

---

**Keppra**  
*levetiracetam*

Versión NCDSv09



## Nombre del Producto Medicinal

- KEPPRA, tableta recubierta de 250 mg
- KEPPRA, tableta recubierta de 500 mg
- KEPPRA, tableta recubierta de 750 mg
- KEPPRA, tableta recubierta de 1000 mg
- KEPPRA, solución oral de 100 mg/ml
- KEPPRA, concentrado para solución para infusión de 100 mg/ml

## Composición Cualitativa y Cuantitativa

- KEPPRA, tabletas recubiertas de 250 mg
  - Cada tableta recubierta contiene 250 mg de levetiracetam.
- KEPPRA, tabletas recubiertas de 500 mg
  - Cada tableta recubierta contiene 500 mg de levetiracetam.
- KEPPRA, tabletas recubiertas de 750 mg
  - Cada tableta recubierta contiene 750 mg de levetiracetam.
- KEPPRA, tabletas recubiertas de 1000 mg
  - Cada tableta recubierta contiene 1000 mg de levetiracetam.
- KEPPRA, solución oral de 100 mg/ml
  - Cada ml contiene 100 mg de levetiracetam.
- KEPPRA Concentrado para solución para infusión de, 100 mg/ml
  - Cada ml contiene 100 mg de levetiracetam.

## Excipientes

### KEPPRA, Tablet Recubiertas de 750 mg

#### Proveedor 1

Contiene Amarillo FD&C #6 / Laca amarillo crepúsculo FCF aluminio (E110)

### KEPPRA, Tablet Recubiertas de 250 mg

#### Proveedor 1

Tabletas recubiertas, ranuradas, de color azul, oblongas y grabadas con el código ucb y 250 en un lado. La ranura es solo para facilitar romperla, que la deglución sea fácil y no para dividirla en dosis iguales.

#### Proveedor 2

Tabletas de color azul, recubiertas, oblongas, ranuradas, grabadas con H en un lado y 87 en el otro lado.

### KEPPRA, Tablet Recubiertas de 500 mg

#### Proveedor 1

Tabletas de color amarillo, recubiertas, oblongas, ranuradas y grabadas con el código ucb y 500 en un lado. La ranura es solo para facilitar romperla, que la deglución sea fácil y no para dividirla en dosis iguales.

#### Proveedor 2

Tabletas de color amarillo, recubiertas, oblongas, ranuradas, grabadas con H en un lado y 88 en el otro lado.

### KEPPRA, Tablet Recubiertas de 750 mg

#### Proveedor 1

Tabletas de color naranja, recubiertas, ranuradas, oblongas y grabadas con el código ucb y 750 en un lado. La ranura es solo para facilitar romperla, que la deglución sea fácil y no para dividirla en dosis iguales.

### KEPPRA, Tablet Recubiertas de 1000 mg

#### Proveedor 1

Tabletas de color blanco, recubiertas, ranuradas, oblongas y grabadas con el código ucb y 1000 en un lado. La ranura es solo para facilitar romperla, que la deglución sea fácil y no para dividirla en dosis iguales.

### KEPPRA, Solución Oral de 100 mg/ml

Un líquido claro.

### KEPPRA, Concentrado para Solución para Infusión de, 100 mg/ml

Solución clara e incolora, libre de partículas visibles.

## INFORMACIÓN CLÍNICA

### Indicaciones

#### Levetiracetam está Indicado como Monoterapia en el Tratamiento de:

- Crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes desde 16 años de edad con epilepsia recientemente diagnosticada.

#### Levetiracetam está Indicado como Terapia Complementaria en el Tratamiento de:

- Crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños desde 4 años de edad con epilepsia,
- Crisis mioclónica en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil,
- Convulsión tónico-clónica generalizada primaria en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

El concentrado de Levetiracetam es una alternativa para pacientes (adultos y niños desde 4 años de edad) cuando la administración oral no es temporalmente factible.

### Dosis y Administración

Se puede iniciar la terapia con levetiracetam con administración intravenosa u oral. La conversión desde o hasta administración intravenosa puede realizarse de forma directa, sin ajuste de la dosis. La dosis diaria total y frecuencia de administración deberán mantenerse.

#### Tabletas Recubiertas

Las tabletas recubiertas deben tomarse de forma oral, tragarse con una cantidad suficiente de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos. Después de la administración oral, se puede experimentar el sabor amargo de levetiracetam. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

#### Solución oral

La solución oral puede diluirse en un vaso con agua o un biberón de bebé y puede tomarse con o sin alimentos. Después de la administración oral, se puede experimentar el sabor amargo de levetiracetam. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

#### Concentrado para solución para infusión

El concentrado de Levetiracetam es únicamente para uso intravenoso y la dosis recomendada debe diluirse en al menos 100 ml de un diluyente compatible y administrarse intravenosamente como infusión intravenosa de 15 minutos (véase la Sección de Incompatibilidades y Uso y Manejo)

No hay experiencia con la administración de levetiracetam intravenoso por un periodo mayor a 4 días.

