

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kepra 500 mg comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de levetiracetam.  
Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.  
Amarillo, oblongo, ranurado y con el código “ucb” y “500” grabado en una cara.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Kepra está indicado como terapia concomitante

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

### 4.2 Posología y forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película se administran por vía oral, con una cantidad suficiente de líquido y pueden administrarse con o sin alimentos. La posología diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

- Monoterapia

Adultos y adolescentes mayores de 16 años

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día.

- Terapia concomitante

Uso en adultos (>18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior

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

Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 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.

### Uso en ancianos (65 años y mayores)

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes ancianos con función renal comprometida (ver “Uso en pacientes con insuficiencia renal”).

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

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

En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis hasta los 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deberían exceder de 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 <sup>(1)</sup>	150 mg dos veces al día	450 mg dos veces al día
20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg dos veces al día	600 mg dos veces al día
25 kg	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
A partir de 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg dos veces al día	1500 mg dos veces al día

<sup>(1)</sup> Niños con un peso de 20 kg o inferior deberían preferiblemente iniciar el tratamiento con Kepra 100 mg/ml solución oral.

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

### Uso en niños de edad inferior a los 4 años

Kepra 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).

### Uso en pacientes con insuficiencia renal

La dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal.

La tabla siguiente indica como debe ajustarse la dosificación en pacientes adultos. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del aclaramiento de creatinina (CLcr), en ml/min, del paciente. El CLcr, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{CLcr} = \frac{[140 - \text{edad}(\text{años})] \times \text{peso}(\text{kg})}{72 \times \text{creatinina sérica}(\text{mg/dl})} \quad (\times 0,85 \text{ para mujeres})$$

Ajuste de la dosificación en pacientes adultos con insuficiencia renal

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosificación y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 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 enfermedad renal terminal bajo diálisis (1)	-	500 a 1.000 mg una vez al día (2)

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

(2) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

#### Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es < 70 ml/min.

### **4.3 Contraindicaciones**

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

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

De acuerdo con la práctica clínica habitual, si se ha de suprimir la medicación con Keppra se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos, reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños, las reducciones de dosis no deberían exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos 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 el tratamiento de las 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 las 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.

La administración de Keppra a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis (ver la sección 4.2).

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que Keppra no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de Keppra.

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam. Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato. Sin embargo los datos sugieren un incremento del aclaramiento de levetiracetam del 22% en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. Con todo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos. Es de esperar que otros fármacos que se excretan por secreción tubular activa puedan reducir también el aclaramiento renal del metabolito. No se ha estudiado el efecto del levetiracetam sobre el probenecid y no se conoce el efecto de levetiracetam sobre otros fármacos secretados activamente, p. ej. AINES, sulfonamidas y metotrexato.

Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

No se dispone de datos sobre la influencia de los antiácidos sobre la absorción del levetiracetam.

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

No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

No existen datos suficientes sobre la utilización de levetiracetam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Keppra no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. La retirada de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

Levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda la lactancia natural.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Por tanto, se recomienda precaución a los pacientes cuando realicen tareas que requieran habilidad específica, p. ej. conducir vehículos o utilizar maquinaria. Se aconseja a los pacientes no conducir o utilizar maquinaria hasta que se compruebe que su capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

#### **4.8 Reacciones adversas**

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 en el grupo Keppra y el 2,0 % de los pacientes en el grupo placebo experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas descritas con más frecuencia fueron 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 monoterapia el 49,8% de los sujetos experimentaron al menos una reacción adversa relacionada con el fármaco. Las descritas con más frecuencia fueron fatiga y somnolencia.

Un estudio realizado en pacientes pediátricos (de 4 a 16 años) con crisis de inicio parcial mostró que el 55,4% de los pacientes en el grupo Keppra y el 40,2% de los pacientes en el grupo placebo experimentaron reacciones adversas. El 0,0% de los pacientes en el grupo Keppra y el 1,0% de los pacientes en el grupo placebo experimentaron reacciones adversas graves. Las reacciones adversas descritas con más frecuencia en la población pediátrica fueron somnolencia, hostilidad, nerviosismo, labilidad emocional, agitación, anorexia, astenia y cefalea. Los resultados de seguridad en pacientes pediátricos fueron consistentes con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y del comportamiento, las cuales fueron más comunes en niños que en adultos (38,6% versus 18,6%). Sin embargo, el riesgo relativo fue similar en niños y en adultos.

