

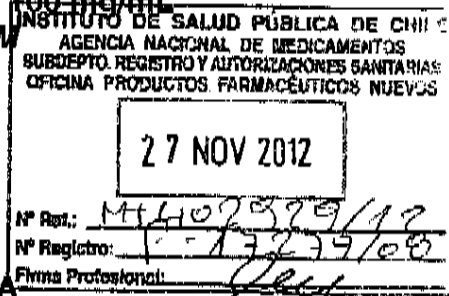
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL
LEVETIRACETAM

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

KEPPRA solución oral 100 mg/mL.
 Levetiracetam



2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL de solución contiene 100 mg de levetiracetam.
 Excipientes: ~~metilparabeno (E218), propilparabeno (E216) y 300 mg de malito.~~ Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.
 Para una lista completa de los excipientes véase en la sección lista de excipientes. capítulo 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución ~~transparente~~ clara e incolora.

4. PARTICULARIDADES INFORMACIÓN CLÍNICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas

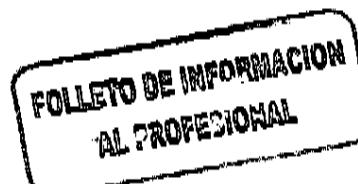
KEPPRA está indicado como monoterapia, en el tratamiento de las crisis convulsivas de inicio parcial, con o sin generalización secundaria; en pacientes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

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.

4.2. ~~Recología y métodos de administración~~ Dosis y Administración

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



Ref.: MT402929/12

Reg.ISP N°:F-17279/08

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

La solución oral puede ser diluida en un vaso de agua y puede ser administrada con o sin alimentos. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

Vía de administración: Oral

~~La solución oral puede ser diluida en un vaso de agua y puede ser administrada con o sin alimentos. El envase contiene una jeringa de uso oral graduada e instrucciones para el uso en un folleto contenido en el envase.
La dosis diaria se administrará en dos tomas diarias.~~

Adultos

- **Monoterapia**

Adultos y adolescentes desde 16 años de edad

La dosis inicial recomendada son 250 mg dos veces al día, la cual debe incrementarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento.

La dosis puede incrementarse en 250 mg dos veces al día cada dos semanas dependiendo de la respuesta al tratamiento. La dosis máxima corresponde a 1500 mg dos veces al día.

- **Terapia concomitante**

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

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

Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

Niños

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

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

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

Anoianos (65 años o más)

~~El ajuste de la dosis es recomendada en pacientes ancianos con insuficiencia renal (ver "pacientes con insuficiencia renal" abajo).~~

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

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

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 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.

Dosificación recomendada para niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial: 10 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima: 30 mg/kg dos veces al día
15 kg⁽¹⁾	150 mg (1,5 mL) dos veces al día	450 mg (4,5 mL) dos veces al día
20 kg⁽¹⁾	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
A partir de 50 kg⁽²⁾	500 mg dos veces al día	1500 mg dos veces al día

(1) Niños con un peso de 20 25 kg o inferior deberían preferiblemente iniciar el tratamiento con **KEPPRA** 100 mg/mL solución oral.

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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

Uso en niños menores de 4 años

KEPPRA no está recomendado para uso en niños menores de 4 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.2)

Ancianos

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes ancianos con función renal comprometida.

Pacientes con INSUFICIENCIA RENAL

La dosis diaria debe ser individual dependiendo de la función renal (*véase la Sección de Advertencias y Precauciones*).

Para pacientes adultos, referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis indicada. Para usar esta tabla de dosificación, es necesario un estimativo del clearance de creatinina del paciente en mL/min (CLcr). El CLcr en mL/min puede ser estimado a partir de la creatinina presente en el suero (mg/dl), para adultos y adolescentes que pesan 50 kg o más, a partir de la siguiente fórmula.

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

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

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

~~Terminal, en~~ _____

Pacientes con

Nefropatía terminal

sometidos a 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 adicional 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, ya que la depuración de levetiracetam está relacionada con la función renal.

Esta recomendación está basada en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

El CLcr en mL/min/1,73 m² puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dL) utilizando la siguiente fórmula para adolescentes jóvenes y niños (fórmula Schwartz):

$$\text{CLcr (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Talla (cm) x ks}}{\text{Creatinina Sérica (mg/dL)}}$$

~~ks = 0,45 en lactantes a término de hasta 1 año de edad;~~ ks = 0,55 en Niños menores de 4 a 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	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
Normal	>80	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 mL/kg) dos veces al día
Leve	50 – 79	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 mL/Kg) dos veces al día
Moderada	30 – 49	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 mL/Kg) dos veces al día
Severa	<30	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 mL/Kg) dos veces al día
Pacientes con	--	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

nefropatía terminal sometidos diálisis	a	mL/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 diaria de mantenimiento se recomienda cuando el clearance de creatinina es < 60 mL/min/1,73 m²

4.2 CONTRAINDICACIONES

Reacciones de hipersensibilidad al ~~Levetiracetam~~ a la sustancia activa o a otros derivados de las pirrolidonas o a alguno de sus excipientes.

