

Levecom 500/1000

Levecom

Levetiracetam 500/1000 mg

Levetiracetam 100 mg/ml



Baliarda

Ecuador/Guatemala/El Salvador/Paraguay/Bolivia/Panamá/República Dominicana:

Venta bajo receta médica

Industria Argentina

Comprimidos recubiertos / Solución oral

Vía oral

FORMULA:

Levecom 500:

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:

Levetiracetam 500,00 mg.

Excipientes: almidón de maíz, povidona, crospovidona, es-tearato de magnesio, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, dióxido de silicio coloidal, c.s.p. 1 comprimido.

Levecom 1000:

Cada comprimido recubierto ranurado contiene:

Levetiracetam 1000,00 mg.

Excipientes: almidón de maíz, povidona, crospovidona, es-tearato de magnesio, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, dióxido de silicio coloidal, óxido férrico amarillo (CI 77492), c.s.p. 1 comprimido.

Levecom:

Cada ml de solución oral contiene:

Levetiracetam 100,00 mg.

Excipientes: metilparabeno, propilparabeno, propilenglicol, citrato de sodio dihidrato, ácido cítrico anhidro, sacarosa, sa-carina sódica, esencia de uva líquida, glicerina, sorbitol 70%, agua purificada, c.s.p. 1 ml.

ACCION TERAPEUTICA:

Antiepiléptico. (Código ATC: N03AX14).

INDICACIONES:

- Como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes mayores de 16 años con un diagnóstico reciente de epilepsia.

- Tratamiento adyuvante de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, niños a partir de 4

años y adolescentes hasta 16 años con epilepsia

- Tratamiento adyuvante de las crisis mioclónicas en adultos y adole-scentes de 12 años o más con epilepsia mioclónica juvenil.

- Tratamiento adyuvante de las crisis tónico-clónicas generaliza-das primarias en adultos y niños de 6 años o más con epilepsia generalizada idiopática.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES: ACCION FARMACOLOGICA

Levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona, no relacionado quí-micamente con otros antiepilépticos existentes.

Estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que levetiracetam inhibe la descar-ga epileptiforme sin afectar la excitabilidad neuronal normal, lo cual sugiere que puede prevenir selectivamente la hipersincronización de la descarga epileptiforme y la propagación de la actividad convulsiva. El mecanismo por el cual levetiracetam ejerce su acción terapéutica no ha sido dilucidado. Sin embargo, estudios *in vitro* revelaron que levetiracetam afecta los niveles cálcicos intraneuronales mediante la inhibición parcial de las corrientes de calcio tipo N y la reducción de la liberación de calcio de la reserva intraneuronal. Asimismo, in-vierte parcialmente el efecto inhibitorio del zinc y de las β-carbolinas sobre las corrientes dependientes de GABA y glicina.

Por otro lado, estudios en tejido cerebral de ratas indican que leve-tiracetam se une a la proteína 2A de las vesículas sinápticas, la cual participa en la fusión de las vesículas y en la exocitosis de neuro-transmisores. Levetiracetam y sus análogos presentan un orden de afinidad por dicha proteína que se correlaciona con la potencia de la actividad anticonvulsivante en el modelo de epilepsia audiógena en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción de levetiracetam con la proteína 2A de las vesículas sinápticas puede contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

FARMACOCINETICA:

En estudios con voluntarios sanos, se observó que levetiracetam granulado en sobres presenta perfiles farmacocinéticos similares a los comprimidos recubiertos de referencia, en cuanto a la C_{max} y al ABC. No hubo diferencia significativa en cuanto al t_{max} y al t_{1/2}. *Absorción y distribución:* levetiracetam es rápida y casi completa-mente absorbido luego de la administración oral. La C_{max} se alcanza, en promedio, luego de una hora de la toma. La ingesta simultánea con alimentos no modifica la extensión de la absorción de levetira-cetam pero disminuye un 20% su C_{max} y retrasa 1,5 horas su t_{max}. La biodisponibilidad oral de levetiracetam desde la formulación en comprimidos es del 100%, siendo su velocidad y extensión de ab-sorción similares a las de la solución oral.