El concentrado de levetiracetam es una alternativa para pacientes (adultos y niños desde 4 años de edad) cuando la administración oral no es factible temporalmente.

### Vía de Administración

#### Para Uso Oral.

- KEPPRA, tableta recubierta de 250 mg
- KEPPRA, tableta recubierta de 500 mg
- KEPPRA, tableta recubierta de 750 mg
- KEPPRA, tableta recubierta de 1000 mg
- KEPPRA, solución oral de 100 mg/ml

#### Para Uso Intravenoso.

- KEPPRA, 100 mg/ml, concentrado para solución para infusión

### Adultos

#### Monoterapia

##### Adultos y Adolescentes desde 16 Años de Edad

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual deberá aumentarse a una dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día después de dos semanas. La dosis puede aumentarse en 250 mg dos veces al día cada dos semanas dependiendo de la respuesta clínica. La dosis máxima es de 1500 mg dos veces al día.

#### Terapia Complementaria

##### Adultos (≥18 Años) y Adolescentes (12 a 17 Años) que Pesen 50 kg o Más

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis puede iniciarse desde el primer día del tratamiento.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 1500 mg dos veces al día. Se pueden hacer cambios en la dosis en aumentos o disminuciones diarias de 500 mg cada dos a cuatro semanas.

#### Niños

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

La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en niños menores de 6 años de edad. La solución oral de Levetiracetam es la formulación preferida para uso en esta población. Además, las concentraciones disponibles de las tabletas no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesan menos de 25 kg, para pacientes que no pueden tragar las tabletas, o para la administración de dosis menores a 250 mg. En todos los casos anteriores deberá utilizarse la solución oral de levetiracetam.

La seguridad y eficacia del concentrado de levetiracetam para solución para infusión en lactantes y niños menores de 4 años de edad han no han sido establecidas.

#### Monoterapia

La seguridad y eficacia de levetiracetam en niños y adolescentes menores de 16 años de edad como tratamiento de monoterapia no han sido establecidas.

No hay datos disponibles.

## Terapia complementaria

### Terapia Complementaria para Niños (4 a 11 Años) y Adolescentes (12 a 17 Años) que Pesan Menos de 50 kg

La solución oral de levetiracetam es la formulación preferida para uso en niños menores de 6 años.

Para niños de 6 años y mayores, levetiracetam solución oral debe usarse para dosis menores a 250 mg, cuando la dosis recomendada no sea múltiplo de 250 mg y no sea loguable mediante la toma de tabletas de diferente concentración y para pacientes que no son capaces de deglutir tabletas.

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

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios en la dosis no deben exceder de aumentos o disminuciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se deberá usar la dosis efectiva más baja.

La dosis en niños de 50 kg o más es la misma que en adultos.

#### Recomendaciones de Dosis Para Niños y Adolescentes

| Peso                       | Dosis inicial                    |  | Dosis máxima                     |  |
|----------------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|--|
|                            | 10 mg/kg dos veces al día        |  | 30 mg/kg dos veces al día        |  |
| 10 kg <sup>(1)</sup>       | 100 mg (1 ml) dos veces al día   |  | 300 mg (3 ml) dos veces al día   |  |
| 15 kg <sup>(1)</sup>       | 150 mg (1.5 ml) dos veces al día |  | 450 mg (4.5 ml) dos veces al día |  |
| 20 kg <sup>(1)</sup>       | 200 mg (2 ml) dos veces al día   |  | 600 mg (6 ml) dos veces al día   |  |
| 25 kg                      | 250 mg dos veces al día          |  | 750 mg dos veces al día          |  |
| Desde 50 kg <sup>(2)</sup> | 500 mg dos veces al día          |  | 1500 mg dos veces al día         |  |

<sup>(1)</sup> Niños de 25 kg o menos deberán iniciar preferiblemente el tratamiento con solución oral de levetiracetam de 100 mg/ml

<sup>(2)</sup> La dosis en niños y adolescentes de 50 kg o más es la misma que en adultos

## Ancianos

Se recomienda un ajuste de dosis en pacientes ancianos con función renal comprometida.

## Insuficiencia-Renal

La dosis diaria deberá individualizarse de acuerdo con la función renal (véase la Sección de Advertencias y Precauciones).

Para pacientes adultos, refiérase a la siguiente tabla y ajuste la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosis, se necesita un estimado de la depuración de creatinina en ml/min del paciente. La CLcr en ml/min puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl), para adultos y adolescentes que pesan 50 kg o más, utilizando la siguiente fórmula:

$$Cl_{cr(ml/min)} = \frac{[140 - edad(años) \times peso(kg)]}{72 \times creatinina\ sérica\ mg/dl} \times [0.85\ para\ mujeres]$$

Después se ajusta la CLcr por el área de superficie corporal (BSA por sus siglas en inglés) como sigue:

$$Cl_{cr(ml/min/1.73\ m^2)} = \frac{Cl_{cr}}{BSA\ del\ sujeto\ (m^2)} \times [1.73]$$

#### Ajuste de dosis para pacientes adultos y adolescentes que pesan más de 50 kg con función renal alterada

| Grupo   | Depuración de creatinina (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) | Dosis y frecuencia               |
|---|---|----------------------------------|
| Normal  | > 80  | 500 a 1500 mg dos veces al día   |
| Leve  | 50-79   | 500 a 1000 mg dos veces al día   |
| Moderada  | 30-49   | 250 a 750 mg dos veces al día    |
| Grave   | < 30  | 250 a 500 mg dos veces al día    |
| Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis (1). | -   | 500 a 1000 mg una vez al día (2) |

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

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

Para los niños con alteración renal, la dosis de levetiracetam debe ajustarse con base en la función renal ya que la depuración de levetiracetam está relacionada con la función renal.