4.3 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES especiales para su uso

Discontinuación

Según los estudios De acuerdo con la práctica clínica, si ~~KEPPRA~~ levetiracetam es discontinuado se recomienda la ~~supresión gradual de ésta~~ disminuirlo gradualmente. (Por ejemplo, en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada 2 a 4 semanas; en los niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: la disminución de la dosis no debe exceder los 10 mg/kg dos veces al día cada 2 semanas).

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

~~Cuando se utilizó **KEPPRA** en crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes con Epilepsia generalizada Idiopática, no hubo ningún efecto en la frecuencia de ausencias.~~

~~Se observó un incremento de la frecuencia de la crisis de más del 25% en un 14% de los pacientes adultos y pediátricos con crisis de inicio parcial tratados con levetiracetam, mientras que se observó en un 26% y en un 21% de los pacientes adultos y pediátricos tratados con placebo respectivamente.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

Insuficiencia renal o hepática

La administración de **KEPPRA** a pacientes con insuficiencia renal pueden requerir ajuste en sus dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, el cálculo de la función renal es recomendado antes de la selección de dosis (~~ver sección 4.2~~). (Véase la Sección de Dosis y Administración).

Depresión y/o ideación suicida

Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de 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 y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

Población pediátrica

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

~~La seguridad y eficacia de levetiracetam no han sido rigurosamente evaluadas en infantes con epilepsia menores de 1 año. Solo 35 infantes menores de 1 año con crisis de inicio parcial han sido expuestos en estudios clínicos de los cuales 13 tenían menos de 6 meses.~~

Excipientes

KEPPRA La solución oral de **KEPPRA** 100 mg/mL, contiene ~~metilparahidroxibenzoato (metilparabeno)~~ metilparahidroxibenzoato (E218) y ~~propilparahidroxibenzoato (propilparabeno)~~, propilparahidroxibenzoato (E216) los cuales pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Esto también incluye al maltitol; pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben consumir este medicamento.

Contiene glicerol, el cual puede causar dolor de cabeza, malestar estomacal y diarrea.

~~4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción~~ **INTERACCIONES**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

Medicamentos Antiepilépticos

Datos pre-marketing de estudios clínicos indican que **KEPPRA** levetiracetam 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**.

Como en los adultos, no hay evidencia clínica significativa de las interacciones con otros productos en pacientes pediátricos que reciben hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam.

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 y valproato. Sin embargo, los datos sugieren un aumento de un ~~22%~~ 20% en el clearance de levetiracetam en niños que toman fármacos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. El ajuste de la dosis no es requerida.

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.

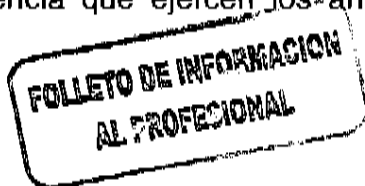
Anticonceptivos orales, digoxina y warfarina

Dosis diarias de 1000 mg de Levetiracetam no influyen la farmacocinética de anticonceptivos orales, (etinilestradiol y levonorgestrel); los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona) no fueron modificados.

Dosis diarias de 2000 mg de Levetiracetam no influencia la farmacocinética de la digoxina y la warfarina; el tiempo de protrombina no fue modificado. La co-administración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no influyen la farmacocinética del levetiracetam.

Antiácidos

No hay datos sobre la influencia que ejercen los antiácidos sobre la absorción del Levetiracetam.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

Alimentos y alcohol

La absorción total del levetiracetam no fue reducida con el consumo de alimentos, pero ésta se hace más lenta.

No hay datos disponibles sobre la interacción del levetiracetam con el alcohol.

4.4 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.

Embarazo

Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad reproductiva que puedan tener hijos que no utilicen anticonceptivos a menos que sea claramente necesario.

No hay datos suficientes sobre el uso de **KEPPRA** en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (~~véase sección 5.3~~). El riesgo potencial en humanos es desconocido.

