



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-21957936-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-21957936-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 corrección de un error material que se habría deslizado en la Disposición DI-2024-824-APN-ANMAT#MS, correspondiente a la especialidad medicinal denominada KEPPRA / LEVETIRACETAM, forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN / LEVETIRACETAM 100 mg / ml, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LEVETIRACETAM 500 mg, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LEVETIRACETAM 1000 mg, SOLUCIÓN ORAL / LEVETIRACETAM 100 mg / ml, Certificado N° 48.625.

Que el error detectado recae en el Artículo 1° en la omisión de autorización del proyecto de prospecto para las formas farmacéuticas comprimidos recubiertos y solución oral.

Que dicho error se considera subsanable, en los términos de lo normado por el Artículo 101 del reglamento aprobado por Decreto N° 1759/72 (T.O. 2017).

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

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

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°. -Rectifícase el error material detectado en el Artículo 1° de la Disposición DI-2024-824-APN-ANMAT#MS, autorizase e incorporase el prospecto obrante en el documento IF-2024-41308646-APN-DERM#ANMAT.

ARTÍCULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.625 siempre que el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-21957936-APN-DGA#ANMAT

mb

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.05.10 16:44:32 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.05.10 16:44:37 -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 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 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 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 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 de 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 de 50 kg o más es la misma que en los adultos para todas las indicaciones.

Consulte la sección anterior en *Adultos (≥ 18 años)* y *adolescentes (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 ninguna reacción adversa 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 embrionario (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.

Lista tabulada de reacciones adversas

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: $< 1/10.000$

MedDra Sistema de Clasificación de Órganos	Categoría de Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Nasofaringiti s			Infección

<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>			Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>				Reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis).
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>		Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia.
<u>Trastornos psiquiátricos</u>		Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad	Intento de suicidio, ideación suicida, alteraciones psicóticas, comportamiento anormal, alucinaciones, ira, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambio de humor, agitación	Suicidio, trastornos de personalidad, pensamiento anormal, delirio
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	Somnolencia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención	Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia, alteración de la marcha, encefalopatía, crisis epilépticas agravadas, síndrome neuroléptico maligno*
<u>Trastornos oculares</u>			Diplopía, visión borrosa	
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>		Vértigo		
<u>Trastornos cardíacos</u>				Prolongación del intervalo QT en el

				electrocardiograma
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>		Tos		
<u>Trastornos gastrointestinales</u>		Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas		Pancreatitis
<u>Trastornos hepatobiliares</u>			Pruebas anormales de la función hepática	Fallo hepático, hepatitis
<u>Trastornos renales y urinarios</u>				Lesión renal aguda
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		Rash	Alopecia, eczema, prurito	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>			Debilidad muscular, mialgia	Rabdomiólisis y aumento de la creatinfosfoquinas a sanguínea*
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>		Astenia/fatiga		
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>			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 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 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.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A GSK Biopharma Argentina S.A. – 0800 220 4752

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 última actualización: 24/01/2024 Disp. N° DI-2024-824-APN-ANMAT#MS

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

©2024 Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto prod. KEPPRA EX-2024-21957936- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.23 11:24:51 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.23 11:24:51 -03:00