Esta recomendación se basa en un estudio en adultos con alteración renal.

La CLcr en ml/min/1.73 m<sup>2</sup> puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula para adolescentes jóvenes y niños (fórmula Schwartz):

$$Cl_{cr(ml/min/1.73\ m^2)} = \frac{talla(cm) \times ks}{Creatinina\ Sérica\ (mg/dl)} \times [1.73]$$

ks= 0.55 en Niños menores de 13 años y en adolescentes mujeres; ks= 0.7 en adolescentes hombres.

Ajuste de dosis para pacientes niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg con función renal alterada.

| Grupo  | Depuración de creatinina (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ) | Dosis y frecuencia <sup>(1)</sup>                               |  |
|--|---|---|--|
|  |   | Niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg                   |  |
| Normal   | > 80  | 10 a 30 mg/kg (0.10 a 0.30 ml/kg) dos veces al día              |  |
| Leve   | 50-79   | 10 a 20 mg/kg (0.10 a 0.20 ml/kg) dos veces al día              |  |
| Moderada   | 30-49   | 5 a 15 mg/kg (0.05 a 0.15 ml/kg) dos veces al día               |  |
| Grave  | < 30  | 5 a 10 mg/kg (0.05 a 0.10 ml/kg) dos veces al día               |  |
| Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis | -   | 10 a 20 mg/kg (0.10 a 0.20 ml/kg) una vez al día <sup>(5)</sup> |  |

<sup>(1)</sup> Se deberá utilizar solución oral de levetiracetam para dosis menores a 250 mg, para dosis que no sean múltiplo de 250 mg cuando la dosis recomendada no sea loguable mediante la toma de tabletas de diferente concentración y para pacientes que no pueden deglutir tabletas.

<sup>(2)</sup> Se recomienda una dosis de carga de 10.5 mg/kg (0.105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

<sup>(3)</sup> Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0.15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

<sup>(4)</sup> Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 3.5 a 7 mg/kg (0.035 a 0.07 ml/kg).

<sup>(5)</sup> Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0.05 a 0.10 ml/kg).

## Insuficiencia Hepática

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. En pacientes con deterioro hepático grave, la depuración de creatinina puede subestimar la insuficiencia renal. Por lo tanto se recomienda una reducción del 50% en la dosis diaria de mantenimiento cuando la depuración de creatinina es de < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

## Contraindicaciones

Levetiracetam está contraindicado en:

- Hipersensibilidad al levetiracetam o cualquier otro derivado de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes.

## Advertencias y Precauciones

### Suspensión Definitiva

Si levetiracetam debe suspenderse se recomienda que sea retirado gradualmente (p.ej. en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: el decremento en la dosis no debe exceder de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

### Insuficiencia Renal o Hepática

La administración de levetiracetam a pacientes con deterioro renal puede requerir de ajuste de dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis.

### Lesión Renal Aguda

El uso de levetiracetam se ha asociado muy raramente con lesión renal aguda, con un tiempo de inicio que oscila de algunos días a varios meses.

### Conteo de Células Sanguíneas

Se han descrito casos raros de disminución del conteo de células sanguíneas (neutropenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) en asociación con la administración de levetiracetam, en general al inicio del tratamiento. Se recomienda el conteo completo de células sanguíneas en pacientes que experimentan debilidad importante, piroxia, infecciones recurrentes o trastornos de la coagulación (véase la sección de Reacciones Adversas).

### Depresión y/o Ideación Suicida

Se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha mostrado un riesgo ligeramente mayor de pensamientos y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido.

Por lo tanto se deberá vigilar a los pacientes para signos de depresión y/o ideas y comportamiento suicida y se deberá tomar en consideración un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica si emergen signos de depresión y/o ideas o comportamiento suicida.

### Población Pediátrica

La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en lactantes y niños menores de 6 años de edad.

Los datos disponibles en niños no sugieren un impacto sobre el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños siguen siendo desconocidos.

### Excipientes

#### Tabletas Recubiertas

##### Proveedor 1

Las tabletas recubiertas de levetiracetam de 750 mg contienen el agente colorante laca amarillo crepúsculo (E110), que puede causar reacciones de tipo alérgico.