KEPPRA no debería ser usado durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

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

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

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

Lactancia

El Levetiracetam es excretado en la leche materna. 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 levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniéndose en cuenta la importancia de la lactancia natural.

~~4.7 Efectos en la habilidad para manejar y usar máquinas~~ **CAPACIDAD DE REALIZAR TAREAS QUE REQUIEREN DE HABILIDADES DE JUICIO, MOTORAS O COGNITIVAS**

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 ~~que los individuos~~ **que los individuos** pacientes tratados no deben operar con máquinas hasta que se establezca que su habilidad con ellas no se ve afectada.

~~4.8 Efectos indeseables~~**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.

~~Los datos de seguridad agrupados de los estudios clínicos realizados con formulaciones orales de KEPPRA en pacientes adultos con crisis de inicio parcial mostraron que el 46,4% de los pacientes en el grupo KEPPRA y el 42,2% de los pacientes en el grupo placebo experimentaron reacciones adversas. El 2,4% de los pacientes del grupo KEPPRA y el 2,0% de los pacientes en el grupo placebo experimentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas descritas con más frecuencia fueron~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

~~somnolencia, astenia y mareos. En el análisis de los datos de seguridad agrupados no había una relación clara dependiente de la dosis, pero la incidencia y gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso central disminuyeron con el tiempo.~~

~~En la monoterapia un 40,8% de los sujetos experimentan al menos un efecto indeseable relacionado con el fármaco. Los efectos adversos presentados de forma más frecuente son fatiga y somnolencia.~~

~~Un estudio realizado en niños de 4 a 16 años con crisis de inicio parcial mostró que el 55,4% de los pacientes en el grupo de **KEPPRA**, y un 40,2% de los pacientes tratados con placebo presentaron efectos indeseables. Efectos indeseables serios se presentaron en un 0% de los pacientes en el grupo de **KEPPRA** y un 1% de los pacientes en el grupo con placebo. Los efectos indeseables más frecuentes son somnolencia, hostilidad, nerviosismo, labilidad emocional, agitación, anorexia, astenia y cefalea en la población pediátrica. Los resultados de seguridad del Levetiracetam fueron consistentes en niños y adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y del comportamiento los cuales fueron más comunes en niños que en adultos (38,6% versus 18,6%). Sin embargo el riesgo relativo fue similar en adultos que en niños.~~

~~Un estudio realizado en adultos y adolescentes con crisis mioclónicas (12 a 65 años) mostraron que el 33,3% de los pacientes en el grupo de **KEPPRA** y un 30,0% del grupo tratado con placebo experimentaron efectos indeseables asociados al tratamiento. Los efectos indeseables más comunes fueron cefalea y somnolencia. La incidencia de efectos indeseables 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 tónico-clónicas generalizadas primarias mostró que el 39,2% de los pacientes en el grupo tratado con **KEPPRA** y el 29,8% de los pacientes en el grupo tratado con placebo experimentaron efectos indeseables, que se consideraron relacionados con el tratamiento. El efecto indeseable más frecuente fue fatiga.~~

~~Efectos indeseables reportados en estudios clínicos (adultos y niños) o por experiencia post-marketing están listados a continuación en la tabla por sistema, órgano, clase y frecuencia. Para estudios clínicos, la frecuencia está definida a continuación: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10000$), incluyendo estudios aislados. Datos de la experiencia post-marketing son insuficientes para respaldar la incidencia en la población a tratar.~~

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

~~Trastornos generales y en el sitio de administración.~~

Muy común: astenia/ fatiga.

~~Trastornos del sistema nervioso~~

Muy común: somnolencia.

Común: amnesia, ataxia, convulsiones, mareos, cefalea, hiperoinesia, temblor, trastorno del equilibrio, alteración de la atención, pérdida de memoria.

Experiencia post-marketing: parestesia.

~~Trastornos psiquiátricos~~

Común: agitación, depresión, labilidad emocional/cambios del humor, hostilidad/agresividad, insomnio, nerviosismo / irritabilidad, trastornos de personalidad, pensamiento anormal.

Experiencia post-marketing: comportamiento anormal, ira, ansiedad, confusión, alucinaciones, alteraciones psicóticas, intento de suicidio e ideación suicida.

~~Trastornos gastrointestinales~~

Común: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náusea, vómitos.

Experiencia post.marketing: pancreatitis.

~~Trastornos hepatobiliares~~

Experiencia post.marketing: falla hepática, hepatitis, pruebas anormales de la función hepática.

~~Trastornos metabólicos y nutricionales~~

Común: anorexia, aumento de peso.

