

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información que se necesita para utilizar KEPPRA XR[™] de forma segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa para KEPPRA XR.

Tabletas de liberación prolongada de KEPPRA XR (levetiracetam)

Aprobación inicial en EE.UU.: 1999

RECIENTES CAMBIOS PRINCIPALES

Advertencias y precauciones (5.1) [04/2009]
Información de asesoría del paciente (17) [04/2009]

INDICACIONES Y USO

KEPPRA XR es un medicamento antiepiléptico indicado para terapia complementaria de ataques epilépticos iniciales parciales en pacientes de ≥ 16 años de edad con epilepsia (1).

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debería iniciarse con una dosis de 1000 mg una vez al día. La dosis diaria puede ajustarse en incrementos de 1000 mg cada 2 semanas hasta un máximo recomendado de dosis diaria de 3000 mg (2).

Consulte la información de prescripción completa para su uso en pacientes con función renal deficiente (2.1).

FORMAS Y CONCENTRACIÓN DE LA DOSIS

- Tableta de 500 mg de liberación prolongada con una película blanca (3)
- Tableta de 750 mg de liberación prolongada con una película blanca (3)

CONTRAINDICACIONES

- Ninguna (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Conducta e ideas suicidas.** (5.1)
- Reacciones neuropsiquiátricas adversas:** KEPPRA XR ocasiona somnolencia, mareos y anomalidades en el comportamiento. Las reacciones adversas que pueden observarse en pacientes que están recibiendo las tabletas de KEPPRA XR se espera sean similares a las que se observan en pacientes que están recibiendo tabletas de KEPPRA de liberación inmediata. (5.2)
- En ensayos controlados de tabletas de KEPPRA de liberación inmediata en pacientes que estaban experimentando ataques epilépticos iniciales parciales, las tabletas de liberación inmediata de KEPPRA ocasionaban somnolencia y fatiga, dificultades de coordinación y anomalidades en el comportamiento (por ejemplo, síntomas sicóticos, ideas suicidas y otras anomalidades). (5.2)
- Ataques epilépticos por supresión:** KEPPRA XR se debe suprimir gradualmente. (5.3)

REACCIONES ADVERSAS

- Entre las reacciones adversas más comunes (la diferencia en el índice de incidencia es $\geq 5\%$ entre los pacientes tratados con KEPPRA XR y los pacientes tratados con placebo y ocurrieron más frecuentemente en pacientes tratados con KEPPRA XR) se incluyen: somnolencia e irritabilidad (6.1).

Para reportar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con UCB, Inc. al teléfono 866-822-0068 o a FDA al teléfono 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Para inscribirse en el UCB AED Pregnancy Registry (Registro de Embarazo AED de UCB) llame al teléfono 888-537-7734 (llamada gratuita). Para inscribirse en el North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry (Registro estadounidense de Embarazo de Medicamentos Antiepilépticos) llame al teléfono (888) 233-2334 (llamada gratuita). (8.1)
- Se recomienda un ajuste a la dosis para los pacientes con función renal deficiente, basado en el paciente eliminación estimada de creatinina (8.6).

Consulte el número 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORÍA DEL PACIENTE

Revisado: [04/2009]

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Pacientes adultos con función renal deficiente

3 FORMAS Y CONCENTRACIÓN DE LA DOSIS

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Conducta e ideas suicidas
5.2 Reacciones neuropsiquiátricas adversas
5.3 Ataques epilépticos por supresión
5.4 Anomalidades hematológicas
5.5 Anomalidades hepáticas
5.6 Pruebas de laboratorio

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia de estudios clínicos
6.2 Experiencia poscomercialización

7 INTERACCIONES DEL MEDICAMENTO

- 7.1 Información General
7.2 Difenilhidantoína (Dilantin)
7.3 Ácido valproico
7.4 Otros medicamentos antiepilépticos
7.5 Anticonceptivos orales
7.6 Digoxina
7.7 Warfarina
7.8 Probenecid

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
8.2 Trabajo de parto y parto
8.3 Madres en período de lactancia
8.4 Uso pediátrico
8.5 Uso geriátrico
8.6 Uso en pacientes con función renal deficiente

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DE MEDICAMENTOS

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
13.2 Toxicología y/o farmacología animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

- 16.1 Forma de suministro
16.2 Almacenamiento

17 INFORMACIÓN DE ASESORÍA DEL PACIENTE

*No se mencionan las secciones o subsecciones que se omitieron de la Información de prescripción completa.

1 INDICACIONES Y USO

KEPPRA XR™ está indicado como una terapia complementaria en el tratamiento de ataques epilépticos iniciales parciales en pacientes de ≥16 años de edad con epilepsia.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debería iniciarse con una dosis de 1000 mg una vez al día. La dosis diaria puede ajustarse en incrementos de 1000 mg cada 2 semanas hasta un máximo recomendado de dosis diaria de 3000 mg.

2.1 Pacientes adultos con función renal deficiente

La dosificación de KEPPRA XR debe individualizarse de acuerdo con el paciente, estado de la función renal. Las dosis recomendadas y el ajuste a la dosis para adultos se muestra en la Tabla 1. Para utilizar esta tabla de dosificaciones, se necesita un estimado del paciente, una eliminación estimada de creatinina (CLcr) en mL/min. La CLcr en mL/min se puede estimar de la determinación de la creatinina en suero (mg/dL) utilizando la siguiente fórmula:

$$CLcr = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}} \times 0.85$$

¹ Para pacientes de sexo femenino

Luego la CLcr se ajusta para el área de superficie del cuerpo (BSA) de la siguiente manera:

$$CLcr \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = \frac{CLcr \text{ (mL/min)}}{BSA \text{ del sujeto (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Tabla 1: Régimen de ajuste de la dosificación para pacientes adultos con función renal deficiente

Grupo	Eliminación de Creatinina (mL/min/1.73 m ²)	Dosis (mg)	Frecuencia
Normal	> 80	1000 a 3000	Cada 24 horas
Leve	50 – 80	1000 a 2000	Cada 24 horas
Moderado	30 – 50	500 a 1500	Cada 24 horas
Severo	< 30	500 a 1000	Cada 24 horas

3 FORMAS Y CONCENTRACIÓN DE LA DOSIS

Las tabletas de KEPPRA XR son blancas, de forma rectangular con una película y de liberación prolongada con el logo en rojo de "UCB 500XR" en un lado y contienen 500 mg de levetiracetam.

Las tabletas de KEPPRA XR son blancas, de forma rectangular con una película y de liberación prolongada con el logo en rojo de "UCB 750XR" en un lado y contienen 750 mg de levetiracetam.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Conducta e ideas suicidas

Los medicamentos antiepilépticos (AEDs), incluyendo Keppra XR, aumentan el riesgo de conductas o pensamientos suicidas en pacientes que toman estos medicamentos por cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier AED por alguna indicación deben ser supervisados por la aparición o empeoramiento de depresión, pensamientos o conducta suicida y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o conducta.

Los análisis del grupo de 199 ensayos clínicos controlados de placebo (monoterapia y complementaria) de 11 diferentes AEDs mostraron que los pacientes elegidos al azar para uno de los AEDs tuvieron aproximadamente el doble del riesgo (Riesgo relativo ajustado 1.8, 95% CI:1.2, 2.7) de pensamiento o conducta suicida comparados con los pacientes elegidos al azar para el placebo. En estos ensayos, que tienen una duración media de tratamiento de 12 semanas, la frecuencia de incidencia estimada de conducta o ideas suicidas entre 27,863 pacientes tratados con AED fue de 0.43%, comparada con 0.24% entre 16,029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o conducta suicida para cada 530 pacientes tratados. Existieron cuatro suicidios en pacientes tratados con medicamentos en los ensayos y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir alguna conclusión sobre la incidencia del medicamento en el suicidio.

El riesgo incrementado de pensamientos o conducta suicida con AEDs se observó de una manera pronta ya en la semana uno después de iniciar el tratamiento de medicamentos con AEDs y continuó durante todo el tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, el riesgo de pensamientos o conducta suicida después de las 24 semanas no se pudo evaluar.

El riesgo de pensamientos o conducta suicida fue generalmente consistente entre medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de riesgo incrementado con AEDs de diferentes mecanismos de acción y entre una variedad de indicaciones sugiere que el riesgo aplica a todos los AED utilizados en cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente por edad (de 5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados. La Tabla 2 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AEDs evaluados.