Un estudio realizado en adultos y adolescentes (de 12 a 65 años) con crisis mioclónicas mostró que el 33,3% de los pacientes en el grupo Keppra y el 30,0% de los pacientes en el grupo placebo experimentaron reacciones adversas que se consideraron relacionadas con el tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentemente descritas fueron cefalea y somnolencia. La incidencia de reacciones adversas en pacientes con crisis mioclónicas fue inferior a la incidencia en pacientes adultos con crisis de inicio parcial (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.

A continuación se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos y niños) o en la experiencia post-comercialización por Sistema Órgano Clase y por frecuencia. En los ensayos clínicos la frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), incluyendo notificaciones aisladas. Los datos sobre la experiencia post-comercialización son insuficientes para apoyar una estimación de su incidencia en la población a tratar.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: astenia/fatiga

- Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia

Frecuentes: amnesia, ataxia, convulsión, mareo, cefalea, hipercinesia, temblor, trastorno del equilibrio, alteración de la atención, deterioro de la memoria

Experiencia post-comercialización: parestesia

- Trastornos psiquiátricos

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

Experiencia post-comercialización: comportamiento anormal, cólera, ansiedad, confusión, alucinaciones, alteraciones psicóticas, suicidio, tentativa de suicidio e ideación suicida

- Trastornos gastrointestinales

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

Experiencia post-comercialización: pancreatitis

- Trastornos hepatobiliares

Experiencia post-comercialización: fallo hepático, hepatitis, pruebas anormales de la función hepática

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: anorexia, aumento de peso

El riesgo de anorexia es mayor cuando topiramato se administra junto con levetiracetam.

Experiencia post-comercialización: pérdida de peso

- Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: vértigo

- Trastornos oculares

Frecuentes: diplopía, visión borrosa

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgia

- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: lesión accidental

- Infecciones e infestaciones

Frecuentes: infección, nasofaringitis

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: incremento de tos

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: rash, eczema, prurito

Experiencia post-comercialización: alopecia: en varios casos, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con Keppra.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: trombocitopenia

Experiencia post-comercialización: leucopenia, neutropenia, pancitopenia (con supresión de la médula ósea en algunos casos)

## 4.9 Sobredosis

### Síntomas

Se ha observado somnolencia, agitación, agresión, nivel de consciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de Keppra.

### Tratamiento de la sobredosificación

En la sobredosis aguda puede vaciarse el contenido del estómago por lavado gástrico o por inducción de la emesis. No hay un antídoto específico para levetiracetam. El tratamiento de la sobredosificación será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficacia de la eliminación por diálisis es del 60 % para el levetiracetam y del 74 % para el metabolito primario.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, código ATC: N03AX14.

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

#### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar, pero parece ser diferente de los mecanismos de acción de los antiepilépticos actuales. Los estudios *in vivo* e *in vitro* sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula. Estudios *in vitro* muestran que levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de  $\text{Ca}^{2+}$  mediante inhibición parcial de las corrientes de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo N, y reduciendo la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y  $\beta$ -carbolinas. Por otra parte, estudios *in vitro* muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral de roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

#### Efectos farmacodinámicos

Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y de generalizada primaria sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo. En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal), ha confirmado el amplio espectro del perfil 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 3 ensayos doble ciego, controlados con placebo a dosis de 1.000 mg, 2.000 mg ó 3.000 mg/día, administrados en dos dosis separadas, con una duración de tratamiento de hasta 18 semanas. En un análisis agrupado, el porcentaje de pacientes que alcanzó una reducción de al menos el 50%, desde el inicio, en la frecuencia de crisis de inicio parcial por semana, a dosis estable (12/14 semanas), fue del 27,7%, 31,6% y 41,3% para los pacientes en tratamiento con 1.000, 2.000 ó 3.000 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 doble-cego, controlado con placebo en el que se incluyeron 198 pacientes y con una duración de tratamiento de 14 semanas. En este ensayo, los pacientes recibieron levetiracetam a una dosis fija de 60 mg/kg/día (administrada dos veces al día).

El 44,6% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 19,6% de los pacientes tratados con placebo tuvieron una reducción de al menos el 50% desde el 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 – 1.200 mg/día o a levetiracetam de 1.000 – 3.000 mg/día, y la duración del tratamiento fue de hasta 121 semanas en función de la respuesta.

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

En un estudio que refleja la práctica clínica, se pudo retirar la medicación antiepiléptica concomitante en un número limitado de pacientes que habían respondido a la terapia concomitante con levetiracetam (36 de 69 pacientes adultos).