La farmacocinética de levetiracetam es lineal en el rango de dosis en-tre 500 y 5000 mg y presenta baja variabilidad intra e interindividual. Luego de la administración de dosis múltiples, el estado estaciona-rio se alcanza en el lapso de aproximadamente 2 días.

Levetiracetam y su principal metabolito presentan una baja unión a proteínas plasmáticas (<10%).

Metabolismo: levetiracetam no se metaboliza extensamente en hu-manos. El principal metabolito, producto de la hidrólisis enzimática del grupo acetamida, es inactivo y no es dependiente de CYP450.

Eliminación: el t_{1/2} en adultos es de 7±1 horas. El clearance total es de 0,96 ml/min/kg y el renal es de 0,6 ml/min/kg. El 66% de la dosis administrada se elimina en la orina, principalmente como droga sin metabolizar. El mecanismo de excreción es filtración glomerular se-guida de reabsorción tubular parcial. El clearance de levetiracetam se correlaciona con el de creatinina.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: luego de la administración de levetirace-tam durante 10 días en pacientes de edad avanzada, el clearance total disminuyó un 38% y el t_{1/2} fue 2,5 horas más prolongado que el de los adultos jóvenes. Estos hallazgos pueden atribuirse a la disminución de la función renal observada en este grupo etario.

Pacientes pediátricos: luego de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) en niños de 6 a 12 años de edad, se obser-vó un incremento del 40% en el clearance aparente ajustado por el peso corporal, en comparación con pacientes adultos. Tras la administración de dosis repetidas (20, 40 y 60 mg/kg/día) en niños de 4 - 12 años de edad, levetiracetam se absorbió rá-pidamente. La C_{max} se alcanzó a la hora de la toma y el t_{1/2} fue de 5 horas. La farmacocinética fue lineal dentro del rango de do-sis administrado.

Tras la administración de una dosis única (20 mg/kg) de solución oral en niños con epilepsia (1 mes a < 4 años de edad), leve-tiracetam se absorbió rápidamente. La C_{max} se alcanzó a la hora de la toma, el t_{1/2} fue de 5 horas y el clearance aparente fue de 1,5 ml/min/kg.

El análisis farmacocinético poblacional mostró una alta correlación en-tre el peso corporal y el clearance de levetiracetam en pacientes pediá-tricos; el clearance se incrementó con el incremento del peso corporal. *Insuficiencia renal:* el clearance total de levetiracetam se redu-jo un 40%, 50% y 60% en pacientes con insuficiencia renal leve (Cl_{cr}=50-80 ml/min), moderada (Cl_{cr}=30-50 ml/min) y seve-ra (Cl_{cr}<30 ml/min), respectivamente, comparado con individuos con función renal normal. Luego de una sesión de hemodiálisis de 4 horas, la concentración de levetiracetam se reduce aproxi-madamente un 50%.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática de leve (Child-Pugh A) a moderada (Child-Pugh B) no se observa-ron cambios en la farmacocinética de levetiracetam. En pacien-tes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C), el clearance total estaba reducido en un 50% en comparación con sujetos con función hepática normal, pero la disminución del clearance renal representa la mayor parte de esta reducción.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria:

Como monoterapia:

Adultos y adolescentes ≥16 años: Dosis inicial: 250 mg dos veces/día.

Luego de dos semanas de tratamiento, la dosis debería ser incremen-tada a 500 mg dos veces/día. En función de la respuesta clínica, cada dos semanas la dosis podrá incrementarse a razón de 500 mg/día. Dosis máxima recomendada: 1500 mg dos veces/día.

Como tratamiento adyuvante:

Adultos y adolescentes ≥16 años: Dosis inicial: 500 mg dos ve-ces/día. Cada dos semanas la dosis puede ser incrementada a razón de 1000 mg/día. Dosis máxima recomendada: 1500 mg dos veces/día. No se ha evidenciado un beneficio adicional con dosis superiores a 3000 mg/día.

Niños a partir de 4 años y adolescentes hasta 16 años: Dosis inicial: 10 mg/kg dos veces al día. Cada dos semanas la dosis debería ser incrementada a razón de 20 mg/kg/día. Dosis re-comendada: 30 mg/kg dos veces/día.

Si el paciente no puede tolerar esta dosis, la dosis diaria puede reducirse. La dosis máxima es de 3000 mg/día.

