

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg/mL

NOMBRE DEL PRODUCTO

KEPPRA® concentrado para solución para infusión 100 mg/mL

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Concentrado para solución para infusión: cada ml contiene 100 mg de levetiracetam.

Cada vial de 5 mL de KEPPRA-concentrado solución para infusión contiene:

Levetiracetam 500 mg.

Excipientes (acetato de sodio trihidratado, cloruro de sodio, agua para inyección, ácido acético glacial para ajustar pH a 5,5,) c.s.

FORMAS FARMACÉUTICAS

Concentrado para solución para infusión

El concentrado para solución para infusión de *Levetiracetam* 100 mg/mL es una solución transparente, incolora, estéril.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

KEPPRA está indicado como monoterapia, en el tratamiento de las crisis convulsivas de inicio parcial, con o sin generalización secundaria; en pacientes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

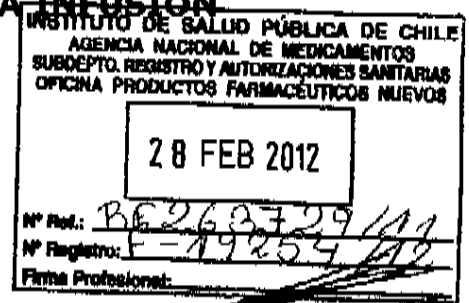
KEPPRA está indicado como terapia concomitante:

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

Levetiracetam concentrado es una alternativa para pacientes en los que no es factible temporalmente la administración oral.

POSOLOGÍA Y MÉTODOS DE ADMINISTRACIÓN

Levetiracetam concentrado es para uso intravenoso solamente y la dosis recomendada se debe diluir en al menos 100 mL de un diluyente compatible y administrarla por vía intravenosa en forma de infusión intravenosa de 15 minutos.



**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg/mL**

La terapia con levetiracetam puede ser iniciada con administración intravenosa u oral. La conversión de la administración oral a la intravenosa y viceversa se puede realizar directamente sin ajustes. Se deben mantener la dosis diaria total y la frecuencia de administración.

No hay experiencia con la administración de levetiracetam intravenoso por períodos mayores a 4 días.

Monoterapia

La dosis de inicio recomendada es 250 mg dos veces al día que se debe aumentar hasta una dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día después de 2 semanas. La dosis puede aumentarse adicionalmente en 250 mg dos veces al día cada dos semanas dependiendo de la respuesta clínica. La dosis máxima es 1500 mg dos veces al día.

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

Terapia agregada

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

No se recomienda el uso del concentrado para solución para infusión de Levetiracetam en niños menores de 4 años, debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Adultos (≥18 años) y adolescentes (12 a 17 años) con peso de 50 kg ó más

La dosis terapéutica inicial es ~~4000~~ **500** mg/día. Esta dosis se puede iniciar el primer día de tratamiento.

Dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad la dosis diaria se puede aumentar hasta ~~3000~~ **1500** mg/día. Los cambios en la dosis se pueden realizar en incrementos o reducciones de ~~4000~~ **500** mg/día cada dos a cuatro semanas.

Ancianos (a partir de los 65 años de edad)

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes ancianos con función renal comprometida (vea "Pacientes con insuficiencia renal" abajo).

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

La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg dos veces al día.

En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis hasta los 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deberían exceder de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg/mL

aumentos/reducciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se debe utilizar la menor dosis eficaz.

La dosificación en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

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

Posología recomendada para niños y adolescentes:

Peso	Dosis de inicio: 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 los 50 kg ⁽²⁾	500 mg dos veces al día	1500 mg dos veces al día

⁽¹⁾ Preferiblemente los niños de ~~20~~ **25** kg o menos deben empezar el tratamiento con solución oral de levetiracetam 100 mg/mL

⁽²⁾ La posología en niños y adolescentes de 50 kg o más es la misma que en los adultos.

Uso en niños de edad inferior a los 4 años

KEPPRA® concentrado para solución para infusión 100 mg/mL no está recomendado para uso en niños menores de 4 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

La dosis diaria debe ser individual dependiendo de la función renal.

