacte a su médico si ha dejado de tomar una o más dosis.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con KEPBRA

La finalización del tratamiento con KEPBRA debe efectuarse de forma gradual para evitar un incremento de las crisis. Si su médico decide parar su tratamiento con KEPBRA, él/ella le dará las instrucciones para la suspensión gradual de KEPBRA.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4- Posibles reacciones adversas

Al igual que todos los medicamentos, KEPBRA puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufran.

Informe a su médico inmediatamente, o vaya al servicio de urgencias de su hospital más cercano si experimenta:

- Debilidad, mareo o dificultad para respirar, ya que éstos pueden ser signos de una reacción alérgica (anafiláctica) grave
- Hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (edema de Quincke)
- Síntomas de gripe y erupción en la cara seguido de una erupción prolongada con temperatura elevada, niveles de enzimas hepáticas elevadas en test sanguíneos y un aumento en un tipo de células blancas sanguíneas (eosinofilia) y nódulos linfáticos agrandados [Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)]
- Síntomas como bajo volumen de orina, cansancio, náuseas, vómitos, confusión e hinchazón de piernas, brazos o pies, ya que puede ser un signo de disminución súbita de la función renal

- Una erupción cutánea que puede formar ampollas y puede aparecer como pequeñas dianas (puntos centrales oscuros rodeados por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde) (eritema multiforme)
- Una erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson)
- Una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (necrólisis epidérmica tóxica)
- Signos de cambios mentales graves o si alguien a su alrededor nota signos de confusión, somnolencia (adormecimiento), amnesia (pérdida de memoria), deterioro de la memoria (olvidos), comportamiento anormal u otros signos neurológicos incluyendo movimientos involuntarios o incontrolados. Éstos pueden ser síntomas de encefalopatía.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son nasofaringitis, somnolencia (sensación de sueño), dolor de cabeza, fatiga y mareo. Las reacciones adversas como sensación de sueño, sensación de debilidad y mareos pueden ser más frecuentes cuando se inicia el tratamiento o se aumenta la dosis. Sin embargo, estas reacciones adversas deben disminuir con el tiempo.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Nasofaringitis;
- Somnolencia (sensación de sueño), dolor de cabeza.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Anorexia (pérdida de apetito);
- Depresión, hostilidad o agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo o irritabilidad;
- Convulsiones, trastornos del equilibrio, mareos (sensación de inestabilidad), letargo (falta de energía y entusiasmo), temblor (temblor involuntario);
- Vértigo (sensación de rotación);
- Tos;
- Dolor abdominal, diarrea, dispepsia (digestión pesada, ardor y acidez), vómitos, náuseas;
- Erupción en la piel;
- Astenia/fatiga (sensación de debilidad).

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Disminución del número de plaquetas, disminución de los glóbulos blancos;
- Pérdida de peso, aumento de peso;
- Intento de suicidio y pensamientos suicidas, alteraciones mentales, comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, confusión, ataque de pánico, inestabilidad emocional/ cambios de humor, agitación;
- Amnesia (pérdida de memoria), deterioro de la memoria (falta de memoria), coordinación anormal/ataxia (coordinación de los movimientos alterada), parestesia (hormigueo), alteraciones de la atención (pérdida de concentración);
- Diplopía (visión doble), visión borrosa;
- Valores elevados/anormales en las pruebas sobre la funcionalidad del hígado;
- Pérdida de cabello, eczema, picor;
- Debilidad muscular, mialgia (dolor muscular);
- Lesión.