Tabla 2: Riesgo por indicación para medicamentos antiepilépticos en los análisis en grupo

Indicación	Pacientes con placebo con eventos por 1000 pacientes	Pacientes con medicamento con eventos por 1000 pacientes	Relativa Riesgo: Incidencia de eventos en pacientes con medicamento/ Incidencia en pacientes con placebo	Riesgo Diferencia: Pacientes con medicamento con eventos por 1000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiátrico	5.7	8.5	1.5	2.9
Otro	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

El riesgo relativo de pensamientos o conducta suicida fue superior en los ensayos clínicos para epilepsia que en ensayos clínicos para condiciones psiquiátricas o de otro tipo, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiatría.

Cualquiera que considere prescribir Keppra XR o cualquier otro AED debe contrapesar el riesgo de pensamientos o conducta suicida con el riesgo de la enfermedad sin tratamiento. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben AEDs, están asociadas por sí mismas con movilidad y mortalidad y un riesgo incrementado de pensamientos y conducta suicidas. Si aparecieran pensamientos y conducta suicidas durante el tratamiento, la persona que prescribe el medicamento necesita considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente podrían estar relacionados con la enfermedad que se está tratando.

Los pacientes, sus encargados del cuidado y las familias deben estar informados acerca de que los AEDs aumentan el riesgo de pensamientos y conducta suicida y se les debe notificar sobre la necesidad de estar alertas del surgimiento o empeoramiento de los signos y síntomas de la depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o conducta o la aparición de pensamientos y conducta suicidas o pensamientos relacionados con hacerse daño. Las conductas que preocupen deben reportarse inmediatamente a los proveedores de cuidado de la salud.

5.2 Reacciones neuropsiquiátricas adversas

Tabletas de KEPPRA XR

En algunos pacientes experimentando ataques epilépticos iniciales parciales, KEPPRA XR causa somnolencia, mareos y anomalidades en el comportamiento.

En el ensayo controlado doble ciego de KEPPRA XR, en pacientes experimentando ataques epilépticos iniciales parciales, 7.8% de los pacientes tratados con KEPPRA XR experimentó somnolencia comparado con el 2.5% de los pacientes tratados con placebo. Se reportaron mareos en el 5.2% de los pacientes tratados con KEPPRA XR comparado con el 2.5% de los pacientes tratados con placebo.

Un total del 6.5% de pacientes tratados con KEPPRA XR experimentaron desórdenes del comportamiento no psicóticos (reportados como irritabilidad y agresión) comparado con el 0% de los pacientes tratados con placebo. La irritabilidad se reportó en el 6.5% de los pacientes tratados con KEPPRA XR. La agresión se reportó en el 1.3% de los pacientes tratados con KEPPRA XR.

A ningún paciente se le debe discontinuar el tratamiento o reducir la dosis como resultado de estas reacciones adversas.

El número de pacientes expuestos a KEPPRA XR fue considerablemente menor que el número de pacientes expuestos a tabletas de KEPPRA de liberación inmediata en ensayos controlados. Por lo tanto, ciertas reacciones adversas observadas en los ensayos controlados de KEPPRA de liberación inmediata también pueden ocurrir en pacientes que están recibiendo KEPPRA XR.

Tabletas de KEPPRA de liberación inmediata

En ensayos controlados de tabletas de KEPPRA de liberación inmediata en pacientes que estaban experimentando ataques epilépticos iniciales parciales, KEPPRA de liberación inmediata ocasiona que ocurran reacciones adversas del sistema nervioso central que pueden clasificarse en las siguientes categorías: 1) somnolencia y fatiga, 2) dificultades en la coordinación, y 3) anomalidades en el comportamiento.

En ensayos controlados de pacientes adultos con epilepsia experimentando ataques epilépticos iniciales parciales, el 14.8% de pacientes tratados con KEPPRA de liberación inmediata reportó somnolencia, en comparación con el 8.4% de los pacientes tratados con placebo. No hubo una respuesta clara a la dosis de hasta 3000 mg/día.

En ensayos controlados de pacientes adultos con epilepsia experimentando ataques epilépticos iniciales parciales, el 14.7% de pacientes tratados reportó astenia, en comparación con el 9.1% de los pacientes tratados con placebo.

Un total del 3.4% de los pacientes tratados con KEPPRA de liberación inmediata experimentó dificultades en la coordinación, (reportaron ataxia, modo de andar anormal y falta de coordinación) en comparación con el 1.6% de los pacientes tratados con placebo.

La somnolencia, la astenia y las dificultades de coordinación ocurrieron más frecuentemente en las primeras 4 semanas del tratamiento.

En ensayos controlados de pacientes con epilepsia experimentando ataques epilépticos iniciales parciales, 5 (0.7%) de los pacientes tratados con KEPPRA de liberación inmediata experimentaron síntomas psicóticos, en comparación con 1 (0.2%) de los pacientes tratados con placebo.

Un total del 13.3% de los pacientes tratados con KEPPRA de liberación inmediata experimentó otros síntomas del comportamiento (reportados como agresión, agitación, enojo, ansiedad, apatía, despersonalización, depresión, inestabilidad emocional, hostilidad, irritabilidad, etc.) comparado con el 6.2% de los pacientes tratados con placebo.

5.3 Ataques epilépticos por supresión

Los medicamentos antiepilépticos, incluyendo a KEPPRA XR, deberían retirarse gradualmente para minimizar el potencial de frecuencia incrementada de ataques epilépticos.

5.4 Anomalidades hematológicas

Aunque no hubo anomalidades hematológicas obvias observadas en pacientes tratados en el estudio controlado de KEPPRA XR, el número limitado de pacientes hace de cualquier conclusión una tentativa. Los datos de los pacientes con ataques epilépticos parciales en los estudios controlados de KEPPRA de liberación inmediata deberían considerarse como relevantes para pacientes tratados con KEPPRA XR.

En ensayos controlados de tabletas de KEPPRA de liberación inmediata en pacientes experimentando ataques epilépticos iniciales parciales, menores, pero estadísticamente significativos, se reduce en comparación con el placebo en un recuento RBC de media total (0.03 x 10⁹/mm³), media de hemoglobina (0.09 g/dL) y media de hematocritos (0.38%) fueron observadas en pacientes tratados con KEPPRA de liberación inmediata. Un total del 3.2% de los pacientes tratados y el 1.8% de los pacientes tratados por placebo tuvo por lo menos un WBC posiblemente significativo (≤2.8 x 10⁹/L) reducido, y el 2.4% de pacientes tratados y el 1.4% de pacientes tratados por placebo tuvo por lo menos un recuento de neutrófilo significativo de (≤1.0 x 10⁹/L). De los pacientes tratados con un recuento neutrófilo bajo, todos excepto uno subió hacia o a la línea de base con tratamiento continuado. Ningún paciente fue discontinuado debido a recuentos bajos de neutrófilos.

5.5 Anomalidades hepáticas

No hubo cambios significativos en las pruebas de función hepática media (LFT) en el ensayo controlado de KEPPRA XR. Ningún paciente fue discontinuado del ensayo controlado por anomalidades LFT.

No hubo cambios significativos en las pruebas de la función hepática media (LFT) en ensayos controlados de las tabletas

de KEPPRA de liberación inmediata, en pacientes adultos; menores anomalías de LFT fueron similares en pacientes tratados con medicamentos y placebo en ensayos controlados (1.4%). Ningún paciente fue discontinuado de los ensayos controlados debido a anomalías de LFT excepto por 1 (0.07%) paciente adulto con epilepsia recibiendo tratamiento abierto.

5.6 Pruebas de laboratorio

Aunque los efectos en las pruebas de laboratorio no fueron clínicamente significativos con el tratamiento de KEPPRA XR, se espera que los datos de los estudios controlados de las tabletas de KEPPRA de liberación inmediata sean considerados como relevantes para los pacientes tratados con KEPPRA XR.

Aunque la mayoría de pruebas de laboratorio no se ven sistemáticamente alteradas con el tratamiento de KEPPRA de liberación inmediata, se han visto anomalías relativamente poco frecuentes en los parámetros hematológicos y en las pruebas de la función hepática.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia de estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, los índices de reacciones adversas observados en ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices de otro medicamento y podrían no reflejar los índices observados en la práctica.