Para pacientes adultos, referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis indicada. Para usar esta tabla de dosificación, es necesaria una estimación del clearance de creatinina en mL/min (CLcr). El CLcr en mL/min puede ser estimado a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dL) a partir de la siguiente fórmula.

$$\text{CLcr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{edad (años)}) \times \text{peso (Kg.)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}} \quad (\times 0,85 \text{ para mujeres})$$

Entonces se ajusta el CLcr para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg/mL**

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

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

$$\text{CLcr (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Cl cr (mL/min)} \times \text{Ks}}{\text{Creatinina sérica (m/dL)}}$$

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

Ajuste de dosis para pacientes adultos con insuficiencia renal

Grupo	Clearance de creatinina (mL/min/1,73 m ²)	Dosis y frecuencia
Normal día	> 80	500 a 1500 mg dos veces al
Leve día	50- 79	500 a 1000 mg dos veces al
Moderada día	30- 49	250 a 750 mg dos veces al
Severa día	< 30	250 a 500 mg dos veces al
Insuficiencia Renal Terminal, en diálisis ⁽¹⁾		500 a 1000 mg una vez al día ⁽²⁾

(1) Una dosis de carga de 750 mg es recomendada en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

(2) Seguido de la diálisis, una dosis de 250 a 500 mg es recomendada.

Para niños con insuficiencia renal, la dosis de Levetiracetam necesita ser ajustada en base a la función renal. Esta recomendación está basada en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

Grupo	Clearance de creatinina (ml/min/1.73 m ²)	Dosis y frecuencia en niños a partir de 4 años de edad y adolescentes con menos de 50 kg de peso

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg/mL**

Normal	>80	10 a 30 mg/kg dos veces al día
Leve	50 – 79	10 a 20 mg/kg dos veces al día
Moderada	30 – 49	5 a 15 mg/kg dos veces al día
Severa	<30	5 a 10 mg/kg dos veces al día
Insuficiencia renal terminal, en diálisis	--	10 a 20 mg/kg una vez al día ⁽¹⁾ ⁽²⁾

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

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

PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática severa, el clearance de creatinina puede subestimar la insuficiencia renal, por lo tanto, una reducción de 50% de la dosis de mantenimiento se recomienda cuando el clearance de creatinina es <60 mL/min/1,73 m².

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES ESPECIALES DURANTE SU USO

Discontinuación de terapia

Según los estudios, si **KEPPRA**[®] es discontinuado se recomienda disminución gradual de ésta. (Por ejemplo en adultos y adolescentes de 50 Kg de peso o más: reducciones de 500 mg dos veces al día cada 2 a 4 semanas; en los niños: la disminución de la dosis no debe exceder 10 mg/kg dos veces al día cada 2 semanas).

Insuficiencia renal

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg/mL**

La administración de **KEPPRA®** a pacientes con insuficiencia renal pueden requerir ajuste en sus dosis. En pacientes con insuficiencia hepática severa, el cálculo de la función renal es recomendado antes de la selección de dosis (ver posología).

Suicidio

Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio, pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos o comportamientos suicidas debiendo considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

Población pediátrica

Los datos disponibles en niños no sugieren efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

Concentrado para solución para infusión:

Este producto medicinal contiene 0,83 mmol (o 19 mg) de sodio por cada vial. Debe tomarse en consideración en pacientes sometidos a una dieta controlada en sodio.

INTERACCIÓN CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Antiepilépticos

Datos pre-marketing de estudios clínicos indican que **KEPPRA®** no influye en las concentraciones séricas de otros fármacos antiepilépticos como fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona; y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de **KEPPRA®**.