## Interacciones

### Medicamentos Antiepilépticos

Los datos previos a la comercialización de los estudios clínicos realizados en adultos indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los productos medicinales antiepilépticos existentes (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona), y que estos productos medicinales antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Al igual que en los adultos, no hay evidencia de interacciones clínicamente significativas entre productos medicinales en pacientes pediátricos que recibieron 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 el tratamiento complementario con levetiracetam administrado por vía oral no influye en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato administrados concomitantemente. Sin embargo, los datos sugirieron un 20% más de depuración de levetiracetam en niños que toman productos medicinales antiepilépticos inductores de enzimas. No se requiere de ajuste de dosis.

### Probenecid

Probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueador de la secreción tubular renal, ha demostrado inhibir la depuración renal del metabolito primario pero no de levetiracetam. Sin embargo, la concentración de este metabolito se mantiene baja.

### Metotrexato

Se ha reportado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye la depuración de metotrexato, resultando en aumento/prolongación de la concentración sanguínea de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Los niveles sanguíneos de metotrexato y levetiracetam deben ser cuidadosamente monitoreados en pacientes tratados concomitantemente con los dos fármacos.

### Anticonceptivos Orales, Digoxina y Warfarina

Levetiracetam 1000 mg al día no influyó sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinil-estradiol y levonorgestrel); los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona) no se modificaron. Levetiracetam 2000 mg al día no influyó en la farmacocinética de digoxina y warfarina; los tiempos de protrombina no se modificaron. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no influyó en la farmacocinética de levetiracetam.

## Laxantes

Se han presentado informes aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam cuando el laxante osmótico macrogol se administra de manera concomitante con levetiracetam oral. Por lo tanto, no se debe tomar macrogol por vía oral durante una hora antes y durante una hora después de tomar levetiracetam.

## Alimentos y Alcohol

El grado de absorción de levetiracetam no se vio alterado por los alimentos, pero la tasa de absorción se redujo ligeramente.

No hay datos disponibles acerca de la interacción de levetiracetam con alcohol.

## Embarazo y Lactancia

### Fertilidad

No se detectó un impacto sobre la fertilidad en estudios con animales. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.

### Mujeres en edad reproductiva

Se debe brindar recomendación especializada a mujeres en edad reproductiva. El tratamiento con levetiracetam debe revisarse cuando una mujer planea quedar embarazada. Al igual que con todos los medicamentos antiepilépticos, se debe evitar la suspensión repentina del tratamiento con levetiracetam, ya que esto puede provocar ataques epilépticos que podrían tener serias consecuencias para la mujer y el niño no nacido. Siempre que sea posible, la monoterapia debe preferirse, ya que la terapia con múltiples medicamentos antiepilépticos AED podría estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, dependiendo de los antiepilépticos asociados.

### Embarazo

Una gran cantidad de datos posteriores a la comercialización en mujeres embarazadas expuestas a la monoterapia con levetiracetam (más de 1800, entre las cuales más de 1500 exposiciones ocurrieron durante el primer trimestre) no sugieren un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas mayores. Solo se dispone de evidencia limitada sobre el neurodesarrollo de los niños expuestos a monoterapia con levetiracetam en el útero. Sin embargo, los estudios epidemiológicos actuales (en alrededor de 100 niños) no sugieren un mayor riesgo de trastornos o retrasos del neurodesarrollo.

Levetiracetam puede usarse durante el embarazo, si después de una evaluación cuidadosa se considera clínicamente necesario. En dicho caso, se recomienda la dosis efectiva más baja.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de levetiracetam. Se ha observado una disminución en las concentraciones plasmáticas durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta 60% de la concentración inicial antes del embarazo). Se debe asegurar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas tratadas con levetiracetam.

### Lactancia

Levetiracetam se excreta en la leche humana. Por lo tanto, no se recomienda amamantar.

Sin embargo, si se requiere de tratamiento con levetiracetam durante la lactancia, se deberá sopesar el beneficio/riesgo del tratamiento considerando la importancia de la lactancia.

## Capacidad de Realizar Tareas que Requieren de Habilidades de Juicio, Motoras o Cognitivas

Levetiracetam tiene influencia menor o moderada sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

Debido a la posible sensibilidad individual diferente, algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al comienzo del tratamiento o después de un aumento de la dosis. Por lo tanto, se recomienda precaución en aquellos pacientes cuando realizan tareas especializadas, p.ej., conducir vehículos u operar maquinaria. Se recomienda a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que se establezca que su capacidad para realizar tales actividades no está afectada.

## Reacciones Adversas

### Datos de Ensayos Clínicos y Datos Post-Comercialización

#### Resumen del Perfil de Seguridad

El perfil de eventos adversos presentado a continuación está basado en el análisis de estudios clínicos comparativos con placebo acumulados con todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos son complementados con el uso de levetiracetam en estudios de extensión sin anonimato correspondientes, así como con la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de seguridad de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad (pacientes adultos y pediátricos) y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas.

Las reacciones adversas al medicamento (ADRs por sus siglas en inglés) están enlistadas bajo el sistema de clasificación de órganos MedDRA y frecuencia.