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

La eficacia de levetiracetam se demostró en un 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 3.000 mg/día repartida en dos dosis. El 58,3% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 23,3% de los pacientes tratados con placebo, tuvieron una reducción de al menos el 50% de días con crisis mioclónicas por semana. Con un tratamiento continuado a largo plazo, el 28,6% de los pacientes estuvieron libres de crisis mioclónicas durante al menos 6 meses y el 21,0% estuvieron libres de crisis mioclónicas durante al menos 1 año.

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

La eficacia de levetiracetam se demostró en un ensayo doble-ciego de 24 semanas, controlado con placebo en el que se incluyeron adultos, adolescentes y un número limitado de niños con Epilepsia Generalizada Idiopática con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en diferentes síndromes (epilepsia mioclónica juvenil, ausencia juvenil, ausencia infantil o epilepsia con crisis de Gran Mal al despertar). En este estudio, la dosis de levetiracetam fue de 3.000 mg/día para adultos y adolescentes o de 60 mg/kg/día para niños, administrados en dos dosis separadas.

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra- e inter-individual. No hay modificación del aclaramiento después de la administración repetida. No hay evidencia de variabilidad relevante de género, raza o circadiana. El perfil farmacocinético en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable.

Debido a que su absorción es completa y lineal, se pueden predecir los niveles plasmáticos, expresados como mg/kg de peso corporal, tras la administración oral de levetiracetam. Por consiguiente, no se necesita monitorizar los niveles plasmáticos de levetiracetam.

En adultos y niños se ha mostrado una correlación significativa entre las concentraciones en saliva y en plasma (tasa de concentraciones saliva/plasma van de 1 a 1,7 para la formulación de comprimidos y para la formulación de solución oral tras 4 horas después de la dosis).

### Adultos y adolescentes

#### Absorción

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

El pico de nivel plasmático ( $C_{max}$ ) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días con la pauta de administración de dos veces al día. Los valores normales del pico plasmático ( $C_{max}$ ) después de una dosis simple de 1.000 mg y de una dosis repetida de 1.000 mg dos veces al día son del 31 y 43  $\mu\text{g/ml}$  respectivamente.

El grado de absorción es dosis-independiente y no está alterado por los alimentos.

#### Distribución

No se dispone de datos de distribución tisular en humanos.

Ni levetiracetam ni su metabolito primario se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (< 10 %).

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

#### Biotransformación

Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24 % de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario, ucb L057, no está soportada por las isoformas del citocromo P<sub>450</sub> hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue medible en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

Se identificaron también dos metabolitos minoritarios. Uno estaba formado por la hidroxilación del anillo de la pirrolidona (1,6 % de la dosis) y el otro por la apertura del anillo de la pirrolidona (0,9 % de la dosis).

Otros compuestos no identificados representaban solamente el 0,6 % de la dosis.

No se evidenció interconversión enantiomérica *in vivo* para levetiracetam o para su metabolito primario.

Los estudios *in vitro* han mostrado que levetiracetam y su metabolito primario no inhiben las isoformas principales del citocromo P<sub>450</sub> hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C8/9/10, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), glucuronil transferasa (UGT1\*6, UGT1\*1 y UGT [p16.2]) y las actividades de la epóxido hidroxilasa. Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación *in vitro* del ácido valproico. Levetiracetam no causó inducción enzimática en cultivos de hepatocitos humanos. Por consiguiente, es muy poco probable la interacción de Keppra con otras sustancias, o viceversa.

#### Eliminación

La vida media plasmática en adultos fue de  $7 \pm 1$  horas y no varió con la dosis, con la vía de administración o con la administración repetida. El aclaramiento corporal total medio fue de 0,96 ml/min/kg.

La ruta mayoritaria de excreción fue por vía urinaria, alcanzando una media del 95 % de la dosis (aproximadamente un 93 % de la dosis se excretaba dentro de las primeras 48 horas). La excreción por vía fecal representaba solamente el 0,3 % de la dosis.

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

El aclaramiento renal de levetiracetam y de ucb L057 es de 0,6 y de 4,2 ml/min/kg respectivamente, lo que indica que levetiracetam se excreta por filtración glomerular con subsiguiente reabsorción tubular y que el metabolito primario se excreta también por secreción tubular activa en adición a la filtración glomerular. La eliminación de levetiracetam está correlacionada con el aclaramiento de creatinina.