Un estudio retrospectivo de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (4 a 17 años) confirma que la terapia combinada con levetiracetam administrado por vía oral no influencia las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina, valproato, topiramato o lamotrigina. Sin embargo, los datos sugieren un aumento de un 22% en el clearance de levetiracetam en niños que toman fármacos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. El ajuste de la dosis no es requerida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg/mL

Probenecid

Con Probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueador de la secreción tubular renal, se ha demostrado que inhibe el clearance renal del metabolito primario pero no del levetiracetam. Sin embargo, la concentración de este metabolito permanece baja. Es esperable que otros productos medicinales que son excretados por secreción activa tubular también pudieran disminuir el clearance renal del metabolito. El efecto del levetiracetam sobre el probenecid no ha sido estudiado y el efecto del levetiracetam en otros productos secretados activamente como por ejemplo AINES, sulfonamidas y metotrexato, son desconocidos.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas

Dosis diarias de 1000 mg de Levetiracetam no influyen la farmacocinética de anticonceptivos orales, (etinil-estradiol y levonorgestrel); los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona) no fueron modificados. Dosis diarias de 2000 mg de Levetiracetam no influyen la farmacocinética de la digoxina y la warfarina; el tiempo de protrombina no fue modificado. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no influyen la farmacocinética del levetiracetam.

No hay estudios sobre la interacción del levetiracetam con el alcohol.

EMBARAZO Y LACTANCIA

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

KEPPRA[®] no debería ser usado durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea estrictamente necesario.

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar las concentraciones de levetiracetam. Se ha observado disminución de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta el 60% de la concentración inicial antes del embarazo).

Debe asegurarse un control clínico adecuado de la mujer embarazada tratada con levetiracetam.

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

El Levetiracetam es excretado en la leche materna humana. Por lo tanto, el amamantamiento no es recomendable si la madre está recibiendo levetiracetam. Sin embargo, si durante el período de lactancia es necesario el tratamiento con

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg/mL**

levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniéndose en cuenta la importancia de la lactancia natural.

EFFECTOS EN LA HABILIDAD PARA MANEJAR Y USAR MÁQUINAS

No se han efectuado estudios sobre los efectos en la habilidad para manejar y usar máquinas.

Dada la sensibilidad individual, algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o seguido del aumento de dosis. Por ende, se debe tener precaución en aquellos pacientes que realizan trabajos demandantes, como por ejemplo, personas que manejan vehículos u operan maquinarias. Se recomienda a los individuos tratados no operar con máquinas hasta que se establezca que su habilidad con ellas no se ve afectada.

EFFECTOS INDESEABLES

Estudios clínicos

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

~~El 2,4% de los pacientes tratados con **KEPPRA**[®] y el 2% de los pacientes tratados con placebo experimentaron reacciones adversas serias.~~

El perfil de acontecimientos adversos que se muestra más abajo se basa en el análisis del conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo en todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3.416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos se complementan con el uso de levetiracetam en los correspondientes ensayos de extensión abierta, así como con la experiencia postcomercialización.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron:

Nasofaringitis, somnolencia, cefalea, astenia y mareos. En el análisis de los datos de seguridad no se observó una clara relación dosis respuesta, pero la incidencia y la severidad de las reacciones adversas a nivel del sistema nervioso central, decrecen con el tiempo. El perfil de seguridad de levetiracetam es, en general,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg/mL

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 incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes, niños y lactantes mayores de 1 mes) y en la experiencia post-comercialización 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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<u>Infecciones e infestaciones</u>	<u>Nasofarinitis</u>			<u>Infección</u>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>			<u>Trombocitopenia, leucopenia ⁽¹⁾</u>	<u>Pancitopenia ⁽¹⁾, neutropenia ⁽¹⁾</u>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>		<u>Anorexia</u>	<u>Pérdida de peso ⁽¹⁾, aumento de peso</u>	
<u>Trastornos psiquiátricos</u>		<u>Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad ⁽¹⁾, insomnio, nerviosismo/irritabilidad</u>	<u>Intento de suicidio ⁽¹⁾, ideación suicida ⁽¹⁾, alteraciones psicóticas ⁽¹⁾, comportamiento anormal ⁽¹⁾, alucinaciones ⁽¹⁾, cólera ⁽¹⁾, estado confusional ⁽¹⁾, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación</u>	<u>Suicidio Completado ⁽¹⁾, trastornos de personalidad, pensamiento anormal</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Somnolencia, cefalea</u>	<u>Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor</u>	<u>Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia ⁽¹⁾, alteración de la atención</u>	<u>Coreoatetosis ⁽¹⁾, discinesia ⁽¹⁾, hiperkinesia</u>
<u>Trastornos oculares</u>			<u>Diplopía, visión borrosa</u>	
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>		<u>Vértigo</u>		
<u>Trastornos gastrointestinales</u>		<u>Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas</u>		<u>Pancreatitis ⁽¹⁾</u>