Esquema posológico orientativo para el uso de comprimidos en niños:

Peso corporal	Dosis inicial	Incremento de dosis cada dos semanas	Dosis máxima
20 - 40 kg	250 mg dos veces al día	500 mg/día	750 mg dos veces al día
≥ 40 kg	500 mg dos veces al día	1000 mg/día	1500 mg dos veces al día

Crisis mioclónicas en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil: Adultos y niños ≥12 años: Dosis inicial: 500 mg dos veces/día. Cada dos semanas la dosis debería ser incrementada a razón de 1000 mg/día. Dosis recomendada: 1500 mg dos veces/día. *Crisis tónico-clónicas generalizadas primarias:*

Adultos y adolescentes ≥16 años: Dosis inicial: 500 mg dos ve-ces/día. Cada dos semanas la dosis debería ser incrementada a razón de 1000 mg/día. Dosis recomendada: 1500 mg dos veces/día.

Pacientes pediátricos de 6 a 16 años: Dosis inicial: 10 mg/kg dos veces/día. Cada dos semanas la dosis debería ser incrementada a razón de 20 mg/kg/día. Dosis recomendada: 30 mg/kg dos veces/día.

En pacientes con peso corporal ≤20 kg se recomienda el empleo de solución oral.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia hepática: no se requiere un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal: la siguiente tabla presenta las dosis sugeridas en pacientes con alteración de la función renal.

Clearance de creatinina (ml/minuto)	Dosis (mg)	Frecuencia
50 a 80	500 a 1000	Cada 12 hs.
30 a 50	250 a 750	Cada 12 hs.
< 30	250 a 500	Cada 12 hs.
Pac. dializados	500 a 1000	Cada 24 hs. (*)

(*) Luego de una sesión de hemodiálisis, se recomienda una dosis complementaria de 250 a 500 mg.

El clearance de creatinina puede ser estimado usando la ecua-ción de Cockcroft y Gault:

Varones:
Clearance de creatinina (ml / min) =

Peso
(
kg
)
x
(
140
−
edad
)

72
x
creatinina
sérica
(
mg
/
dl
)

{\displaystyle \; Clearance\ de\ creatinina\ (ml\ /min)= {\frac {Peso\ (kg)\ x\ (140\ -\ edad)} {72\ x\ creatinina\ sérica\ (mg/dl)}}

Mujeres:

0,85 x el valor calculado para los varones.

Modo de administración:

El producto puede administrarse con o fuera de las comidas.

La solución oral puede diluirse en agua.

Retirar el inserto perforado del extremo de la jeringa dosificadora.

Insertar el mismo en la boca del frasco y presionar hasta que cal-ce perfectamente. Introducir la jeringa dosificadora en el orificio del inserto perforado ya colocado.

Invertir el frasco y aspirar la solución tirando del émbolo lenta-mente hasta la marca correspondiente al volumen y/o peso que se desee administrar.

Retirar la jeringa dosificadora del inserto. Descargar la solución en la boca del paciente, deslizando el émbolo hacia abajo. Cerrar el frasco sin retirar el inserto perforado.

Separar los componentes de la jeringa y lavarlos con abundan-te agua fría, de manera que queden aptos para la próxima utili-zación.

Discontinuación del tratamiento: se recomienda una discontinua-ción gradual del tratamiento (en adultos y adolescentes con peso corporal ≥50 kg, reducciones de 1000 mg/día cada dos - cuatro semanas; en niños mayores de 6 meses y adolescentes con peso corporal ≤50 kg, las reducciones de dosis no deberían exceder de los 20 mg/kg/día, cada dos semanas).

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a levetiracetam o a otros derivados de pirrolido-na, o a cualquiera de los componentes del producto. Las reaccio-nes de hipersensibilidad pueden incluir anafilaxia y angioedema (véase ADVERTENCIAS).

ADVERTENCIAS:

Alteraciones en el comportamiento y síntomas psicóticos:

- *Alteraciones en el comportamiento:* en estudios clínicos en pa-cientes adultos y pediátricos con crisis mioclónicas y tónico-cló-nicas generalizadas primarias, la incidencia de anomalidades en el comportamiento fue comparable a la de los estudios en pacien-tes con crisis de inicio parcial.