El riesgo de la anorexia es más alto cuando el topiramato es coadministrado con Levetiracetam.

Experiencia post-marketing: pérdida de peso.

~~Trastornos del oído y el laberinto:~~

Común: vértigo.

~~Trastornos oculares~~

Común: diplopía, visión borrosa.

~~Trastornos del tejido conectivo y músculoesquelético~~

Común: mialgia.

~~Complicaciones de procedimiento, intoxicaciones e injurias~~



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

~~Común: lesión accidental.~~

Infeción e infestación:

~~Común: infección y nasofaringitis.~~

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

~~Común: tos incrementada.~~

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

~~Común: rash, eccema y prurito.~~

~~Experiencia post-marketing: alopecia: en varios casos, la recuperación se observó cuando Keppra fue discontinuado.~~

Trastornos hematológicos y del sistema linfático

~~Común: trombocitopenia.~~

~~Experiencia post-marketing: Leucopenia, neutropenia, pancitopenia (con supresión medular en algunos casos).~~

Las reacciones adversas están ordenadas bajo los encabezados de frecuencia usando la siguiente convención:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Rara $\geq 1/10000$ 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⁽¹⁾, leucopenia

Rara: pancitopenia^(1,2), neutropenia⁽¹⁾

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Común: anorexia

Poco común: peso disminuido ⁽¹⁾, aumento de peso

Trastornos psiquiátricos

Común: depresión, hostilidad/agresión, ansiedad⁽¹⁾, insomnio, nerviosismo/irritabilidad

Poco común: intento de suicidio⁽¹⁾, ideación suicida⁽¹⁾, trastorno psicótico⁽¹⁾, comportamiento anormal⁽¹⁾, alucinación⁽¹⁾ reacción de ira⁽¹⁾, estado confusional⁽¹⁾, Labilidad afectiva/cambios del estado de ánimo, agitación

Rara: suicidio consumado⁽¹⁾, 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⁽¹⁾, alteración de la atención

Rara: coreoatetosis⁽¹⁾, discinesia⁽¹⁾, hiperquinesia

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⁽¹⁾



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

Trastornos hepatobiliares

Poco común: Prueba anormal de función hepática⁽¹⁾

Rara: Insuficiencia hepática⁽¹⁾, hepatitis⁽¹⁾

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: erupción

Poco común: alopecia⁽¹⁾, eczema, prurito,

Rara: necrolisis epidérmica tóxica⁽¹⁾, Síndrome de Stevens-Johnson⁽¹⁾, eritema multiforme⁽¹⁾

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco común: debilidad muscular, mialgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Común: astenia, fatiga

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco común: lesión

(1) Reacciones adversas adicionadas durante la experiencia post-comercialización

(2) Supresión de médula ósea identificada en algunos de los casos.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

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 de 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 adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy comunes, 11,2%), agitación (común, 3,4%), cambios de humor (común, 2,1%), inestabilidad emocional (común, 1,7%), agresividad (común, 8,2%), comportamiento anormal (común, 5,6%) y letargo (común, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que 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 común, 11,7%) y coordinación anormal (común, 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

4.0 Sobredosis~~Síntomas~~ **Síntomas y signos**

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

~~Manejo de la sobredosis~~ **Tratamiento**

Luego de una sobredosis aguda, el estómago debe ser vaciado mediante un lavado gástrico o por la inducción del vómito. 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.

~~5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS~~ Farmacología Clínica**~~5.1 Propiedades farmacodinámicas~~****Farmacodinamia****Grupo farmacoterapéutico**

Antiepilépticos; Otros Antiepilépticos

Código ATC

~~Código ATC:~~ N03AX14

Mecanismo de Acción

~~La sustancia activa~~ El principio activo, llamada levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con los principios activos de los antiepilépticos existentes.

~~Mecanismo de acción~~

El mecanismo de acción de levetiracetam aún no se encuentra muy claro, pero al parecer su mecanismo de acción es distinto a los otros medicamentos antiepilépticos. ~~Al parecer su acción in vitro e in vivo no afecta al normal funcionamiento celular ni a la neurotransmisión.~~ Los experimentos *in vitro* e *in vivo* sugieren que levetiracetam no altera las características celulares básicas y la neurotransmisión normal.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

Estudios *in-vitro* muestran que el Levetiracetam afecta el 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+} del espacio intraneuronal. Además, revierte parcialmente la reducción de las corrientes dependientes de GABA, y la entrada de la 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 para unirse 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.