La persona que prescribe el medicamento debería estar consciente que la incidencia de reacciones adversas figura en la siguiente tabla, que se obtuvo cuando KEPPRA XR se agregó a la terapia concurrente de AED, no puede utilizarse para predecir la frecuencia de las experiencias adversas en el curso de la práctica médica usual en donde las características del paciente y otros factores podrían diferir de las que prevalecen durante los estudios clínicos. De forma similar, las frecuencias citadas no pueden compararse directamente con las cifras obtenidas de otras investigaciones clínicas que involucran diferentes tratamientos, usos o investigadores. Sin embargo, una inspección de esas frecuencias proporciona a la persona que está prescribiendo el medicamento con una base para estimar la contribución relativa de los factores con medicamento y los factores sin medicamento para las incidencias de reacción adversa en la población estudiada.

Tabletas de KEPPRA XR

En el estudio clínico bien controlado utilizando KEPPRA XR en pacientes con ataques epilépticos iniciales parciales, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en pacientes recibiendo KEPPRA XR en combinación con otros AED, no vistas con una frecuencia equivalente entre los pacientes tratados con placebo, fueron irritabilidad y somnolencia.

La Tabla 3 enumera reacciones adversas que surgen del tratamiento que ocurrieron en por lo menos el 5% de pacientes con epilepsia tratados con KEPPRA XR participando en el estudio controlado por placebo y fueron numéricamente más comunes que en pacientes tratados con placebo. En este estudio, KEPPRA XR o placebo fue agregado a la terapia concurrente de AED. Las reacciones adversas usualmente fueron de leves a moderadas en intensidad.

Tabla 3: La incidencia (%) de las reacciones adversas que emergen por el tratamiento del estudio agregado por sistema de organismo controlado por placebo (las reacciones adversas ocurrieron en por lo menos el 5% de los pacientes tratados con KEPPRA XR y ocurrieron más frecuentemente que en pacientes tratados por placebo)

Sistema corporal/ Reacción adversa	KEPPRA XR (N=77) %	Placebo (N=79) %
Desórdenes gastrointestinales		
Nausea	5	3
Infecciones e infestaciones		
Influenza	8	4
Nasofaringitis	7	5
Desórdenes del sistema nervioso		
Somnolencia	8	3
Mareo	5	3
Desórdenes psiquiátricos		
Irritabilidad	7	0

Discontinuación o reducción de la dosis en el estudio clínico bien controlado de KEPPRA XR

En el estudio clínico bien controlado utilizando KEPPRA XR, el 5.2% de los pacientes que estaban recibiendo KEPPRA XR y el 2.5% que estaban recibiendo placebo discontinuaron el uso como resultado de un evento adverso. Las reacciones adversas que resultaron en discontinuación y que ocurrieron más frecuentemente en pacientes tratados con KEPPRA XR que en los pacientes tratados con placebo fueron astenia, epilepsia, ulceración en la boca, salpullido e insuficiencia respiratoria. Cada una de estas reacciones adversas dieron como resultado la discontinuación en un paciente tratado con KEPPRA XR y en ninguno de los pacientes tratados con placebo.

Comparación del sexo, edad y raza

No existen suficientes datos para KEPPRA XR para apoyar una declaración con respecto a la distribución de informes de experiencias adversas por sexo, edad y raza.

La Tabla 4 enumera las reacciones adversas vistas en los estudios bien controlados de las tabletas de KEPPRA de liberación inmediata en pacientes adultos experimentando ataques epilépticos iniciales parciales. Aunque el patrón de las reacciones adversas en el estudio de KEPPRA XR pareciera de alguna manera diferente de lo que se vio en los estudios bien controlados de ataques epilépticos iniciales parciales para las tabletas de KEPPRA de liberación inmediata, esto posiblemente se debe al número mucho más reducido de pacientes en este estudio comparado a los estudios de tabletas de liberación inmediata. Se espera que las reacciones adversas para KEPPRA XR sean similares a las que se observaron con tabletas KEPPRA de liberación inmediata.

Tabletas de KEPPRA de liberación inmediata

En estudios clínicos bien controlados de tabletas de KEPPRA de liberación inmediata como terapia complementaria a otros AED en adultos con ataques epilépticos iniciales parciales, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas, no observadas en una frecuencia equivalente entre los pacientes tratados con placebo, fueron somnolencia, astenia, infección y mareos.

La Tabla 4 enumera reacciones adversas que surgen del tratamiento que ocurrieron en por lo menos el 1% de pacientes adultos con epilepsia tratados con tabletas de liberación inmediata de KEPPRA participando en el estudio

Tabla 4: La incidencia (%) de las reacciones adversas que emergen por el tratamiento del estudio agregado en adultos experimentando ataques epilépticos iniciales parciales por sistema de organismo controlados por placebo (las reacciones adversas ocurrieron en por lo menos el 1% de los pacientes tratados con KEPPRA de liberación inmediata y ocurrieron más frecuentemente que en pacientes tratados por placebo)

Sistema corporal/ Reacción adversa	KEPPRA de liberación inmediata (N=769) %	Placebo (N=439) %
El cuerpo como un todo		
Astenia	15	9
Cefalea	14	13
Infección	13	8
Dolor	7	6
Sistema digestivo		
Anorexia	3	2
Sistema nervioso		
Somnolencia	15	8
Mareo	9	4
Depresión	4	2
Nerviosismo	4	2
Ataxia	3	1
Vértigo	3	1
Amnesia	2	1
Ansiedad	2	1
Hostilidad	2	1
Parestesia	2	1
Inestabilidad emocional	2	0
Sistema respiratorio		
Faringitis	6	4
Rinitis	4	3
Aumento de la tos	2	1
Sinusitis	2	1
Sentidos especiales		
Diplopía	2	1

controlado por placebo y fueron numéricamente más comunes que en pacientes tratados con placebo. En estos estudios, las tabletas de KEPPRA XR de liberación inmediata o placebo fueron agregadas a la terapia concurrente de AED. Las reacciones adversas usualmente fueron de leves a moderadas en intensidad.

Adicionalmente, las siguientes reacciones adversas fueron vistas en otros estudios bien controlados de tabletas de KEPPRA de liberación inmediata: desórdenes en el equilibrio, pérdida de atención, eczema, hiperquinesia, disminución en la memoria, mialgia, desórdenes de la personalidad, prurito, y vista borrosa.

6.2 Experiencia poscomercialización

Adicionalmente a las reacciones adversas enumeradas con anterioridad para las tabletas de KEPPRA de liberación inmediata [consulte Reacciones Adversas (6.1)], los siguientes eventos adversos se han identificado durante la post aprobación del uso de las tabletas de KEPPRA de liberación inmediata. Debido a que estos eventos se reportan voluntariamente de una población de un tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del medicamento. La lista se presenta en orden alfabético: prueba de función hepática anormal, insuficiencia hepática, hepatitis, leucopenia, neutropenia, pancreatitis, pancitopenia (con supresión de médula espinal identificada en algunos de estos casos), trombocitopenia y pérdida de peso. Se ha reportado alopecia con el uso de KEPPRA de liberación inmediata; se observó la recuperación en la mayoría de los casos en donde se discontinuó KEPPRA de liberación inmediata.

7 INTERACCIONES DEL MEDICAMENTO

7.1 Información general

Los datos *in vitro* sobre interacciones metabólicas indican que es poco probable que KEPPRA XR produzca, o esté sujeta a, interacciones farmacocinéticas. Levetiracetam y su metabolito principal, en concentraciones bien arriba de $C_{máx}$ niveles alcanzados dentro del rango de dosis terapéuticos, no son inhibidores de ninguno de los sustratos de afinidad alta para isoformas P450 del citocromo del hígado humano, hidrolasa de epóxido o enzimas de glucurodinación de UDP. Adicionalmente, levetiracetam no afecta la glucuronidación *in vitro* del ácido valproico.

El Levetiracetam circula mayormente en forma libre (<10% unido) a las proteínas del plasma; por ende, las interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos a través de la competencia con los sitios de aglutinamiento de proteína son poco probables.

Las interacciones farmacocinéticas potenciales fueron evaluadas en estudios farmacocinéticos clínicos (difenilhidantoína, valproato, anticonceptivos orales, digoxina, warfarina, probenecid) y a través de un diagnóstico sistemático farmacocinético con tabletas de KEPPRA de liberación inmediata en los estudios clínicos controlados por placebo en pacientes con epilepsia. Los siguientes son los resultados de estos estudios. El potencial para las interacciones de los medicamentos para KEPPRA XR se espera sea esencialmente el mismo que con las tabletas de KEPPRA de liberación inmediata.