Las frecuencias están definidas como:

|            |                    |
|------------|--------------------|
| Muy común  | ≥1/10              |
| Común      | ≥1/100 a <1/10     |
| Poco común | ≥1/1000 a <1/100   |
| Rara       | ≥1/10000 a <1/1000 |
| Muy rara   | <1/10000           |

Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

### Infecciones e Infestaciones

|           |                |
|-----------|----------------|
| Muy común | nasofaringitis |
| Rara      | infección      |

### Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático

|            |  |
|------------|--|
| Poco común | trombocitopenia, leucopenia                |
| Rara       | pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis |

### Trastornos del Sistema Inmune

|      |  |
|------|--|
| Rara | reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxia). |
|------|--|

### Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición

|            |                                  |
|------------|----------------------------------|
| Común      | anorexia                         |
| Poco común | peso disminuido, aumento de peso |

Rara: hiponatremia

### Trastornos Psiquiátricos

Común: depresión, hostilidad/agresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad  
Poco común: intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinación, reacción de ira, estado confusional, ataque de pánico, labilidad afectiva / cambios del estado de ánimo, agitación

Rara: suicidio consumado, trastorno de la personalidad, pensamiento anormal

### Trastornos del Sistema Nervioso

|            |   |
|------------|---|
| Muy común  | somnolencia, cefalea  |
| Común      | convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor   |
| Poco común | amnesia, alteración de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención |
| Rara       | coreoatetosis, discinesia, hiperquinesia, alteración al andar   |

### Trastornos Oculares

Poco común: diplopía, visión borrosa

### Trastornos del Oído y del Laberinto

Común: vértigo

### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos

### Trastornos Gastrointestinales

|       |   |
|-------|---|
| Común | dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómito, náusea |
| Rara  | pancreatitis  |

### Trastornos Hepatobiliares

|            |                                    |
|------------|------------------------------------|
| Poco común | Prueba anormal de función hepática |
| Rara       | insuficiencia hepática, hepatitis  |

### Trastornos Renales y Urinarios

Rara: lesión renal aguda

### Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo

|            |   |
|------------|---|
| Común      | erupción  |
| Poco común | alopecia, eczema, prurito,  |
| Rara       | necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme |

### Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo

|            |   |
|------------|---|
| Poco común | debilidad muscular, mialgia                               |
| Rara       | rabdomiólisis y aumento en sangre de Creatinfosfoquinasa* |

### Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración

Común: astenia/fatiga

### Lesiones Traumáticas, Intoxicaciones y Complicaciones de Procedimientos Terapéuticos

Poco común: lesión

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

Se han observado raramente casos de encefalopatía después de la administración de levetiracetam. Estos efectos indeseables en general ocurrieron al comienzo del tratamiento (pocos días a algunos meses) y fueron reversibles después de la suspensión del tratamiento.

### Descripción de Reacciones Adversas Seleccionadas

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam es co-administrado con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó la recuperación cuando se discontinuó levetiracetam.

Se identificó supresión de médula ósea en algunos de los casos de pancitopenia.

### Población Pediátrica

En pacientes con edad de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes habían sido tratados con levetiracetam en estudios comparativos con placebo y sin anonimato. Sesenta de estos pacientes se trataron con levetiracetam en estudios comparativos con placebo. En pacientes con edad de 4-16 años, un total de 645 pacientes habían sido tratados con levetiracetam en estudios comparativos con placebo y de extensión sin anonimato. 233 de estos pacientes se trataron con levetiracetam en estudios comparativos con placebo. En ambos rangos de edad pediátrica, estos datos son complementados con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

Además, 101 lactantes menores de 12 meses han sido expuestos en un estudio de seguridad post autorización. No se identificaron nuevas preocupaciones acerca de la seguridad por levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de eventos adversos de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas. Los resultados de seguridad en pacientes pediátricos en estudios clínicos comparativos con placebo fueron consistentes con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas de comportamiento y psiquiátricas, las cuales fueron más comunes en niños que en adultos. En niños y adolescentes con edad de 4 a 16 años, se reportaron vómito (muy común, 11.2%), agitación (común, 3.4%), cambios de estado de ánimo (común, 2.1%), labilidad afectiva (común, 1.7%), agresión (común, 8.2%), comportamiento anormal (común, 5.6%), y letargo (común, 3.9%) más frecuentemente que en otros rangos de edad o en el perfil de seguridad global. En recién nacidos y niños con edad de 1 mes a menos de 4 años, se reportaron irritabilidad (muy común, 11.7%) y coordinación anormal (común, 3.3%) más frecuentemente que en otros grupos de edad o en el perfil de seguridad global.

Un estudio de doble anonimato, comparativo con placebo de seguridad pediátrica 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 parciales. Se concluyó que levetiracetam no fue diferente (no inferior) del placebo en relación con el cambio desde el inicio en la puntuación de Leiter-R Atención y Memoria, Compuesto de Evaluación de Memoria en la población por protocolo. Los resultados relacionados con el funcionamiento conductual y emocional indicaron un empeoramiento en los pacientes tratados con levetiracetam sobre el comportamiento agresivo, medido en una forma estandarizada y sistemática utilizando un instrumento validado (CBCL - Lista de Verificación de Comportamiento Infantil de Achenbach). Sin embargo, los sujetos que tomaron levetiracetam en el estudio sin anonimato de seguimiento a largo plazo, no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su funcionamiento conductual y emocional; en particular las medidas de la conducta agresiva no fueron peores que las iniciales.