Efectos farmacodinámicos

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

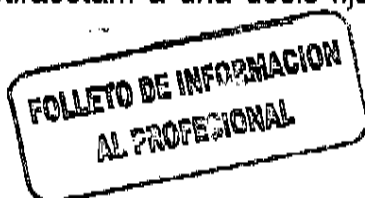
En humanos, la actividad en ambas condiciones epilepsia parcial y generalizada (descargas epilépticas/ respuesta fotoparoxismal) han confirmado el amplio-espectro-del perfil farmacológico preliníeo perfil de amplio espectro farmacológico de levetiracetam.

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%, desde inicio, en la frecuencia de crisis de inicio parcial por semana, a dosis estable (12/14 semanas), fue del 27,7%, 31,6% y 41,3% para los pacientes 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).~~



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

~~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 inicio, en la frecuencia de crisis de inicio parcial por semana. Con un tratamiento continuado a largo plazo, el 11,4% de los pacientes estuvieron libres de crisis durante al menos 6 meses y el 7,2% estuvieron libres de crisis durante al menos 1 año.~~

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

~~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 antiépiléptica concomitante en un número limitado de pacientes que habían respondido a la terapia concomitantemente con levetiracetam (36 de 60 pacientes adultos).~~

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

~~La eficacia de levetiracetam se demostró en un 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.~~

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

~~*Terapia conoomitante 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, 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.~~

5.2 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. 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 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).

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 comprimidos de 500 mg.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

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.

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.

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

Distribución

No hay estudios de distribución en tejidos humanos.

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.

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

BiotransformaciónMetabolismo

Levetiracetam no es metabolizado extensamente en humanos. La vía metabólica (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 LO57 es farmacológicamente inactivo.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

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 (CYP3A4,2 A6, 2C9,2C19,2D6,2E1 y 1 A2), la glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y 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 Keppra interactúe con otras sustancias, o viceversa.

Eliminación

La vida media del fármaco-plasmática 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.

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 INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

Poblaciones especiales de pacientes**Ancianos**

~~En ancianos la vida media del producto aumenta en un 40% (10 a 11 horas). Este está relacionado con la función renal que está más deteriorada en este segmento (ver sección 4.2).~~

Niños (4 a 12 años)

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 clearance ajustado al peso corporal fue aproximadamente de un 30% mayor en niños que en adultos.

Tras la administración de repetidas dosis orales (20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (4 a 12 años), el Levetiracetam fue absorbido rápidamente. El peak de la concentración en el plasma se observó entre 0,5 a 1 hora después de la administración 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.

Infantes Lactantes y niños (1 mes a 4 años)

~~La administración de una dosis oral (20 mg/kg) de una solución oral de 100 mg/mL en niños epilépticos (1 mes a 4 años), el Levetiracetam es absorbido rápidamente y el peak de la concentración en el plasma fueron observados aproximadamente 1 hora después de la dosis. Los resultados farmacocinéticos indicaron que la vida media fue más corta (5,2 horas) que en adultos (7,2 horas) y el clearance aparente fue más rápido (1,5 mL/min/kg) que en 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 AED inductor de enzimas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

**6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS
INFORMACIÓN FARMACÉUTICA**

6.1 Lista de excipientes

~~Citrato de Sodio
Monohidrato de ácido cítrico
Metil parahidroxibenzoato, (metilparabeno)
Propil parahidroxibenzoato, (propilparabeno)
Glicirizato de amonio
Glicerol 95 %
Maltitol, licacina
Acosulfamo Potásico
Sabor Uva
Agua Purificada~~
Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Expiración

~~Producto terminado-cerrado-2 años.
Después de abierto el envase: 2 meses almacenada a no más de 25°C.~~

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

~~Almacenar en el envase original~~

6.5 Naturaleza del contenido

~~Botella ámbar de vidrio de 300 mL (tipo III) con tapa de polipropileno blanca de seguridad. El envase de cartón contiene una jeringa de uso oral graduada de polietileno/poliestireno) y un folleto de información al paciente.~~



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**

~~Vida de Anaqueo~~ Fecha de expiración

Producto terminado cerrado; de acuerdo a lo indicado en el envase
Después de abierto el envase: 2 meses almacenado a no más de 25°C.

Almacenamiento

Almacenar en el envase original a no más de 25° C.

Naturaleza y Contenido del Envase

~~Botella ámbar de vidrio de 300 mL (tipo III) con tapa de polipropileno blanca de seguridad. El envase de cartón contiene una jeringa de uso oral graduada de polietileno (poliestireno) y un folleto de información al paciente.~~

Según lo autorizado en el registro sanitario.

Versión 2.0-NCDS 03