7.2 Difenilhidantoína (Dilantin)

Las tabletas de KEPPRA de liberación inmediata (3000 mg diarios) no tuvieron efecto en la disposición farmacocinética de la difenilhidantoína en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento. La farmacocinética de levetiracetam tampoco se vio afectada por la difenilhidantoína.

7.3 Ácido valproico

Las tabletas de KEPPRA de liberación inmediata (1500 mg dos veces al día) no alteraron la farmacocinética del ácido valproico en voluntarios sanos. 500 mg de ácido valproico dos veces al día no modifica el índice o la extensión de la absorción de levetiracetam o su eliminación en plasma o excreción urinaria. Tampoco hubo efecto a la exposición y excreción del metabolito primario, ucb L057.

7.4 Otros medicamentos antiepilépticos

Las interacciones potenciales del medicamento entre las tabletas de KEPPRA de liberación inmediata y otros AED (carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, difenilhidantoína, primidona y valproato) también fueron evaluadas al evaluar las concentraciones en suero del levetiracetam y estos AED durante los estudios clínicos controlados por placebo. Estos datos indican que levetiracetam no influye en las concentraciones en plasma

de otros AED y que estos AED no influyen en la farmacocinética del levetiracetam.

7.5 Anticonceptivos orales

Las tabletas de KEPPRA de liberación inmediata (500 mg dos veces al día) no influyen en la farmacocinética de un anticonceptivo oral que contiene 0.03 mg ethinylestradiol y 0.15 mg de levonorgestrel, o de la hormona luteinizante y los niveles de progesterona, indicando que es poco probable que suceda una reducción en la eficacia del anticonceptivo. La coadministración de este anticonceptivo oral no influye en la farmacocinética de levetiracetam.

7.6 Digoxina

Las tabletas de KEPPRA de liberación inmediata (1000 mg dos veces al día) no influyeron en la farmacocinética ni la farmacodinámica (ECG) de la digoxina administrada como una dosis diaria de 0.25 mg. La coadministración de digoxina no influyó en la farmacocinética del levetiracetam.

7.7 Warfarina

Las tabletas de KEPPRA de liberación inmediata (1000 mg dos veces al día) no influyeron en la farmacocinética de warfarina R y S. El tiempo de protombina no se vio afectada por el levetiracetam. La coadministración de warfarina no afectó la farmacocinética del levetiracetam.

7.8 Probenecid

El Probenecid, un agente bloqueador de secreción tubular renal, administrado a una dosis de 500 mg cuatro veces al día, no cambió la farmacocinética de levetiracetam 1000 mg dos veces al día. $C_{ss, máx}$ del metabolito, ucb L057, fue aproximadamente duplicado en la presencia de probenecid mientras la fracción del medicamento sin cambio excretado en la orina siguió siendo igual. La eliminación renal de ucb L057 en presencia de probenecid se redujo en un 60%, probablemente en relación con la inhibición competitiva de la secreción tubular de ucb L057. El efecto de las tabletas de KEPPRA de liberación inmediata en el probenecid no fue estudiado.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Embarazo Categoría C

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En estudios animales, levetiracetam produjo evidencia de toxicidad para el desarrollo, incluyendo efectos teratogénicos, en dosis similares o mayores que las dosis terapéuticas humanas. KEPPRA XR debería utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. De manera similar que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de levetiracetam. Ha habido informes sobre concentración disminuida de levetiracetam durante el embarazo. La discontinuación de tratamientos antiepilépticos pueden dar como resultado el empeoramiento de la enfermedad, lo que puede ser dañino tanto para la madre como para el feto.

La administración oral de levetiracetam a ratas hembra a lo largo del embarazo y la época de lactancia dio como resultado un incremento de incidencias en anomalías esqueléticas fetales menores y crecimiento retardado en la prole pre y post natalmente en dosis de ≥ 350 mg/kg/día (aproximadamente el equivalente al máximo recomendado para la dosis de seres humanos de 3000 mg [MRHD] en una base de 2 mg/m) y con mortalidad de crías aumentada y alteraciones en la conducta de la prole en una dosis de 1800 mg/kg/día (6 veces el MRHD en una base de 2 mg/m). La dosis sin efecto en el desarrollo fue de 70 mg/kg/día (0.2 veces el MRHD en una base de 2 mg/m). No hubo toxicidad materna sostenida en las dosis utilizadas en este estudio.

La administración oral de levetiracetam a conejas preñadas durante el período de organogénesis dio como resultado mortalidad embriofetal incrementada e incidencias incrementadas de anomalías esqueléticas menores en los fetos en dosis de ≥ 600 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces MRHD en una base de 2 mg/m) y en pesos fetales reducidos e incidencias incrementadas de malformaciones fetales en una dosis de 1800 mg/kg/día (12 veces MRHD en una base de 2 mg/m). La dosis sin efecto en el desarrollo fue de 200 mg/kg/día (1.3 veces el MRHD en una base de 2 mg/m). La toxicidad materna también se observó en 1800 mg/kg/día.

Cuando se administró oralmente el levetiracetam a ratas preñadas durante el período de organogénesis, los pesos fetales se redujeron y la incidencia de las variaciones esqueléticas fetales se incrementó a una dosis de 3600

mg/kg/día (12 veces el MRHD). 1200 mg/kg/día (4 veces el MRHD) fue una dosis sin efecto en el desarrollo. No hubo evidencia de toxicidad materna en este estudio.

El tratamiento de ratas con levetiracetam durante el último tercio de la gestación y a lo largo de la época de lactancia no produjo efectos adversos al desarrollo o en la madre en dosis orales de hasta 1800 mg/kg/día (6 veces el MRHD en una base de 2 mg/m).

Registros de embarazos

Para proporcionar información relacionada con los efectos de la exposición de KEPPRA XR en el útero, se les aconseja a los médicos recomendar a pacientes embarazadas que se inscriban en KEPPRA XR en el Registro estadounidense de embarazo de medicamentos antiepilépticos (NAAED). Puede hacer esto llamando al número gratuito 1-888-233-2334 y debe hacerlo la paciente directamente. Información sobre el Registro también se puede encontrar en el sitio Web <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

UCB, Inc. ha establecido el Registro de Embarazo AED de UCB para adelantar el conocimiento científico acerca de la seguridad y los resultados en mujeres embarazadas que están siendo tratadas con todos los medicamentos antiepilépticos UCB incluyendo KEPPRA XR. Para asegurar un acceso y alcance amplio al programa, ya sea el proveedor de cuidado de la salud como la paciente puede iniciar la inscripción en el Registro de Embarazo AED de UCB al llamar al teléfono (888) 537-7734 (llamada sin costo).

8.2 Trabajo de parto y parto

El efecto de KEPPRA XR en el trabajo de parto y el parto en humanos se desconoce.

8.3 Madres en período de lactancia

Levetiracetam se excreta por la leche materna. Debido al potencial de serias reacciones adversas en infantes lactantes por KEPPRA XR, se debería tomar una decisión de si se debe discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, tomando en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y la efectividad en KEPPRA XR en pacientes de menos de 16 años de edad no se han establecido.

8.5 Uso geriátrico

No hubo suficiente cantidad de sujetos ancianos en ensayos controlados de epilepsia para evaluar de forma adecuada la efectividad de KEPPRA XR en estos pacientes. Se espera que la seguridad de KEPPRA XR en pacientes mayores de 65 años y más sea comparable a la seguridad observada en estudios clínicos de las tabletas de KEPPRA de liberación inmediata.

Del número total de individuos en estudios clínicos de levetiracetam de liberación inmediata, 347 tenían 65 años y más. No se observaron diferencias en general en la seguridad entre estos individuos e individuos más jóvenes. No hubo suficiente cantidad de sujetos ancianos en ensayos controlados de epilepsia para evaluar de forma adecuada la efectividad de KEPPRA de liberación inmediata en estos pacientes.

Un estudio de 16 individuos mayores (de 61 a 88 años) con una administración oral de una dosis individual y múltiples dosis dos veces al día de tabletas de KEPPRA de liberación inmediata, no mostró diferencias farmacocinéticas relacionadas con la edad, por sí sola, en 10 días.

Se sabe que levetiracetam se excreta sustancialmente por el riñón, y el riesgo de reacciones adversas a este medicamento podría ser mayor en pacientes con función renal deficiente. Debido a que los pacientes mayores tienden a tener una función renal reducida, se debería tener cuidado en la selección de la dosis y podría ser útil supervisar la función renal.