## Sobredosis

### Síntomas y Signos

Se han observado somnolencia, agitación, agresividad, nivel de conciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

### Tratamiento

No hay un antídoto específico para levetiracetam. El tratamiento de una sobredosis será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficiencia de extracción del dializador es del 60% para levetiracetam y 74% para el metabolito primario.

Manejo adicional debe estar indicado por la clínica o seguir las recomendaciones del centro nacional de intoxicaciones, donde esté disponible.

## Farmacología Clínica

### Farmacodinamia

#### Grupo farmacoterapéutico

Antiepilépticos; Otros Antiepilépticos

#### Código ATC

N03AX14

### Mecanismo de Acción

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

El mecanismo de acción de levetiracetam todavía no se ha elucidado por completo. Los experimentos *in vitro* e *in vivo* sugieren que levetiracetam no altera las características celulares básicas y la neurotransmisión normal.

Los estudios *in vitro* muestran que levetiracetam afecta las concentraciones intraneuronales de  $Ca^{2+}$  mediante inhibición parcial de las corrientes tipo N de  $Ca^{2+}$  y al reducir la liberación de  $Ca^{2+}$  del almacenamiento intraneuronal. Además, invierte parcialmente las reducciones de las corrientes reguladas por GABA y glicina inducidas por zinc y las  $\beta$ -carbolinas. Además, levetiracetam ha demostrado en estudios *in vitro* que se une a un sitio específico en el tejido cerebral de roedor. Este sitio de unión es la proteína 2A de la vesícula sináptica, que se cree está involucrada en la fusión de vesículas y la exocitosis del neurotransmisor. Levetiracetam y sus análogos relacionados muestran un orden de afinidad para la unión a la proteína 2A de la vesícula sináptica que se correlaciona con la potencia de su protección contra las convulsiones en el modelo audiogénico en ratón de la epilepsia. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir al mecanismo de acción antiepiléptica del producto medicinal.

### Efectos Farmacodinámicos

Levetiracetam induce protección contra convulsiones en una amplia gama de modelos animales de convulsiones parciales y primarias generalizadas sin tener un efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo.

En el hombre, una actividad tanto en las condiciones de epilepsia parcial como generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxística) ha confirmado el perfil de amplio espectro farmacológico de levetiracetam.

### Farmacocinética

Levetiracetam es un compuesto altamente soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal con baja variabilidad intra e intersujeto. No hay modificación de la depuración después de la administración repetida. El perfil farmacocinético independiente del tiempo de levetiracetam también fue confirmado después de una infusión de 1500 mg por vía intravenosa durante 4 días con dosificación dos veces al día.

No hay evidencia de variabilidad por género, raza o ritmos circadianos relevante. El perfil farmacocinético es comparable en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia.

Debido a su absorción completa y lineal, los niveles plasmáticos pueden predecirse a partir de la dosis oral de levetiracetam expresada como mg/kg de peso corporal. Por lo tanto, no hay necesidad de monitoreo del nivel plasmático de levetiracetam.

Se ha demostrado una correlación significativa entre las concentraciones de saliva y plasma en adultos y niños (cociente de las concentraciones de saliva/plasma abarcaron desde 1 a 1.7 para la formulación en tabletas orales y después de 4 horas post-dosis para la formulación de la solución oral).

El perfil farmacocinético ha sido caracterizado después de la administración oral. Una sola dosis de 1500 mg de levetiracetam diluido en 100 ml de un diluyente compatible e infundido intravenosamente durante 15 minutos es bioequivalente a 1500 mg de levetiracetam por ingesta oral, tomado como tres tabletas de 500 mg.

Se evaluó la administración intravenosa de dosis hasta de 4000 mg diluidos en 100 ml de cloruro de sodio al 0.9 % infundido durante 15 minutos y en dosis hasta de 2500 mg diluidos en 100 ml de cloruro de sodio al 0.9 % infundido durante 5 minutos. La farmacocinética y perfiles de seguridad no identificaron alguna inquietud de seguridad.

### Absorción

Levetiracetam se absorbe rápidamente después de la administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100%.

Las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) se alcanzan a las 1.3 horas posteriores a la dosis. El estado de equilibrio se alcanza después de dos días de un programa de administración de dos veces al día.

Las concentraciones máximas ( $C_{max}$ ) son típicamente de 31 y 43  $\mu$ g/ml después de una sola dosis de 1000 mg y de la dosis repetida de 1000 mg dos veces al día, respectivamente.

El grado de absorción es independiente de la dosis y no se ve alterado por los alimentos.

### Distribución

No hay datos disponibles de distribución a tejidos en humanos.

Ni levetiracetam ni su metabolito primario se fijan significativamente a proteínas plasmáticas (< 10%). El volumen de distribución de levetiracetam es de aproximadamente 0.5 a 0.7 l/kg, un valor cercano al volumen total de agua corporal.