Durante la evaluación de pacientes adultos y pediátricos (4 a 16 años) se reportó, con una incidencia superior a placebo, trastornos como: agresión, agitación, ira, ansiedad, apatía, despersonalización, depre-sión, labilidad emocional, hostilidad, hiperquinesia, irritabilidad, nervio-sismo, neurosis y desórdenes de personalidad.

En pacientes pediátricos de 1 mes a < 4 años, la administración de le-vetiracetam se asoció con irritabilidad.

Un total de 1,7% de los pacientes adultos tratados y un 0,2% de los pacientes que recibieron placebo, discontinuaron el tratamiento debido a estas reacciones adversas. En los pacientes pediátricos un 11% de los pacientes tratados y un 6% de los pacientes que re-cibieron placebo discontinuaron el tratamiento.

- *Síntomas psicóticos:* en estudios clínicos, el 1% de los pacien-tes adultos, el 2% de los pacientes pediátricos (4 a 16 años) y el 17% de los pacientes pediátricos (1 mes a < 4 años) tratados con levetiracetam, experimentaron síntomas psicóticos en compara-ción con el grupo placebo, siendo los valores 0,2%, 0,2% y 5%; respectivamente.

En un estudio controlado se evaluaron los efectos neurocogniti-vos y conductuales en pacientes pediátricos (4 a 16 años) trata-dos con levetiracetam. El sintoma reportado fue: paranoia (1,6% vs 0% del grupo tratado con placebo). Asimismo, se reportó con-fusión en el 3,1% de los pacientes tratados con levetiracetam (vs 0% del grupo tratado con placebo).

En estudios clínicos, se reportaron 2 casos de psicosis en pa-cientes adultos tratados con levetiracetam, que debieron ser hospitalizados y discontinuar el tratamiento. En ambos casos, la reacción se observó dentro de la primera semana de iniciado el tratamiento y se resolvió entra la primera y segunda semana de discontinuado el tratamiento. *Ideaación y comportamiento suicida:* las drogas antiepilépticas (DAE), incluyendo levetiracetam, pueden aumentar el riesgo de ideaación o de comportamiento suicida en los pacientes cualquiera sea la indicación para la cual han sido prescriptas. Estos pacientes deben ser supervisados ante la posible aparición o el empeora-miento de una depresión preexistente, pensamientos o compor-tamientos suicidas, y/o ante cualquier cambio inusual en el hu-mor o el comportamiento.

En la evaluación de 199 estudios clínicos controlados sobre 11 DAE, utilizadas para tratar epilepsia; trastorno bipolar, migraña y dolor neuropático (meta-análisis realizado por la FDA en 2008), se detec-tó que los pacientes que recibieron estas drogas tuvieron el doble de riesgo de comportamiento o ideaación suicida que aquellos que recibieron placebo (Riesgo Relativo ajustado 1,8, IC 95%: 1,2, 2,7). En los estudios hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con DAE y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero este número es demasiado pequeño para permitir extraer alguna con-clusión sobre el efecto de los DAE sobre el suicidio. El médico que considere prescribir cualquier DAE debe balancear este ries-go con el de enfermedad no tratada.

Las indicaciones para las cuales se prescriben DAE comprenden patologías que en si mismas se asocian a un riesgo creciente de morbi-mortalidad y de ideaación y comportamiento suicida.

Los pacientes, sus cuidadores, y las familias deben ser informa-dos del aumento de riesgo de ideas y comportamientos suicidas causados por DAE, y se les debe advertir sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el humor o el com-portamiento, o la aparición de ideas y comportamiento suicidas. *Somnolencia y fatiga:*

en estudios en pacientes adultos y pediátricos con crisis miocló-nicas y tónico-clónicas generalizadas primarias y en pacientes pediátricos con crisis de inicio parcial, la incidencia de somno-lencia y fatiga fue comparable a la de los estudios en pacientes adultos con crisis de inicio parcial.

En estudios clínicos de pacientes adultos con epilepsia que ex-perimentan convulsiones de inicio parcial, en el 15% de los pa-cientes tratados con levetiracetam se observó somnolencia y as-tenia, comparado con el 8% y el 9%, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo. Mientras que el 0,8% de los pa-cientes tratados con levetiracetam, suspendió el tratamiento de-bido a la astenia, en comparación con el 0,5% de los pacien-tes tratados con placebo. Un 3% de los pacientes tratados y un 0,7% de los pacientes que recibieron placebo discontinuaron el tratamiento debido a somnolencia.