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas

- Infección;
- Disminución de todos los tipos de células sanguíneas;
- Reacciones alérgicas graves [DRESS, reacción anafiláctica (reacción alérgica importante y grave), edema de Quincke (hinchazón de cara, labios, lengua y garganta)];

- Disminución de la concentración de sodio en sangre;
- Suicidio, trastornos de la personalidad (problemas de comportamiento), pensamiento anormal (pensamiento lento, dificultad para concentrarse);
- Delirio;
- Encefalopatía (ver subsección “Informe a su médico inmediatamente” para ver una descripción detallada de los síntomas);
- Las crisis epilépticas pueden empeorar o producirse con más frecuencia;
- Espasmos musculares incontrolables que afectan a la cabeza, al torso y a las extremidades, dificultad para controlar los movimientos, hipercinesia (hiperactividad);
- Cambio del ritmo cardíaco (electrocardiograma);
- Pancreatitis (inflamación del páncreas);
- Insuficiencia hepática, hepatitis (inflamación del hígado);
- Disminución súbita de la función renal;
- Erupción cutánea, que puede dar lugar a ampollas que pueden aparecer como pequeñas dianas (puntos centrales oscuros rodeados por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde) (eritema multiforme), una erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson) y una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (necrólisis epidérmica tóxica);
- Rabdomiólisis (rotura del tejido muscular) y aumento asociado de creatinfosfoquinasa sanguínea. La prevalencia es significativamente mayor en pacientes japoneses en comparación con pacientes no japoneses;
- Cojera o dificultad para caminar;
- Combinación de fiebre, rigidez muscular, presión arterial y frecuencia cardíaca inestables, confusión, estado de bajo nivel de conciencia (pueden ser signos de un trastorno llamado *síndrome neuroléptico maligno*). La prevalencia es significativamente mayor en pacientes japoneses en comparación con pacientes no japoneses

Informe de reacciones adversas

Si usted padece eventos adversos, consulte a su médico. Esto incluye posibles eventos adversos no listados en este prospecto.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A al 0800 220 4752.

Al informar los eventos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5- Conservación de KEPPRA MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

KEPPRA Comprimidos: Conservar a temperatura no mayor a 30°C.

KEPPRA Solución Oral: Conservar a temperatura inferior a 30°C. Conservar en su envase original para protegerlo de la luz. Una vez abierto puede conservarse hasta 7 meses.

6- Contenido del envase e información adicional

Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene:

Levetiracetam 500 mg; Croscarmelosa de sodio; Macrogol 6000; Sílice coloidal anhidra; Estearato de magnesio; Opadry 85F32004.

Cada comprimido recubierto de 1000 mg contiene:

Levetiracetam 1000 mg; Croscarmelosa de sodio; Macrogol 6000; Sílice coloidal anhidra; Estearato de magnesio; Opadry 85F18422.

Cada ml de solución oral contiene:

Levetiracetam 100 mg; Citrato de sodio; Ácido cítrico monohidrato; Parahidroxibenzoato de metilo; Parahidroxibenzoato de propilo; Glicirrizato de amonio; Glicerol 85%; Maltitol; Acesulfame potásico; Sabor Uva Firmenich 501040A; Agua purificada.

KEPPRA 500 mg: Envases conteniendo 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

KEPPRA 1000 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

KEPPRA Solución Oral 100 mg/ml: Envase conteniendo 300 ml acompañado de una jeringa oral graduada de 10 ml y un adaptador para la jeringa.

LIBRE DE GLUTEN

Directora Técnica: Clarisa del Campo – Farmacéutica.

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: **GSK Biopharma Argentina S.A.** – Lab.: Heredia 563, (C1427CNG) CABA, Argentina.

Adm.: Av. del Libertador 7202, piso 4, (C1429BMS), CABA, Argentina.

Importado por: GlaxoSmithKline Uruguay S.A., Salto 1105, Montevideo. Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) Tel.1722.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GSK Biopharma Argentina S.A. – 0800 220 4752 ó GlaxoSmithKline Uruguay S.A.- 24198333- int.- 182

No todas las presentaciones de KEPPRA/Levetiracetam comprimidos recubiertos se encuentran disponibles en todos los países.

PIL EMA EMEA H C 000277-WS2067 (10Mar2022)

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

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.

©20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



VIZZI Noelia Claudia
CUIL 27288153472

Página 25 de 25



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-21162183- GSK BIOPHARMA - inf pacientes - Certificado N48.625.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.13 19:33:00 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.13 19:33:01 -03:00