La concentración máxima en plasma ( $C_{max}$ ) observada en 17 sujetos después de una sola dosis intravenosa de 1500 mg infundida durante 15 minutos fue de  $51 \pm 19$   $\mu$ g/mL (media aritmética  $\pm$  desviación estándar).

### Metabolismo

Levetiracetam no se metaboliza considerablemente en humanos. La principal ruta metabólica (24% de la dosis) es una hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La producción del metabolito primario, ucb L057, no está respaldada

por las isoformas hepáticas del citocromo P450. La hidrólisis del grupo acetamida fue medible en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

También se identificaron dos metabolitos menores. Uno fue obtenido mediante oxidación del anillo de pirrolidona (1.6% de la dosis) y el otro al abrir el anillo de pirrolidona (0.9% de la dosis).

Otros componentes no identificados sólo correspondieron al 0.6% de la dosis.

No hubo evidencia de interconversión enantiomérica *in vivo* para levetiracetam o su metabolito primario.

*In vitro*, levetiracetam y su metabolito primario han demostrado que no inhiben a las actividades de las principales isoformas hepáticas humanas del citocromo P<sub>450</sub> (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), la glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y de epóxido hidroxilasa. Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación *in vitro* del ácido valproico.

En hepatocitos humanos en cultivo, levetiracetam tuvo un pequeño o ningún efecto sobre CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam causó inducción leve de CYP2B6 y CYP3A4. Los datos *in vitro* y los datos de interacción *in vivo* en anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera inducción enzimática significativa *in vivo*. Por lo tanto, la interacción de levetiracetam con otras sustancias, o viceversa, es poco probable.

### Eliminación

La vida media plasmática en adultos fue de  $7 \pm 1$  horas y no varió con la dosis, vía de administración o administración ni la administración repetida. La media de la depuración corporal total fue de 0.96 ml/min/kg.

La principal ruta de excreción fue por vía urinaria, correspondiendo a una media del 95% de la dosis (aproximadamente el 93% de la dosis fue excretado en 48 horas). La excreción *vía* heces sólo correspondió al 0.3% de la dosis.

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

La depuración renal de levetiracetam y ucb L057 es de 0.6 y 4.2 ml/min/kg, respectivamente, lo que indica que levetiracetam se excreta mediante filtración glomerular con la subsecuente reabsorción tubular, y que el metabolito primario también se excreta mediante secreción tubular activa además de la filtración glomerular. La eliminación de levetiracetam está relacionada con la depuración de creatinina.

### Poblaciones Especiales de Pacientes

#### Niños

##### Niños (4 a 12 Años)

Después de la administración de dosis individual por vía oral (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media de levetiracetam fue de 6.0 horas. La depuración aparentemente ajustada por peso corporal fue aproximadamente 30% mayor que en adultos epilépticos.

Después de la administración de dosis repetidas por vía oral (20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (de 4 a 12 años), levetiracetam se absorbió rápidamente. La concentración plasmática pico se observó de 0.5 a 1.0 hora después de la dosis. Se observaron aumentos lineales y dependientes de la dosis para las concentraciones plasmáticas pico y el área bajo la curva. La vida media de eliminación fue de aproximadamente 5 horas. La depuración corporal aparente fue de 1.1 ml/min/kg.

##### Lactantes y Niños (1 Mes a 4 Años)

Después de la administración de dosis individual (20 mg/kg) de una solución oral de 100 mg/ml a niños epilépticos (de 1 mes a 4 años), levetiracetam se absorbió rápidamente y las concentraciones plasmáticas pico se observaron aproximadamente 1 hora después de la dosis. Los resultados farmacocinéticos indicaron que la vida media fue más corta (5.3 horas) que para los adultos (7.2 h) y la depuración aparente fue más rápida (1.5 ml/min/kg) que para los adultos (0.96 ml/min/kg).

En el análisis farmacocinético de la población realizado en pacientes de 1 mes a 16 años de edad, el peso corporal tuvo una correlación significativa con la depuración aparente (la depuración aumentó con el aumento en el peso corporal) y volumen aparente de distribución. La edad también tuvo una influencia sobre ambos parámetros. Este efecto fue pronunciado en los lactantes más jóvenes, y disminuyó a medida que la edad aumentó, y se volvió insignificante alrededor de los 4 años de edad.

En ambos análisis farmacocinéticos poblacionales, hubo un aumento de cerca del 20% de la depuración aparente de levetiracetam cuando se co-administró con un producto medicinal antiepiléptico inductor de enzimas.

#### Ancianos

En los ancianos, la vida media aumenta en cerca del 40% (10 a 11 horas). Esto se relaciona con la disminución de la función renal en esta población.

#### Alteración Renal

La depuración corporal aparente de levetiracetam y su metabolito primario se correlaciona con la depuración de creatinina. Por tanto, se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de levetiracetam, con base en la depuración de creatinina en pacientes con alteración renal moderada y grave.