### Ancianos

En la vejez, la vida media se incrementa alrededor de un 40% (10 a 11 horas). Esto está relacionado con la disminución de la función renal en esta población (ver sección 4.2).

### Niños (de 4 a 12 años)

Después de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media de levetiracetam fue de 6,0 horas. El aclaramiento corporal aparente ajustado al peso fue alrededor de un 30 % más alto que en los adultos epilépticos.

Tras la administración de dosis orales repetidas (de 20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (de 4 a 12 años), levetiracetam se absorbió rápidamente. El pico de concentración plasmática se observó entre 0,5 y 1,0 horas después de la administración. Se observaron incrementos lineales y proporcionales a la dosis para los picos de concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva. La vida media de eliminación fue aproximadamente de 5 horas. El aclaramiento corporal aparente fue de 1,1 ml/min/kg.

### Niños (de 1 mes a 4 años)

Tras la administración de dosis únicas (20 mg/kg) de solución oral 100 mg/ml a niños epilépticos (de 1 mes a 4 años), levetiracetam fue rápidamente absorbido y los picos de concentraciones plasmáticas se observaron aproximadamente 1 hora tras la administración. Los resultados farmacocinéticos indicaron que la vida media era inferior (5,3 horas) que para adultos (7,2 horas) y el aclaramiento aparente era más rápido (1,5 ml/min/kg) que para adultos (0,96 ml/min/kg).

### Insuficiencia renal

El aclaramiento corporal aparente está correlacionado con el aclaramiento de creatinina, tanto para levetiracetam como para su metabolito primario. Así, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de Keppra en base al aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2).

En sujetos adultos con patología renal terminal anúrica la vida media fue aproximadamente de 25 y de 3,1 horas durante los períodos interdiálisis e intradiálisis respectivamente.

La fracción de levetiracetam eliminada durante una sesión de diálisis normal de 4 horas fue de un 51 %.

### Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada no hubo modificación relevante del aclaramiento de levetiracetam. En la mayoría de los sujetos con insuficiencia hepática grave el

aclaramiento de levetiracetam se redujo en más del 50 % como consecuencia de la insuficiencia renal concomitante (ver sección 4.2).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los efectos adversos no observados en los estudios clínicos, pero vistos en la rata y en menor grado en el ratón a niveles de exposición similares a los niveles de exposición humanos y con posible repercusión en el uso clínico, fueron modificaciones hepáticas que indican una respuesta adaptativa con incremento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltración de grasa e incremento de las enzimas hepáticas en plasma.

En los estudios de toxicidad reproductora en la rata, levetiracetam indujo toxicidad del desarrollo (incremento de modificaciones/anomalías menores esqueléticas, retraso del desarrollo, mortalidad incrementada de las crías) a niveles de exposición similares o mayores a los niveles de exposición humana. En el conejo se presentaron efectos fetales (muerte embrionaria, incremento de anomalías esqueléticas e incremento de malformaciones) junto con toxicidad maternal. Los niveles de exposición sistémica, en el conejo, en los que no se presentaron efectos fueron de 4 a 5 veces los de la exposición humana.

Estudios en ratas y perros neonatos y jóvenes demostraron que no había efectos adversos en ninguno de los parámetros estándar de desarrollo o maduración a dosis hasta 1800 mg/kg/día correspondientes a 30 veces la dosis máxima recomendada en humanos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Núcleo:

croscarmelosa de sodio  
macrogol 6000  
sílice coloidal anhidra  
estearato de magnesio

Cubierta pelicular Opadry 85F32004:  
alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado  
dióxido de titanio (E171)  
macrogol 3350  
talco  
óxido de hierro amarillo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Keppra 500 mg se acondiciona en blisters de Aluminio/PVC y se presenta en envases de 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 y 200 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados de algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UCB S.A.

Allée de la Recherche 60

B-1070 Bruxelles

Bélgica

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/00/146/006

EU/1/00/146/007

EU/1/00/146/008

EU/1/00/146/009

EU/1/00/146/010

EU/1/00/146/011

EU/1/00/146/012

EU/1/00/146/013

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 29 de septiembre de 2000

Fecha de la última revalidación: 08 de julio de 2005

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

4 de Enero de 2007

## **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO**

Keppra® 500 mg, 60 comprimidos, PVP: 94,61 €, PVP IVA: 98,40 €.

## **12. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN**

Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida (cíbero).