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg/mL**

<u>Trastornos hepatobiliares</u>			<u>Pruebas anormales de la función hepática ⁽¹⁾</u>	<u>Fallo hepático ⁽¹⁾, hepatitis ⁽¹⁾</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		<u>Rash</u>	<u>Alopecia ⁽¹⁾, eczema, prurito</u>	<u>Necrólisis epidérmica tóxica ⁽¹⁾, síndrome de Stevens-Johnson ⁽¹⁾, eritema multiforme ⁽¹⁾</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>			<u>Debilidad muscular, mialgia</u>	
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>		<u>Astenia/fatiga</u>		
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>			<u>Lesión</u>	

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

⁽²⁾ En alguno de los casos se identificó supresión de la médula ósea.

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.

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 ensayos de extensión abierta y controlados con placebo. Sesenta (60) de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En pacientes de 4- 16 años de edad, un total de 645 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo y de extensión abierta, 233 de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En ambos rangos de edad pediátricos, estos datos se complementan con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam. El perfil de seguridad de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg/mL

adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4%), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global. En lactantes y niños de 1 mes a menos de 4 años de edad, irritabilidad (muy frecuente, 11,7%) y coordinación anormal (frecuente, 3,3%) fueron notificados más frecuentemente que en otros grupos de edad o que en el perfil de seguridad global. Un estudio de seguridad pediátrica doble ciego controlado con placebo con diseño de no-inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de Keppra en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial. Se concluyó que Keppra no era diferente (no era inferior) a placebo con respecto al cambio en la puntuación en la escala "Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite" desde el inicio en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento, medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado (cuestionario CBCL de Achenbach), indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con Keppra. Sin embargo los sujetos que tomaron Keppra en el ensayo de seguimiento a largo plazo abierto no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su función emocional y comportamiento; en concreto, las medidas del comportamiento agresivo no empeoraron con respecto al inicio.

~~En los sujetos tratados con monoterapia un 40,8% experimentaron al menos una reacción adversa relacionada con el fármaco.~~

~~Las reacciones adversas presentadas de forma más frecuente fueron fatiga y somnolencia.~~

~~Un estudio realizado en niños de 4 a 16 años mostró que un 55,4% de los pacientes en el grupo de KEPPRA[®], y un 40,2% de los pacientes tratados con placebo presentaron reacciones adversas.~~

~~No se presentaron reacciones adversas serias (0% de los pacientes) en el grupo de KEPPRA[®] mientras que si lo experimentaron el 1% de los pacientes en el grupo con placebo.~~

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

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

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg/mL**

~~Un estudio pediátrico de seguridad, doble ciego, controlado con placebo, con un diseño de no inferioridad, ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con convulsiones de inicio parcial. Se concluyó que levetiracetam no fue diferente (no inferior) al placebo, en relación con el cambio desde la línea basal en las puntuaciones de las Escalas de Leiter R para el compuesto de la Memoria y Atención y la Memoria Retentiva, en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función del comportamiento y emocional, indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con levetiracetam, evaluados de manera estandarizada y sistemática a través de un instrumento validado (CBCL - Cuestionario de Comportamiento en Niños de Achenbach). Sin embargo, los sujetos que tomaron levetiracetam en el estudio abierto de seguimiento a largo plazo, no experimentaron, en promedio, un empeoramiento en sus funciones del comportamiento y emocional; en particular, las mediciones de comportamiento agresivo no fueron peores que en la medición basal.~~