La aparición de somnolencia y astenia se observó más frecuen-mente durante las primeras cuatro semanas de tratamiento.

Debido a la posible aparición de somnolencia y fatiga, especial-mente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis, se debe monitorear a los pacientes en busca de estos sín-tomas y los pacientes deberán abstenerse de operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles, hasta que conozcan su sus-ceptibilidad personal al fármaco.

Anafilaxia y angioedema: levetiracetam puede causar anafilaxia o angioedema luego de la primera dosis o durante el tratamiento. Los signos y síntomas reportados durante la etapa postcomercia-lización incluyeron hipotensión, urticaria, rash, distrés respiratorio e hinchazón de cara, labios, boca, ojos, lengua, garganta y pies. En algunos casos las reacciones fueron amenazantes para la vi-da y requirieron tratamiento de emergencia. Se debe advertir a los pacientes, que en caso de que se presenten signos o síntomas de anafilaxia o angioedema, el tratamiento con levetiracetam de-be ser discontinuado y debe buscar atención médica inmediata.

Dificultades en la coordinación: en estudios de pacientes adultos con crisis de inicio parcial se ha reportado, con una incidencia superior a placebo, dificultades en la coordinación (como ataxia, marcha anormal, incoordinación).

Un 0,4% de los pacientes tratados (vs 0% del grupo placebo), dis-continuaron el tratamiento debido a estas reacciones adversas.

Dichas reacciones ocurrieron más frecuentemente durante las primeras cuatro semanas de tratamiento.

Lesión renal aguda: raramente se ha asociado el uso de levetira-cetam con lesión renal aguda, siendo el tiempo de aparición de días hasta meses.

Discontinuación del tratamiento: levetiracetam debe ser discon-tinuado en forma gradual para minimizar la posibilidad de un au-mento de la frecuencia convulsiva (véase POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).

PRECAUCIONES:

Reacciones dermatológicas serias: se reportaron reacciones der-matológicas serias, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en pacientes adultos y pediátricos tra-

tados con levetiracetam. Estas reacciones fueron reportadas en promedio luego de 14 a 17 días de iniciado el tratamiento con levetiracetam, aunque ha habido reportes aún luego de 4 meses de iniciado el tratamiento.

En caso de un primer signo de erupción, se recomienda suspender el tratamiento a menos que la misma sea claramente no relacionada con levetiracetam.

Anormalidades hematológicas: en estudios clínicos se observaron alteraciones hematológicas, como disminución en el recuento de los glóbulos rojos, recuento de glóbulos blancos, neutrófilos, hemoglobina y hematocrito; y aumento de eosinófilos. Durante la postcomercialización se han reportado casos de agranulocitosis, pancitopenia y trombocitopenia. Se recomienda realizar un análisis completo de sangre en pacientes que experimentan debilidad, pirexia, infecciones recurrentes o desórdenes de coagulación.

En estudios clínicos controlados en pacientes adultos con crisis de inicio parcial, se reportaron disminuciones leves pero estadísticamente significativas en el recuento de glóbulos rojos (0,03 x 10⁹/mm³), hematocrito promedio (0,38%) y hemoglobina promedio (0,09 g/dl) en el grupo tratado con levetiracetam, en comparación con el grupo placebo. Asimismo se reportaron, con una incidencia superior a placebo, disminuciones posiblemente significativas de los recuentos de glóbulos blancos (≤2,8 x 10⁹/l) y de neutrófilos (≤1 x 10⁹/l).

En estudios clínicos controlados en pacientes pediátricos de 4 a 16 años con crisis de inicio parcial, se reportaron disminuciones leves, pero estadísticamente significativas, en los recuentos de glóbulos blancos y de neutrófilos en el grupo tratado con levetiracetam, en comparación con el grupo placebo. Asimismo, se reportó un incremento en el recuento linfocitario relativo promedio en el 1,7% de los pacientes tratados con levetiracetam, en comparación con un descenso del mismo observado en el 4% del grupo placebo; y un incremento clínicamente significativo en el recuento de eosinófilos (8,6% en el grupo tratado con levetiracetam vs 6,1% en el grupo placebo).