8.6 Uso en pacientes con función renal deficiente

El efecto de KEPPRA XR en pacientes con función renal deficiente no se evaluó en el estudio bien controlado. Sin embargo, se espera que el efecto en pacientes tratados con KEPPRA XR sea similar al efecto visto en estudios bien controlados de tabletas de KEPPRA de liberación inmediata. Se debería tener cuidado en dosificar a los pacientes con deficiencia renal moderada y severa y en pacientes bajo hemodiálisis. La dosis debería reducirse en pacientes con función renal deficiente que están recibiendo KEPPRA XR [consulte Farmacología clínica (12.3) y Dosis y Administración (2.1)].

La eliminación de levetiracetam de liberación inmediata se reducen en pacientes con deficiencia renal y se correlaciona con la eliminación de la creatinina.

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DE MEDICAMENTOS

No se ha evaluado el abuso y la dependencia potencial de KEPPRA XR en estudios en seres humanos.

10 SOBREDOSIS

Signos, síntomas y hallazgos de laboratorio de sobredosis aguda en humanos

Se espera que los signos y síntomas de la sobredosis de KEPPRA XR sean similares a las que se observaron con tabletas de KEPPRA de liberación inmediata.

La dosis conocida más alta de KEPPRA de liberación inmediata recibida en un programa de desarrollo clínico fue de 6000 mg/día. Además del alletargamiento, no hubo reacciones adversas en los pocos casos conocidos de sobredosis en los ensayos clínicos. Se observaron casos de somnolencia, agitación, agresión, nivel reducido de conciencia, hipoventilación y coma con las sobredosis de KEPPRA de liberación inmediata en uso poscomercial.

Tratamiento o manejo de sobredosis

No existe un antídoto específico para la sobredosis de KEPPRA XR. Si está indicado, se debería intentar la eliminación del medicamento no absorbido por medio de un lavado gástrico o por inducción del vómito; se deberían observar las precauciones usuales para mantener libres las vías respiratorias. Está indicado un cuidado de apoyo general del paciente incluyendo la supervisión de los signos vitales y la observación del paciente, estado clínico. Se debería contactar un centro de control de envenenamiento certificado para obtener información actualizada sobre el manejo de la sobredosis con KEPPRA XR.

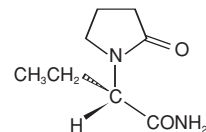
Hemodiálisis

Los procedimientos estándar de hemodiálisis resultan en una eliminación significativa de levetiracetam (aproximadamente 50% en 4 horas) y se debería considerar en casos de sobredosis. Aunque la hemodiálisis no se ha realizado en los pocos casos de sobredosis conocidos, puede ser que esté indicado por el estado clínico. Se debería considerar en pacientes con una deficiencia renal significativa.

11 DESCRIPCIÓN

KEPPRA XR es un medicamento antiepiléptico que se encuentra disponible en tabletas de liberación prolongada de 500 mg y 750 mg (blanca) para administración oral.

El nombre químico de levetiracetam, como un enantiómero individual, es (-)-(S)- α -etilo-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, su fórmula molecular es $C_8H_{14}N_2O_2$ y su peso molecular es 170.21. Levetiracetam no tiene una relación química con los medicamentos antiepilépticos existentes (AEDs). Tiene la siguiente fórmula estructural:



Levetiracetam es un polvo cristalino blanco a blanco opaco casi sin olor y con sabor amargo. Es muy soluble en agua (104.0 g/100 mL). Es libremente soluble en cloroformo (65.3 g/100 mL) y en metanol (53.6 g/100 mL), soluble en etanol (16.5 g/100 mL), levemente soluble en acetonitrilo (5.7 g/100 mL) y prácticamente insoluble en n-hexano. (Los límites de solubilidad se expresan como g/100mL de solvente).

Las tabletas de KEPPRA XR contienen la cantidad etiquetada de levetiracetam. Ingredientes inactivos: sílice anhidro coloidal, hipromelosa, esteroato de magnesio, polietilén glicol 6000, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio (E171), Macrogol/PEG3350 y talco. La tinta impresa contiene laca, FD&C Rojo #40, alcohol n-butilo, glicol propileno, dióxido de titanio, etanol y metanol.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El mecanismo preciso por el cual levetiracetam ejerce su efecto antiepiléptico se desconoce. La actividad antiepiléptica de levetiracetam fue evaluada en un número de modelos animales de ataques epilépticos. Levetiracetam no inhibió ataques epilépticos individuales inducidos por estimulación máxima con corriente eléctrica o diferentes quimicoconvulsivos y mostró únicamente una actividad mínima en la estimulación submaximal y en las pruebas de umbral. Sin embargo, se observó protección contra actividad generalizada secundaria de convulsiones epilépticas focales inducidas por pilocarpina y ácido kainico, dos quimicoconvulsivos que inducen los ataques que imitan algunas de las funciones de los ataques epilépticos parciales

complejos humanos con generalización secundaria. Levetiracetam también mostró propiedades inhibitorias en el modelo de excitación en ratas, otro modelo de ataques epilépticos parciales complejos en humanos, ambos durante el desarrollo de excitación y en el estado completamente excitado. El valor predecible de estos modelos animales para tipos específicos de epilepsia humana es incierto.

Los registros *in vitro* e *in vivo* de actividad epileptiforme del hipocampo han mostrado que levetiracetam inhibe la excitación sin afectar la excitabilidad neuronal normal, sugiriendo que levetiracetam podría selectivamente prevenir la hipersincronización de la excitación epileptiforme y la propagación de la actividad de ataques epilépticos.

Levetiracetam en concentraciones de hasta 10 μM no demostró una unión de afinidad para una variedad de receptores conocidos como los que están asociados con benzodiazepinas, GABA (ácido gama aminobutírico), glicina, NMDA (N-metil-D-aspartato), sitios de reabsorción y sistemas de mensajes secundarios. Adicionalmente, estudios *in vitro* han fallado en encontrar un efecto del levetiracetam en el sodio de pasaje de voltaje neuronal o corrientes de calcio tipo T y levetiracetam no muestra facilitar directamente la neurotransmisión GABAérgica. Sin embargo, estudios *in vitro* han demostrado que levetiracetam se opone a la actividad de moduladores negativos de corrientes de transmisión GABA y glicina y parcialmente inhibe las corrientes de calcio tipo N en células neuronales.

Un sitio de unión neuronal estereoselectivo y saturable en el tejido cerebral de la rata se ha descrito para levetiracetam. Datos experimentales indican que este sitio de unión es la proteína de la vesícula sináptica SV2A, debido a que está involucrado en la regulación de la exocitosis de la vesícula. Aunque la importancia molecular de levetiracetam uniéndose con la proteína de la vesícula sináptica SV2A no se entiende, levetiracetam y los análogos relacionados mostraron un orden de rango de afinidad para SV2A que se correlaciona con la potencia de su actividad anticonvulsiva en ratones audiogénicos propensos a las convulsiones. Estos hallazgos sugieren que la interacción de levetiracetam con la proteína SV2A podría contribuir al mecanismo de acción antiepileptico del medicamento.

12.3 Farmacocinética

Información general

La biodisponibilidad de las tabletas de Kepra XR es similar a la de las tabletas de Kepra IR. La farmacocinética (AUC y C_{max}) demostró que era proporcional a la dosis luego de una administración de dosis individual de 1000 mg, 2000 mg, y 3000 mg de levetiracetam de liberación prolongada. La vida media en plasma de levetiracetam de liberación prolongada es de aproximadamente 7 horas.

Levetiracetam se absorbe casi completamente luego de la administración oral. La farmacocinética de levetiracetam es lineal y no varía con el tiempo, con baja variabilidad dentro y entre individuos. Levetiracetam no está significativamente unida a la proteína (<10% de unión) y su volumen de distribución es casi el volumen de agua intracelular y extracelular. Sesenta y seis por ciento (66%) de la dosis se excreta renalmente sin alteración. La ruta metabólica principal de levetiracetam (24% de la dosis) es una hidrólisis enzimática del grupo de acetamida. No es dependiente del citocromo del hígado P450. Los metabolitos no tienen una actividad farmacológica conocida y se excretan renalmente. Los estudios cruzados de la vida media del plasma es de aproximadamente 6 a 8 horas. La vida media se incrementa en las personas mayores (principalmente debido a liberación renal deficiente) y en personas con deficiencia renal.

Absorción y distribución

Las concentraciones pico en plasma de levetiracetam de liberación prolongada ocurren en aproximadamente 4 horas. El tiempo para alcanzar concentraciones pico en plasma es de aproximadamente de 3 horas más con levetiracetam de liberación prolongada que con tabletas de liberación inmediata.