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

~~Un ensayo realizado en adultos y niños (de 4 a 65 años) con epilepsia generalizada idiopática con crisis tónicas clónicas generalizadas primarias mostró que, el 30,2% de los pacientes en el grupo tratado con **KEPPRA**[®] y el 20,8% de los pacientes en el grupo tratado con placebo experimentaron reacciones adversas, que se consideraron relacionadas con el tratamiento. La reacción adversa más frecuente fue fatiga.~~

~~Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con el concentrado de solución para infusión de levetiracetam fueron cefalea y mareos.~~

~~Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos (adultos y niños) están listadas a continuación en la tabla por sistema, órgano, clase y frecuencia. La frecuencia está definida a continuación: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$), incluyendo estudios aislados.~~

~~**Efectos indeseable muy comunes ($\geq 10\%$)**~~

~~Trastornos generales: astenia. Trastornos del sistema nervioso: somnolencia/fatiga.~~

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg/mL**

Efectos indeseables comunes ($\geq 1\%$; $<10\%$)

- ~~— Trastornos hematológicos: trombocitopenia~~ **Trastornos gastrointestinales:** dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos.
- ~~— Trastornos del sistema nervioso: amnesia, ataxia, convulsión, mareos, cefalea, hiperquinesia, temblor, trastornos del equilibrio, trastornos de la atención, deterioro de la memoria.~~
- ~~— Trastornos psiquiátricos: agresividad, agitación, depresión, labilidad emocional/fluctuaciones del ánimo, hostilidad, insomnio, irritabilidad, nerviosismo, trastornos de la personalidad, pensamiento anormal.~~
- ~~— Trastornos del metabolismo y nutrición: anorexia, aumento del peso. El riesgo de anorexia es mayor cuando se administra concomitantemente topiramato con levotiracetam.~~
- ~~— Trastornos del oído y laberinto: Vértigo~~
- ~~— Trastornos oculares: Diplopía, visión borrosa.~~
- ~~— Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo: mialgia~~
- ~~— Heridas, envenenamiento o complicaciones de procedimientos: herida accidental.~~
- ~~— Infecciones e infestaciones: infección, rino faringitis.~~
- ~~— Trastornos respiratorios, torácicos o mediastinales: incremento de tos~~
- ~~— Trastornos cutáneos o subcutáneos: eczema, prurito, rash.~~

Experiencia post marketing:

Durante la experiencia post marketing, los trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos han sido los más frecuentemente reportados.

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos listadas más arriba, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante la experiencia post marketing. Los datos son insuficientes para estimar la incidencia en la población tratada.

- ~~— Trastornos hematológicos y del sistema linfático: leucopenia, neutropenia, pancitopenia (con supresión de médula ósea identificada en algunos casos).~~
- ~~— Trastornos psiquiátricos: comportamiento anormal, enojo, ansiedad, confusión, alucinaciones, trastornos psicóticos, suicidio, intento de suicidio e ideación suicida.~~
- ~~— Trastornos del sistema nervioso: parestesia.~~
- ~~— Trastornos cutáneos y subcutáneos: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y alopecia; en varios casos de alopecia, se observó recuperación cuando se discontinuó levotiracetam.~~
- ~~— Trastornos gastrointestinales: pancreatitis.~~
- ~~— Trastornos hepato biliares: hepatitis, falla hepática.~~
- ~~— Otros: tests de función hepática anormales, pérdida de peso.~~

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:RF263729/11

Reg.ISP N° F-19254/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg/mL**

SOBREDOSIS

Síntomas

Somnolencia, agitación, agresión, disminución del nivel de conciencia, depresión respiratoria y coma fueron observados con la sobredosis por **KEPPRA®**.

Manejo de la sobredosis

No existe antídoto específico para el Levetiracetam. El tratamiento de la sobredosis será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficiencia de la extracción mediante diálisis es del 60% para el Levetiracetam y de un 74% para el metabolito primario.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármaco-terapéutico: antiepilépticos, code ATC: N03AX14.

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

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del Levetiracetam aún no se encuentra muy claro pero al parecer su mecanismo de acción es distinto al de los otros medicamentos antiepilépticos. Los experimentos *in-vitro* e *in-vivo* sugieren que no afecta al normal funcionamiento celular ni a la neurotransmisión.