Dado que el número de pacientes con epilepsia mioclónica juvenil tratados con levetiracetam fue considerablemente menor al número de pacientes con crisis de inicio parcial, debe considerarse que los valores observados en estos últimos puedan también presentarse en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil.

Incremento en la presión sanguínea: en estudios clínicos controlados en pacientes pediátricos de 1 mes a 4 años de edad, se observaron mediciones aisladas de la presión arterial diastólica significativamente incrementadas en el grupo tratado con levetiracetam (17%), en comparación con el grupo placebo (2%). No se encontraron diferencias en la presión arterial diastólica promedio en ambos grupos. Esta disparidad con respecto a placebo no se observó en otros grupos etarios.

Se recomienda controlar a los pacientes de 1 mes a 4 años, debido a los aumentos de la presión arterial diastólica.

Control de las convulsiones durante el embarazo: los cambios fisiológicos durante el embarazo, principalmente en el tercer trimestre, pueden disminuir gradualmente los niveles de levetiracetam. Por lo

tanto, se recomienda monitorear cuidadosamente a las pacientes durante el embarazo y continuar durante el período post-parto si durante el embarazo hubo cambios en la dosis.

Levecom:

Propilenglicol: este medicamento contiene 40 mg de propilenglicol por cada ml de solución oral. Puede producir síntomas parecidos a los de alcohol por lo que puede disminuir la capacidad de conducir o manejar maquinarias.

Sorbitol: este medicamento contiene 322 mg Sorbitol por cada ml de solución oral. Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen Sorbitol (o fructuosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de Sorbitol (o fructuosa) en la dieta. El contenido de Sorbitol puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante.

Sodio: este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por ml; esto es esencialmente "exento de sodio".

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: véase POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática severa, se recomienda la valoración de la función renal antes de iniciar el tratamiento con levetiracetam.

Pacientes de edad avanzada: los estudios clínicos no revelaron diferencias significativas en la seguridad entre los pacientes mayores y menores de 65 años.

Levetiracetam se excreta principalmente por vía renal, y el riesgo de padecer reacciones adversas es mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a sufrir trastornos de la función renal, se recomienda precaución durante la selección de la dosis, sugiriéndose el monitoreo de la función renal.

Pacientes pediátricos: levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para administrar en lactantes y niños con un peso de 25 kg o inferior.

Embarazo: durante la experimentación en ratas y conejos con dosis iguales o superiores a la dosis máxima recomendada en humanos, se observó un incremento en la incidencia de malformaciones fetales (incluyendo anomalías esqueléticas fetales leves), retardo en el crecimiento pre y/o postnatal, reducción del peso corporal fetal y un incremento en la mortalidad embrionofetal y de las crías.

La discontinuación de los antiépilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto. No habiendo estudios adecuados con levetiracetam en mujeres embarazadas, el producto debería ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales superan los posibles riesgos para el feto.

Lactancia: levetiracetam se excreta en la leche humana. En consecuencia, la decisión de discontinuar el tratamiento o la lactancia deberá ser tomada de acuerdo con la importancia que la droga posea para la madre.

Interacciones medicamentosas:

Dado que levetiracetam no inhibe ni es sustrato de las distintas isoformas de CYP450, epóxido hidrolasa o UDP-glucuronosiltrans-

ferasa y no se une a proteínas plasmáticas en forma apreciable, es improbable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a ellas.

Otros antiépilépticos: levetiracetam no modifica las concentraciones plasmáticas de las siguientes DAE inductoras de enzimas: fenitoína, ácido valproico (valproato), carbamazepina, gabapentin, lamotrigina, fenobarbital y primidona. Asimismo, no se observaron cambios relevantes en la farmacocinética de levetiracetam luego de la administración concomitante con dichas drogas. Sin embargo, en estudios clínicos en pacientes pediátricos se observó un incremento del 22% en el clearance de levetiracetam en niños tratados concomitantemente con DAE inductoras de enzimas. No obstante, no se requiere un ajuste de dosis durante el tratamiento concomitante de levetiracetam y dichos antiépilépticos.