La administración individual de dos tabletas de levetiracetam de liberación prolongada de 500 mg una vez al día produjo concentraciones máximas en plasma comparables y el área bajo la concentración de plasma contra el tiempo como lo hizo la administración de una tableta de liberación inmediata de 500 mg dos veces al día en ayuno. Luego de múltiples dosis de tomas de tabletas de levetiracetam de liberación prolongada, la extensión de la exposición (AUC_{0-24}) fue similar a la extensión de exposición luego de múltiples tomas de dosis de tabletas de liberación inmediata. C_{max} y C_{min} se redujeron en un 17% y un 26% luego de múltiples dosis de tomas de tabletas de

levetiracetam de liberación prolongada en comparación a múltiples dosis de tomas de tabletas de liberación inmediata. La toma de un desayuno alto en grasas y alto nivel calórico antes de la administración de tabletas de levetiracetam de liberación prolongada resultó en una concentración pico más alta, y un tiempo medio más largo para el pico. El tiempo medio para el pico (T_{max}) fue de 2 horas más largo que habiendo ingerido alimentos.

Dos tabletas de 750 mg de levetiracetam de liberación prolongada eran bioequivalentes a una administración única de tres tabletas de 500 mg de levetiracetam de liberación prolongada.

Metabolismo

Levetiracetam no se metaboliza ampliamente en los humanos. La ruta metabólica principal es la hidrólisis enzimática del grupo de acetamida, que produce el metabolito de ácido carboxílico, ucb L057 (24% de la dosis) y no depende de ninguna isoenzima de citocromo P450 del hígado. El metabolito principal está inactivo en los modelos de ataques epilépticos en animales. Se identificaron dos metabolitos menores como producto de la hidroxilación del anillo 2-oxo-pirrolidina (2% de la dosis) y la apertura del anillo 2-oxo-pyrolidina en la posición 5 (1% de la dosis). No hubo interconversión enantiomérica de levetiracetam o su metabolito principal.

Eliminación

La vida media de Levetiracetam en adultos es 7 ± 1 hora y no se ve afectada ya sea por repetición de administración o dosis. Levetiracetam se elimina de la circulación sistémica por medio de excreción renal como medicamento inalterado el cual representa 66% de la dosis administrada. La eliminación corporal total es de 0.96 mL/min/kg y la eliminación renal es de 0.6 mL/min/kg. El mecanismo de excreción es por filtración glomerular con una reabsorción tubular parcial subsiguiente. El metabolito ucb L057 se excreta por filtración glomerular y secreción tubular activa con una eliminación renal de 4 mL/min/kg. La eliminación de Levetiracetam se correlaciona con la eliminación de creatinina. La eliminación de Levetiracetam se reduce en pacientes con función renal deficiente [consulte *Uso en Poblaciones Específicas (8.6) y Dosis y Administración (2.1)*].

Interacciones farmacocinéticas

Los datos *in vitro* sobre interacciones metabólicas indican que es poco probable que levetiracetam produzca, o esté sujeta a, interacciones farmacocinéticas. Levetiracetam y su metabolito principal, en concentraciones bien arriba de C_{max} niveles alcanzados dentro del rango de dosis terapéuticos, no son ni inhibidores de sustratos de afinidad alta para isoformas P450 del citocromo del hígado humano, hidrolasa de epóxido o enzimas de glucuronidación de UDP. Adicionalmente, levetiracetam no afecta la glucuronidación *in vitro* del ácido valproico. La farmacocinética de levetiracetam de liberación inmediata es lineal en el rango de dosis de 500 a 5000 mg. Levetiracetam y su metabolito principal tienen menos del 10% de unión a las proteínas del plasma; entonces las interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos a través de la competencia por los sitios de unión en la proteína son poco probables.

Las interacciones farmacocinéticas potenciales de o con levetiracetam de liberación inmediata fueron evaluadas en estudios farmacocinéticos clínicos (difenhidantoína, valproato, anticonceptivos orales, digoxina, warfarina, probenecid) y a través de un diagnóstico sistemático farmacocinético en estudios clínicos controlados por placebo en pacientes con epilepsia [consulte *Interacciones del medicamento (7)*]. El potencial por interacciones del medicamento para levetiracetam de liberación prolongada se espera sea similar al de levetiracetam de liberación inmediata.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay suficientes datos farmacocinéticos para establecer específicamente el uso de levetiracetam de liberación prolongada en la población de pacientes de edad avanzada.

La farmacocinética de levetiracetam de liberación inmediata se evaluó en 16 individuos mayores (de 61 a 88 años de edad) con eliminación de creatinina oscilando de 30 a 74 mL/min. Luego de la administración oral de una dosificación dos veces al día durante 10 días, la eliminación total en el cuerpo se incrementó en un 38% y la vida media fue de 2.5 horas más en los mayores que en los adultos saludables. Esto es más probable debido a la reducción en la función renal en estos individuos.

Pacientes pediátricos

La seguridad y la efectividad en KEPPRA XR en pacientes de menos de 16 años de edad no se han establecido.

Sexo

El levetiracetam de liberación prolongada C_{max} fue de 21 a 30% más alto y el AUC fue del 8 al 18% más alto en mujeres (N=12) comparado con los hombres (N=12). Sin embargo, la eliminación ajustada al peso corporal fueron comparables.

Raza

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de los efectos de la raza con levetiracetam de liberación inmediata o liberación prolongada. Sin embargo, las comparaciones de estudio cruzado involucrando caucásicos (N=12) y asiáticos (N=12), muestran que la farmacocinética de levetiracetam de liberación inmediata fue comparable entre las dos razas.

Deficiencia renal

El efecto de KEPPRA XR en pacientes con función renal deficiente no se evaluó en el estudio bien controlado. Sin embargo, se espera que el efecto en pacientes tratados con KEPPRA XR sea similar al que se vio en estudios bien controlados de tabletas de KEPPRA de liberación inmediata. En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal en diálisis, se recomienda que se utilice KEPPRA de liberación inmediata en lugar de KEPPRA XR.

La disposición de levetiracetam de liberación inmediata se estudió en adultos con diferentes grados de función renal. La eliminación total corporal de levetiracetam se redujo en pacientes con función renal deficiente en un 40% en el grupo de nivel leve ($\text{CL}_{\text{Cr}} = 50-80$ mL/min), 50% en el grupo de nivel moderado ($\text{CL}_{\text{Cr}} = 30-50$ mL/min) y 60% en el grupo de deficiencia renal severa ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30$ mL/min). La eliminación de levetiracetam se correlaciona con la eliminación de creatinina.

En pacientes anúricos (enfermedad renal de etapa terminal), la eliminación total corporal se redujo en un 70% comparado con individuos normales ($\text{CL}_{\text{Cr}} > 80$ mL/min). Aproximadamente el 50% del grupo de levetiracetam en el cuerpo se retiró durante un procedimiento de hemodiálisis estándar de 4 horas.

La dosis debería reducirse en pacientes con función renal deficiente que estén recibiendo levetiracetam; se debería dar levetiracetam de liberación inmediata a pacientes en diálisis [consulte *Dosis y Administración (2.1)*].

Deficiencia hepática

En personas con deficiencia hepática leve (Clase A) a moderada (Clase B), no cambió la farmacocinética de levetiracetam. En pacientes con deficiencia hepática severa (Clase C), la eliminación corporal total fue del 50% a diferencia de individuos normales, pero la eliminación renal reducida se tomó en cuenta para la mayor parte de la reducción. No se necesitó hacer un ajuste a la dosis para pacientes con deficiencia hepática.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

Las ratas fueron dosificadas con levetiracetam en la dieta durante 104 semanas en dosis de 50, 300 y 1800 mg/kg/día. La dosis más alta corresponde a 6 veces el máximo recomendado de la dosis diaria para humanos (MRHD) de 3000 mg en una base de 2 mg/m² y también dio una exposición sistémica (AUC) aproximadamente 6 veces que la que se alcanzó en humanos recibiendo MRHD. No hubo evidencia de carcinogenicidad. Se llevó a cabo un estudio en el cual unos ratones recibieron levetiracetam en la dieta por 80 semanas en dosis de 60, 240 y 960 mg/kg/día (la dosis alta es equivalente a 2 veces el MRHD en una base de 2 mg/m² de exposición). Aunque no hubo evidencia de carcinogenicidad, no se ha evaluado totalmente el potencial de una respuesta carcinogénica en esas especies porque no se han estudiado las dosis adecuadas.