Estudios *in-vitro* muestran que el Levetiracetam afecta los niveles de Ca^{2+} a nivel intraneuronal mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca^{2+} de tipo N y mediante una reducción de la liberación de Ca^{2+} de las reservas intraneuronales. Además, revierte parcialmente la reducción de las corrientes dependientes de GABA, y de glicina inducida por el zinc y los β -carbonilos. Además, un estudio *in-vitro* del Levetiracetam muestra que éste se une a un punto específico del tejido cerebral del roedor. Este sitio específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, la cual se cree que está involucrada en la fusión vesicular y la exocitosis del neurotransmisor. El levetiracetam y sus análogos relacionados muestran un orden en ranking de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de protección contra las crisis de epilepsia. Esto sugiere que la interacción entre el Levetiracetam y la proteína 2A de la vesícula sináptica contribuye al mecanismo de acción antiepiléptico del producto.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg/mL**

Efectos farmacodinámicos

El Levetiracetam induce protección sobre las crisis convulsivas en un amplio rango de modelos animales de convulsiones generalizadas parciales y primarias sin tener un efecto pro convulsivante. El metabolito primario es inactivo.

En humanos, la actividad en ambas condiciones epilepsia parcial y generalizada (descargas epilépticas/ respuesta fotoparoxística) han confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico preclínico.

Experiencia clínica

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

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

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg/mL**

La eficacia de levetiracetam en monoterapia se demostró en un ensayo doble ciego, de grupos paralelos, de no inferioridad frente a carbamazepina de liberación controlada en 576 pacientes a partir de los 16 años con epilepsia de nuevo o reciente diagnóstico. Los pacientes tenían que presentar crisis parciales no provocadas o únicamente crisis tónico-clónicas generalizadas. Los pacientes fueron aleatorizados a 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 concomitantemente con levetiracetam (36 de 69 pacientes adultos).

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

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

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

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

La eficacia de levetiracetam se demostró en un ensayo doble ciego de 24 semanas, controlado con placebo en el que se incluyeron adultos, adolescentes y un número limitado de niños con Epilepsia Generalizada Idiopática con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en diferentes síndromes (epilepsia mioclónica juvenil,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg/mL

ausencia juvenil, ausencia infantil, o epilepsia con crisis de Gran Mal al despertar). En este estudio, la dosis de levetiracetam fue de 3000 mg/día para adultos y adolescentes o de 60mg/kg/día para niños, administrados en dos dosis separadas.

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

Propiedades farmacocinéticas

Levetiracetam es un compuesto altamente soluble y permeable. Su comportamiento es lineal y con poca variabilidad intra e interindividual. No hay modificación del clearance luego de repetidas administraciones. No hay evidencia de variabilidad relevante de género, raza o ritmo circadiano. El perfil farmacocinético es comparado en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia.

Dada su absorción completa y lineal, los niveles plasmáticos se pueden predecir mediante dosis oral expresado en mg/kg de peso corporal. Por lo tanto no hay necesidad de monitorear los niveles plasmáticos del levetiracetam.

Se ha demostrado que existe una correlación significativa entre la concentración en saliva y el nivel plasmático del levetiracetam en adultos y niños (la relación saliva / plasma van de 1 a 1,7 en comprimidos orales y después de 4 horas de la administración de la solución oral).

Adultos y adolescentes

Absorción

El Levetiracetam es absorbido rápidamente luego de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta de la forma oral es cercana al 100%.

La concentración máxima a nivel plasmática ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanzan 1,3 horas luego de su administración. La concentración al estado estacionario se alcanza 2 días después de su administración dos veces al día.

El peak de concentración ($C_{m\acute{a}x}$) es de 31 a 43 $\mu\text{g/mL}$ seguido de una dosis única de 1000 mg, ó 1000 mg repetido dos veces al día, respectivamente.

La absorción es dosis independiente y no se ve afectada por los alimentos.