Anticonceptivos: la administración de 500 mg dos veces al día de levetiracetam no afectó la farmacocinética de un anticonceptivo conteniendo 0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel ni los niveles de hormona luteinizante y progesterona. Asimismo, no se observaron cambios relevantes en la farmacocinética de levetiracetam luego de la coadministración con dicho anticonceptivo.

Digoxina: la administración de 1000 mg dos veces al día de levetiracetam no modificó la farmacocinética ni la farmacodinamia de digoxina (0,25 mg/día). La coadministración de digoxina no modificó la farmacocinética de levetiracetam.

Warfarina: la administración concomitante de 1000 mg dos veces al día de levetiracetam y warfarina no modificó la farmacocinética de ninguna de las dos drogas ni alteró el tiempo de protrombina.

Probenecid: tras la administración concomitante de probenecid (500 mg cuatro veces al día), un inhibidor de la secreción tubular renal, y levetiracetam (1000 mg dos veces al día), la C_{max} en el estado estacionario del principal metabolito se duplicó mientras que su clearance renal disminuyó un 60%, probablemente debido a la inhibición competitiva de la secreción tubular del principal metabolito. No se observaron cambios en la farmacocinética de levetiracetam ni en la fracción de droga sin metabolizar excretada por vía renal. Es de esperar que otras drogas que se excretan por secreción tubular activa puedan reducir, asimismo, el clearance renal del principal metabolito de levetiracetam.

No se ha estudiado el efecto de levetiracetam sobre probenecid u otros fármacos secretados activamente (como AINEs, sulfonamidas). Metotrexato: luego de la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato, se produce un aumento de la C_{max} de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos debido a la disminución del clearance de metotrexato.

REACCIONES ADVERSAS:

- **Crisis de inicio parcial:**

Adultos: las reacciones adversas más comúnmente observadas en estudios clínicos controlados en pacientes adultos tratados con levetiracetam en combinación con otras DAE, y observados con una incidencia superior a placebo, fueron: infección, astenia, somnolencia, mareo. Estas tres últimas se presentaron principalmente durante las primeras 4 semanas de tratamiento con

levetiracetam.

Otras reacciones observadas con una incidencia ≥1% en pacientes adultos tratados con levetiracetam en combinación con otras DAE, y con una incidencia superior a placebo, fueron:

Gastrointestinales: anorexia.

Neurológicas y psiquiátricas: depresión, nerviosismo, ataxia, vértigo, amnesia, ansiedad, hostilidad, parestesia, labilidad emocional.

Respiratorias: faringitis, rinitis, tos incrementada, sinusitis.

Sensoriales: diplopía.

Otras: cefalea, dolor.

Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento o reducción de la dosis: aproximadamente un 15% de los pacientes adultos tratados con levetiracetam en estudios clínicos discontinuaron el tratamiento o disminuyeron la dosis debido a las reacciones adversas, mientras que el porcentaje de pacientes tratados con placebo que abandonaron el tratamiento fue de 12%. Estas incluyen mareos (1% vs 0% del grupo placebo) y somnolencia (4% vs 2% del grupo placebo).

Pacientes pediátricos de 4 a 16 años: las reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos controlados contra placebo en niños (4 a 16 años) tratados con levetiracetam en combinación con otras DAE, y observados con una incidencia superior a placebo, fueron: fatiga, agresión, congestión nasal, disminución del apetito, irritabilidad.

Otras reacciones observadas con una incidencia ≥2% en pacientes pediátricos tratados con levetiracetam en combinación con otras DAE, y con una incidencia superior a placebo, fueron:

Gastrointestinales: vómitos, dolor abdominal superior, diarrea, gastroenteritis, constipación.

Neurológicas: mareos, cefalea, somnolencia, letargo, sedación.

Psiquiátricas: labilidad afectiva, agitación, depresión, confusión, comportamiento anormal, insomnio, alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, cambios en el humor.

Respiratorias: rinitis, tos, nasofaringitis, dolor faringolaríngeo.

Sensoriales: conjuntivitis, dolor de oído.

Músculoesqueléticas: artralgia, dolor de cuello.

Otras: lesión en la cabeza, injuria, caídas, esguinces, anorexia, gripe.

Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento o reducción de la dosis: aproximadamente un 7% de los pacientes pediátricos tratados con levetiracetam en estudios clínicos discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas.