Mutagénesis

Levetiracetam no fue mutagénico en la prueba de Ames o en células mamíferas *in vitro* en el ensayo localizado de ovario/HGPT de hámster chino. No fue clastogénico en un análisis *in vitro* de cromosomas metafásicos obtenido de células de ovario de hámster chino o en un ensayo micronúcleo de ratón *in vivo*. El producto de hidrólisis y el metabolito humano principal de levetiracetam (ucb L057) no fue mutagénico en la prueba de Ames o el ensayo de linfoma de ratón *in vitro*.

Deficiencia de la fertilidad

No se observaron efectos adversos en la fertilidad masculina o femenina o el rendimiento reproductivo en ratas en las dosis orales de hasta 1800 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces el máximo recomendado para la dosis para humanos en una base de 2 mg/m^2 o expuesta).

13.2 Toxicología y/o farmacología animal

En estudios animales, levetiracetam produjo evidencia de toxicidad para el desarrollo, en dosis similares o mayores que las dosis terapéuticas humanas.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La efectividad de la formulación de liberación inmediata de KEPPRA como terapia complementaria (además de otros medicamentos antiepilépticos) en adultos se estableció en tres estudios clínicos controlados por placebo, doble ciego, aleatorios, multicentros en 904 pacientes que tenían ataques epilépticos iniciales parciales resistentes al tratamiento con o sin generalización secundaria por lo menos durante dos años y habían tomado dos o más AED clásicos.

La efectividad de KEPPRA XR como terapia complementaria (además de otros medicamentos antiepilépticos) fue establecida en un estudio clínico controlado por placebo, doble ciego, aleatorio en multicentro a lo largo de 7 países en pacientes que tenían ataques epilépticos iniciales parciales resistentes al tratamiento con o sin generalización secundaria. Los pacientes inscritos tuvieron por lo menos ocho ataques epilépticos parciales con o sin generalización durante el período de línea de base de 8 semanas y por lo menos dos ataques epilépticos parciales en cada intervalo de 4 semanas del período de la línea de base. Los pacientes estaban tomando un régimen de dosis estable de por lo menos uno y podrían tomar un máximo de tres AED. Luego de un período de línea de base prospecto de 8 semanas, 158 pacientes se escogieron al azar para el tratamiento con placebo (N=79) o KEPPRA XR (2 tabletas de 500 mg) (N=79) administradas una vez al día en un período de tratamiento de 12 semanas.

El punto final de la eficacia primaria fue la reducción de porcentaje sobre el placebo en una frecuencia media semanal de ataques epilépticos iniciales parciales. La reducción porcentual media en la frecuencia semanal de ataques epilépticos iniciales parciales de la línea de base en el período del tratamiento fue del 46.1% en el grupo de tratamiento de KEPPRA XR 1000 mg (N=74) y el 33.4% en el grupo de placebo (N=78). La reducción estimada del porcentaje en placebo en frecuencia semanal de ataques epilépticos iniciales parciales en el período del tratamiento fue del 14.4% (estadísticamente significativo).

No se ha estudiado la relación entre la efectividad de la misma dosis diaria de KEPPRA XR y de KEPPRA de liberación inmediata y se desconoce.

16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Forma de suministro

Las tabletas de KEPPRA XR de 500 mg son blancas, de forma rectangular con una película impresas con "UCB 500XR" en rojo en un lado. Se suministran en frascos blancos HDPE que contienen 60 tabletas (NDC 50474-598-66).

Las tabletas de KEPPRA XR de 750 mg son blancas, de forma rectangular con una película, impresas con "UCB 750XR" en rojo en un lado. Se suministran en frascos blancos HDPE que contienen 60 tabletas (NDC 50474-599-66).

16.2 Almacenamiento

Almacenar a 25°C (77°F); se permiten variaciones a 15-30°C (59-86°F) [consulte Temperatura ambiente controlada de USP].

17 INFORMACIÓN DE ASESORÍA DEL PACIENTE

Los pacientes y los encargados de cuidado deben estar enterados de la disponibilidad de una Guía de medicación y se les debe indicar que lean la Guía de medicación ante de tomar KEPPRA XR. La Guía de medicación también se puede encontrar en la información completa de prescripción para KEPPRA XR colocada en <http://www.ucb-usa.com> o llamando al 1-866-822-0068. Los pacientes deben ser informados que tomen KEPPRA XR solamente como se prescribe.

Los pacientes, sus encargados del cuidado y las familias deben estar asesorados acerca de que los AEDs, incluyendo KEPPRA XR, es posible que aumenten el riesgo de pensamientos y conducta suicida y se les debe notificar sobre la necesidad de estar alertas del surgimiento o empeoramiento de los síntomas de la depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o conducta o la aparición de pensamientos y conducta suicidas o pensamientos relacionados con hacerse daño. Las conductas que preocupen deben reportarse inmediatamente a los proveedores de cuidado de la salud.

Se debería informar a los pacientes que KEPPRA XR podría ocasionar irritabilidad y agresión. Adicionalmente, se debería informar a los pacientes que ellos podrían experimentar cambios en el comportamiento como se han observado con otras formulaciones de KEPPRA, entre los que se incluyen agitación, enojo, ansiedad, apatía, depresión, hostilidad, irritabilidad y en raros casos, síntomas psicóticos.

Se debería instruir a los pacientes para que tomen KEPPRA XR sólo de la forma prescrita y que se traguen las tabletas completas. No deberían masticarse, romperse o machacarse.

Se debería asesorar a las pacientes a que notifiquen a su médico si quedan embarazadas o si pretenden quedar embarazadas durante la terapia. Se debe invitar a las pacientes a inscribirse en el Registro de embarazos NAAED si quedan embarazadas. Este registro está recolectando información acerca de la seguridad de medicamentos antiepilépticos durante el embarazo. Para inscribirse, las pacientes pueden llamar al número gratuito 1-888-233-2334. UCB, Inc. ha establecido el Registro de Embarazo AED de UCB para adelantar el conocimiento científico acerca de la seguridad y los resultados en mujeres embarazadas que están siendo tratadas con todos los medicamentos antiepilépticos UCB, incluyendo KEPPRA XR. Para asegurar un acceso y alcance amplio al programa, el proveedor de cuidado de la salud o la paciente puede iniciar la inscripción en el Registro de Embarazo AED de UCB al llamar al teléfono (888) 537-7734 (llamada sin costo) [consulte *Uso en Poblaciones Específicas (8.1)*].

Se debería informar a los pacientes que KEPPRA XR podría ocasionar mareos y somnolencia. Como consecuencia, se les debería informar a los pacientes que no manejen ni operen maquinaria ni se comprometan en actividades peligrosas hasta que hayan ganado suficiente experiencia con KEPPRA XR para calcular si éste afecta de forma adversa su rendimiento en estas actividades.



KEPPRA XR fabricado para:

UCB, Inc.

Smyrna, GA 30080

KEPPRA XR™ es una marca comercial del Grupo de Compañías UCB

©2009 UCB, Inc., Smyrna, GA 30080

Todos los derechos reservados. Impreso en EE.UU.

KX144-0409SP

GUÍA DE MEDICACIÓN

KEPPRA XR™ (KEPP-ruh XR) (levetiracetam)
Tabletas de liberación prolongada

Lea esta Guía de medicación antes de empezar a tomar KEPPRA XR y cada vez que le den un nuevo aprovisionamiento. Es posible que haya nueva información. Esta información no es sustituto de una conversación con su proveedor de cuidado de la salud acerca de su condición médica o su tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de KEPPRA XR?

De forma similar que otros medicamentos antiepilépticos, es posible que KEPPRA XR ocasione pensamientos o acciones suicidas en un número pequeño de personas, aproximadamente 1 en 500 personas que lo toman.

Llame a un proveedor de cuidado de la salud inmediatamente si usted tiene cualquiera de estos síntomas, especialmente, si son nuevos, empeoran o le preocupan:

- pensamientos acerca de suicidio o muerte
- intentos de cometer suicidio
- nueva depresión o empeorada
- nueva ansiedad o empeorada
- sentimientos de agitación o inquietud
- ataques de pánico
- problemas para dormir (insomnio)
- nueva irritabilidad o empeorada
- actos de agresividad, enojo o violencia
- actos de acuerdo con impulsos peligrosos
- un incremento extremo en la actividad y conversación (manía)
- otros cambios inusuales en la conducta o estado de ánimo

No deje de tomar KEPPRA XR sin preguntarle primero a un proveedor de cuidado de la salud.