Distribución

No hay estudios de distribución en tejidos humanos.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.:RF263729/11

Reg.ISP N° F-19254/12

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg/mL**

Ni levetiracetam ni su metabolito primario se unen significativamente a las proteínas del plasma (<10%).

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

Biotransformación

Levetiracetam no es metabolizado extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24% de la dosis) es mediante la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La producción del metabolito primario, ucb L057, no tiene soporte en el sistema citocromo P₄₅₀ presente en el hígado. La hidrólisis del grupo acetamida es medible en varios tejidos del cuerpo incluido las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

Otros dos metabolitos menores también fueron identificados. Uno se obtuvo por hidroxilación del anillo de pirrolidona (1,6% de la dosis), y el otro mediante la apertura del anillo de pirrolidona (0,9% de la dosis).

Otros componentes sin identificar corresponden solo al 0,6% de la dosis.

No se observó interconversión de ningún enantiómero del levetiracetam o su metabolito primario en la experiencia *in-vivo*.

Los estudios *in vitro* han demostrado que levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las isoformas principales del citocromo P450 hepático humano (CYP3A4, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP1A2), la enzima glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) ni la actividad de la epóxido hidrolasa.

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 interaccione con otras sustancias, o viceversa.

Eliminación

La vida media del fármaco en adultos fue de 7±1 hora, la que no varía con la dosis, ruta de administración o administración repetitiva. El promedio total del clearance corporal es de 0,96 mL/min./kg.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg/mL

La mayor vía de excreción es la urinaria, alcanzando una media del 95% de la dosis (aproximadamente un 93% de la dosis se excreta dentro de las primeras 48 horas). La excreción vía fecal es aproximadamente un 0,3% de la dosis.

La excreción urinaria acumulativa del Levetiracetam ocurre en un 66% y de su metabolito primario en un 24% de la dosis, durante las primeras 48 horas.

El clearance renal del levetiracetam y del ucb LO57 es de 0,6 y de 4,2 mL/min./kg respectivamente, indicando que el levetiracetam es excretado mediante filtración glomerular con la subsecuente reabsorción tubular y el metabolito primario también es excretado por secreción activa tubular junto con filtración glomerular.

La eliminación del levetiracetam se correlaciona con el clearance de creatinina.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg/mL**

Ancianos

En ancianos la vida media del producto aumenta en un 40% (10 a 11 horas). Esto está relacionado con la función renal que está más deteriorada en este segmento.

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.

Siguiendo la administración de una dosis oral (20 mg/kg) en niños epilépticos (6 a 12 años), la vida media del Levetiracetam fue de 6 horas. El ajuste del peso corporal del clearance fue aproximadamente de un 30% más en niños que en adultos.

Siguiendo repetidas dosis orales (20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (4 a 12 años), el Levetiracetam es absorbido rápidamente. El peak de la concentración en el plasma se observó de 0,5 a 1 hora después de la dosis. Se observó un comportamiento lineal de la droga. La vida media es de aproximadamente 5 horas. El clearance corporal aparente fue de 1,1 mL/min/kg.

Insuficiencia renal

El clearance renal aparente corporal de ambos, el levetiracetam y su metabolito primario se correlaciona con el clearance de creatinina. Por esto, se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de levetiracetam, basado en el clearance de creatinina en pacientes con insuficiencia renal de moderada a severa.

En la fase terminal de falla renal, en sujetos anúricos, la vida media del fármaco fue aproximadamente de 25 a 3,1 horas en periodos interdiálisis e intradiálisis, respectivamente.

La fracción que se removió del Levetiracetam durante una sesión de diálisis de 4 horas fue de 51%.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg/mL

Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada, no hubo una modificación relevante del clearance de Levetiracetam. En la mayoría de los sujetos con insuficiencia hepática severa el clearance de Levetiracetam se redujo en más de un 50% debido a la insuficiencia renal concomitante.