En sujetos con enfermedad renal terminal anúrica la vida media fue de aproximadamente 25 y 3.1 horas durante los períodos interdiálisis e intradiálisis, respectivamente.

La eliminación fraccionada de levetiracetam fue de 51% durante una sesión de diálisis normal de 4 horas.

#### Deterioro Hepático

En sujetos con deterioro hepático leve o moderado, no hubo modificación relevante de la depuración de levetiracetam.

En la mayoría de los sujetos con deterioro hepático grave, la depuración de levetiracetam se redujo en más del 50% debido a una insuficiencia renal concomitante.

### Estudios Clínicos

No relevantes para este producto.

### Información No Clínica

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos con base en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y carcinogenicidad.

Los efectos adversos no observados en estudios clínicos, pero observados en ratas y en menor medida en ratones a niveles de exposición similares a los niveles de exposición humanos, y con posible relevancia para el uso clínico, fueron cambios en el hígado, lo que indica una respuesta adaptativa, como aumento de peso e hipertrofia centrolobulillar, infiltración grasa y aumento de enzimas hepáticas en el plasma.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad masculina o femenina o el rendimiento reproductivo en ratas a dosis de hasta 1800 mg/kg/día (x 6 la MRHD en base a mg/m<sup>2</sup> o exposición) en los padres y la generación F1.

Se desarrollaron dos estudios embriofetales de desarrollo (EFD por sus siglas en inglés) en ratas a 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. A 3600 mg/kg/día, en sólo uno de los 2 estudios EFD, hubo una ligera disminución en el peso fetal asociada con un aumento marginal de las variaciones esqueléticas/anomalías menores. No hubo efecto sobre la embrio-mortalidad y no hubo mayor incidencia de malformaciones. El NOAEL (Nivel de Efectos Adversos no

Observados) fue de 3600 mg/kg/día en ratas preñadas (x 12 la MRHD en base a mg/m<sup>2</sup>) y de 1200 mg/kg/día para fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embrio-fetal 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 marcada toxicidad materna y una disminución del peso fetal asociada con una mayor incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares/esqueléticas. El NOAEL fue de <200 mg/kg/día para las madres y 200 mg/kg/día para los fetos (igual al MRHD en base a mg/m<sup>2</sup>).

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

Estudios en animales recién nacidos y menores en ratas y perros demostraron que no se observaron efectos adversos en ninguno de los criterios de valoración estándar del desarrollo o la maduración a dosis de hasta 1800 mg/kg/día (x 6–17 la MRHD en base a mg/m<sup>2</sup>).

## Evaluación de Riesgo Ambiental (ERA)

El uso de levetiracetam de acuerdo con la información del producto no es probable que resulte en un impacto ambiental inaceptable (véase la Sección de Incompatibilidades y Uso y Manejo).

## Información Farmacéutica

### Vida de Anaquel

La PI local debe incluir información de acuerdo con los datos del dossier técnico registrado.

### Almacenamiento

La PI local debe incluir información de acuerdo con los datos del dossier técnico registrado.

### Naturaleza y Contenido del Envase

La PI local debe incluir información de acuerdo con los datos del dossier técnico registrado.

## Incompatibilidades en el Uso y Manejo

### Concentrado para Solución para Infusión de Levetiracetam, 100 mg/ml

La tabla presenta la preparación y administración adecuadas del concentrado de levetiracetam para alcanzar una dosis diaria total de 500 mg, 1000 mg, 2000 mg, o 3000 mg en dos dosis divididas.

| Dosis   | Volumen de Retiro               | Volumen de Diluyente | Tiempo de infusión | Frecuencia de administración | Dosis Diaria Total |
|---------|---------------------------------|----------------------|--------------------|------------------------------|--------------------|
| 250 mg  | 2.5 ml (mitad del vial de 5 ml) | 100 ml               | 15 minutos         | Dos veces al día             | 500 mg/día         |
| 500 mg  | 5 ml (un vial de 5 ml)          | 100 ml               | 15 minutos         | Dos veces al día             | 1000 mg/día        |
| 1000 mg | 10 ml (dos viales de 5 ml)      | 100 ml               | 15 minutos         | Dos veces al día             | 2000 mg/día        |
| 1500 mg | 15 ml (tres viales de 5 ml)     | 100 ml               | 15 minutos         | Dos veces al día             | 3000 mg/día        |

Este producto medicinal es para uso individual únicamente, cualquier solución no utilizada deberá ser desechada.

Este producto medicinal no debe mezclarse con otros productos medicinales excepto con los mencionados a continuación. El concentrado de levetiracetam fue físicamente compatible y químicamente estable cuando se mezcló con los siguientes diluyentes durante al menos 24 horas y cuando se almacenó en bolsas de PVC a una temperatura ambiente controlada de 15-25°C.

### Diluyentes

- Cloruro de Sodio (0.9%) inyectable
- Solución inyectable de Lactato de Ringer
- Dextrosa al 5% inyectable

El producto medicinal que tenga partículas o decoloración no deberá ser utilizado.

Cualquier producto medicinal no usado o material de desecho deberá descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.