- Dejar de tomar KEPPRA XR repentinamente puede ocasionar serios problemas. Dejar de tomar una medicina anticonvulsiva repentinamente puede ocasionar convulsiones que no se detendrán (status epilepticus).
- Los pensamientos o acciones suicidas pueden ser ocasionados por elementos distintos a las medicinas. Si usted tiene pensamientos o acciones suicidas, su proveedor de cuidado de la salud puede revisar otras causas.

¿Cómo puedo buscar síntomas tempranos de pensamientos y acciones suicidas?

- Ponga atención a cualquier cambio, especialmente a cambios repentinos en el estado de ánimo, conductos, pensamientos o sentimientos.
- Asista a todas las visitas de seguimiento con su proveedor de cuidado de la salud, según lo programado.
- Llame a su proveedor de cuidado de la salud entre visitas, según se requiera, especialmente si está preocupado por algún síntoma.

¿Qué es KEPPRA XR?

KEPPRA XR es una medicina recetada que se toma por la boca y se utiliza con otras medicinas para tratar ataques epilépticos iniciales parciales en personas de 16 años de edad y mayores con epilepsia.

No se sabe si KEPPRA XR es segura o efectiva en personas menores de 16 años de edad.

Antes de tomarse su medicina, asegúrese que ha recibido la medicina correcta. Compare el nombre anterior con el nombre que está en su frasco y la apariencia de su medicina con la descripción de KEPPRA XR que se muestra a continuación. Indique a su farmacéutico inmediatamente si cree que se le ha dado la medicina equivocada.

Las tabletas de KEPPRA XR de 500 mg son blancas, de forma rectangular con una película marcadas con "UCB 500XR" en rojo en un lado.

Las tabletas de KEPPRA XR de 750 mg son blancas, de forma rectangular con una película marcadas con "UCB 750XR" en rojo en un lado.

¿Qué debería decirle a mi proveedor de cuidado de la salud antes de comenzar mi tratamiento de KEPPRA XR?

Antes de tomar KEPPRA XR, cuénteles a su proveedor de cuidado de la salud acerca de todas sus condiciones médicas, incluyendo si usted:

- tiene o ha tenido depresión, problemas de estado de ánimo o pensamientos o conducta suicidas
- tiene problemas de riñón
- está embarazada o planea quedar embarazada. No se conoce si KEPPRA XR dañará a su bebé que está por nacer. Usted y su proveedor de cuidado de la salud tendrán que decidir si debería tomar KEPPRA XR mientras está embarazada. Si queda embarazada mientras toma KEPPRA XR, hable con su proveedor de cuidado de la salud acerca de registrarse en el Registro estadounidense de Embarazo de Medicamentos Antiepilépticos. Usted puede inscribirse en este registro llamando al 1-888-233-2334. Usted también puede inscribirse en el Registro de Embarazo AED de UCB llamando al 1-888-537-7734. El propósito de estos registros es recolectar información acerca de la seguridad de KEPPRA XR y de otra medicina antiepiléptica durante el embarazo.
- está en período de lactancia. KEPPRA XR puede pasar a través de su leche y podría dañar a su bebé. Usted y su proveedor de cuidado de la salud deben discutir si usted debiera tomar KEPPRA XR o dar de mamar; no debe hacer ambas cosas.

Dígale a su proveedor de cuidado de la salud sobre todas las medicinas que usted toma, incluyendo las prescritas, las no prescritas, vitaminas y suplementos herbales. No empiece a tomar una nueva medicina sin hablar primero con su proveedor de cuidado de la salud.

Conozca las medicinas que usted toma. Mantenga una lista de ellas para mostrársela a su proveedor de cuidado de la salud y a su farmacéutico cada vez que compre una nueva medicina.

¿Cómo debo tomar KEPPRA XR?

Tome KEPPRA XR exactamente como se prescribió.

- Su proveedor de cuidado de la salud le dirá cuánta KEPPRA XR tomar y cuándo hacerlo. KEPPRA XR usualmente se toma una vez al día. Tome el KEPPRA XR a la misma hora todos los días.
- Es posible que su proveedor de cuidado de la salud cambie su dosis. No cambie su dosis sin hablar con su proveedor de cuidado de la salud.
- Tome KEPPRA XR con o sin alimentos.
- Tráguese las tabletas completas. No mastique, rompa o machaque las tabletas.
- Si no toma una dosis de KEPPRA XR, tómela tan pronto como se acuerde. Si ya es casi la hora de su siguiente dosis, simplemente omita la dosis que olvidó. Tome la siguiente dosis a su hora regular. **No tome dos dosis al mismo tiempo.**
- Si toma mucho KEPPRA XR, llame a su Centro de control de envenenamiento local o vaya a sala de emergencias más cercana inmediatamente.

¿Qué debería evitar mientras esté tomando KEPPRA XR?

No maneje, no opere maquinaria ni haga otras actividades peligrosas mientras conoce en qué le afecta KEPPRA XR. KEPPRA XR puede producirle mareos o somnolencia.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de KEPPRA XR?

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de KEPPRA XR?”

KEPPRA XR puede ocasionar serios efectos secundarios.

Llame a su proveedor de cuidado de la salud inmediatamente si tiene alguno de estos síntomas:

- cambios de carácter y conducta como agresión, agitación, enojo, ansiedad, apatía, variaciones en el estado de ánimo, depresión, hostilidad e irritabilidad. Algunas personas podrían tener síntomas psicóticos como alucinaciones (ver o escuchar cosas que realmente no existen), falsas ilusiones (pensamientos o creencias falsas o extrañas) y conducta inusual.
- somnolencia, cansancio y debilidad extremas
- problemas con la coordinación muscular (problemas al caminar o moverse)

Efectos secundarios comunes vistos en personas que toman KEPPRA XR y otras formulaciones de KEPPRA incluyen:

- somnolencia
- debilidad
- mareo
- infección

Estos efectos secundarios pueden ocurrir en cualquier momento pero suceden más a menudo en las primeras 4 semanas del tratamiento.

Informe a su proveedor de cuidado de la salud si tiene algún efecto secundario que le moleste o que no se quite.

Estos no son todos los posible efectos secundarios de KEPPRA XR. Para obtener mayor información, consulte a su proveedor de cuidado de la salud o al farmacéutico.

Llame a su médico para obtener consejo médico acerca de los efectos secundarios. Es posible que usted informe los efectos secundarios al FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar KEPPRA XR?

- Almacene KEPPRA XR a temperatura ambiente, 59°F a 86°F (15°C a 30°C) lejos del calor y de la luz.
- **Mantenga a KEPPRA XR y todas las medicinas fuera del alcance de los niños.**

Información General acerca de KEPPRA XR.

Algunas veces, las medicinas son prescritas para propósitos diferentes a aquellos detallados en una Guía de medicación. No utilice KEPPRA XR por un problema por el cual no fue prescrito. No le dé KEPPRA XR a otras personas, ni siquiera si tienen los mismos síntomas que usted tiene. Podría ocasionarles daños.

Esta Guía de medicación resume la información más importante acerca de KEPPRA XR. Si quisiera obtener más información, hable con su proveedor de cuidado de la salud. Puede preguntarle a su farmacéutico o proveedor de cuidado de la salud para obtener información acerca de KEPPRA XR que haya sido redactada por profesionales del cuidado de la salud. También puede obtener información acerca de KEPPRA XR en www.keppraxr.com o llame al 1-866-822-0068.

¿Cuáles son los ingredientes de KEPPRA XR?

Ingrediente activo de la **tableta KEPPRA XR**: levetiracetam
Ingredientes inactivos: sílice anhídrido coloidal, hipromelosa, esterato de magnesio, polietileno glicol 6000, alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, dióxido de titanio (E171), Macrogol/PEG3350 y talco. La tinta impresa contiene laca, FD&C Rojo #40, alcohol n-butilo, glicol propileno, dióxido de titanio, etanol y metanol.

KEPPRA XR no contiene lactosa ni gluten.

Sólo Rx

Esta Guía de medicación ha sido aprobada por la Administración Americana de Alimentos y Drogas (FDA).

Rev 1E 04/2009



Distribuido por:

UCB, Inc.

Smyrna, GA 30080

KEPPRA XR™ es una marca comercial del Grupo de Compañías UCB

© 2009 UCB, Inc., Smyrna, GA 30080

Todos los derechos reservados. Impreso en EE.UU.

KX144-0409SP