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática severa, el clearance de creatinina puede subestimar la insuficiencia renal, por lo tanto, una reducción de 50% de la dosis de mantenimiento se recomienda cuando el clearance de creatinina es $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos según estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad o potencial carcinogénico. Efectos adversos no observados en los estudios clínicos pero sí vistos en la rata y en menor medida en ratones a nivel de exposición similares a los niveles de exposición humanos, y con posible repercusión en el uso clínico, fueron modificaciones hepáticas, que indican una respuesta adaptativa como por ejemplo un aumento de peso, la hipertrofia centrolobular, infiltración grasa y aumento de las enzimas hepáticas en el plasma.

Carcinogénesis

Se administró levetiracetam en la dieta a ratas durante 104 semanas a dosis de 50, 300 y 1800 mg/kg/día. La dosis más alta corresponde a 6 veces la dosis diaria máxima recomendada para humanos (MRHD por sus siglas en inglés) de 3000 mg con base en mg/m^2 y también ofrece una exposición sistémica (AUC) aproximadamente 6 veces la alcanzada en humanos que recibieron la MRHD. No hubo evidencia de carcinogenicidad. Se han realizado dos estudios en ratones. En un estudio los ratones recibieron levetiracetam en la dieta por 80 semanas a dosis de 60, 240 y 960 mg/kg/día (la dosis alta es equivalente a 2 veces la MRHD basada en mg/m^2 o exposición). En un segundo estudio, los ratones recibieron levetiracetam por sonda oral por 2 años a niveles posológicos de 1000, 2000 y 4000 mg/kg/día. Debido a la baja supervivencia con la dosis mayor de 4000 mg/kg/día de este estudio, se redujo la dosis más alta a 3000 mg/kg/día (equivalente a 12 veces la MRHD). Ningún estudio mostró evidencia de carcinogenicidad.

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

Con 3600 mg/kg/día, en sólo uno de los 2 estudios de EFD, se observó una ligera disminución en el peso fetal asociada con un incremento marginal en las variaciones

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
100 mg/mL**

esqueléticas/anomalías menores. No se observó efecto alguno en la mortalidad embrionaria, ni aumento en la incidencia de malformaciones. El NOAEL (Nivel en el que No se Observan Efectos Adversos) fue de 3600 mg/kg/día en ratas preñadas (x 12 la MRHD en mg/m²) y de 1200 mg/kg/día en fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embriofetal en conejos, con dosis de 200, 600, 800, 1200 y 1800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1800 mg/kg/día indujo una toxicidad materna marcada y una disminución del peso fetal asociada con un aumento en la incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares/esqueléticas. El NOAEL fue <200 mg/kg/día en madres y de 200 mg/kg/día en fetos (igual a la MRHD en mg/m²).

Un estudio de desarrollo perinatal y postnatal fue realizado en ratas, con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1800 mg/kg/día. El NOAEL fue ≥ 1800 mg/kg/día en hembras F0, y para supervivencia, crecimiento y desarrollo de las crías F1 hasta el destete (x 6 la MRHD en mg/m²).

En animales neonatos y juveniles de ratas y perros se demostró que no hubo efectos adversos en ninguna de las etapas del desarrollo o maduración con dosis de hasta 1800 mg/kg/día (x 6 – 17 la MRHD en mg/m²).

PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

Lista de excipientes

Acetato de sodio, ácido acético glacial, cloruro de sodio, Agua para inyecciones.

Incompatibilidades

No se debe mezclar el concentrado con otros productos medicinales excepto diluyentes compatibles.

~~Se determinó su compatibilidad física y estabilidad química al mezclarlo con los siguientes diluyentes por al menos 24 horas y guardado en bolsas de PVC a temperatura ambiente controlada 15-25°C: Cloruro de sodio (0,9%) para inyección, solución para inyección lactato de Ringer, dextrosa 5% para inyecciones.~~

Compatibilidad y estabilidad

Se encontró que levetiracetam para inyecciones es físicamente compatible y químicamente estable al mezclarlo con los siguientes diluyentes: ~~y fármacos antiépilépticos por al menos 24 horas y guardado en bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) a temperatura ambiente controlada 15-30°C (50-86°F).~~

Diluyentes

- Cloruro de sodio (0,9%) para inyección USP