Pacientes pediátricos de 1 mes a 4 años: las reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos controlados contra placebo en niños (1 mes-4 años) tratados con levetiracetam en combinación con otras DAEs y observados con una incidencia superior a placebo, fueron: somnolencia, irritabilidad.

Aproximadamente un 3% de los pacientes pediátricos tratados con levetiracetam en estudios clínicos discontinuaron el tratamiento o fue necesaria una reducción de la dosis debido a somnolencia (13%) e irritabilidad (12%), en comparación con el grupo placebo (2% y 0%, respectivamente).

- **Convulsiones mioclónicas:**

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en estudios clínicos controlados contra placebo en adultos y adolescen-

tes (≥12 años) tratados con levetiracetam en combinación con otras DAE, y observadas con una incidencia superior a placebo, fueron: somnolencia, dolor de cuello, faringitis.

Otras reacciones observadas con una incidencia ≥5% en pacientes tratados con levetiracetam en combinación con otras DAE y con una incidencia superior a placebo, fueron:

Gastrointestinales: vómitos.

Sensoriales: vértigo.

Infeciosas: gripe.

Psiquiátricas: depresión.

Aproximadamente un 8% de los pacientes tratados con levetiracetam en estudios clínicos discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas. Estas incluyen: ansiedad, humor depresivo, depresión, diplopía, hipersomnolia, insomnio, irritabilidad, nerviosismo, somnolencia.

- **Crisis tónico-clónicas generalizadas primarias:**

La reacción adversa más comúnmente observada en estudios clínicos controlados contra placebo en adultos y niños mayores de 4 años tratados con levetiracetam en combinación con otras DAE, y observada con una incidencia superior a placebo, fue nasofaringitis.

Otras reacciones observadas con una incidencia ≥5% en pacientes tratados con levetiracetam en combinación con otras DAE, y con una incidencia superior a placebo, fueron:

Gastrointestinales: diarrea.

Psiquiátricas: irritabilidad, cambios en el humor.

Respiratorias: nasofaringitis.

Otras: fatiga.

Las reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento afectaron al 5% de los pacientes tratados con levetiracetam en estudios clínicos controlados, comparado con el 8% de los pacientes del grupo placebo.

Reacciones adversas postcomercialización.

Otras reacciones adversas reportadas con levetiracetam (relación causal desconocida) incluyen: parámetros de la función hepática anormales, falla renal aguda, anafilaxia, angioedema, agranulocitosis, coreoatetosis, reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), disquinesia, eritema multiforme, insuficiencia hepática, hepatitis, hiponatremia, debilidad muscular, rabdomiólisis (significativamente mayor en pacientes japoneses), pancreatitis, pancitopenia (con supresión de médula ósea en algunos casos), ataque de pánico, trombocitopenia, pérdida de peso, alopecia.

Rabdomiólisis: los pacientes deben ser cuidadosamente supervisados frente a la aparición de signos y síntomas de rabdomiólisis. Los mismos incluyen cualquier dolor o debilidad muscular sin causa aparente, particularmente si se acompaña de aumento de los niveles de CPK y/o mioglobinuria. El producto debe interrumpirse, o suspenderse temporariamente, en cualquier paciente con un cuadro agudo que sugiera rabdomiólisis.

Síndrome neuroleptico maligno (SNM): las manifestaciones clínicas asociadas a SNM son: pirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica (presión sanguínea y pulso irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir: elevación de la creatinfosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) y falla renal aguda.

Ante la aparición de signos y síntomas sugerentes de SNM se deberá discontinuar la administración del producto e instaurar el tratamiento

sintomático y de soporte, junto con el control médico adecuado.

SOBREDOSIFICACION:

Se han reportado sobredosis que involucran cantidades de hasta 6000 mg/día de levetiracetam.

Los signos y síntomas incluyen somnolencia, agitación, agresión, niveles de conciencia deprimidos, depresión respiratoria y coma.


No existe antídoto específico para levetiracetam. Se recomienda medidas de soporte generales, incluyendo monitoreo frecuente de los signos vitales y observación del paciente. Si está indicado, se puede inducir la emesis o realizar un lavado gástrico; se deberán tomar las medidas necesarias para proteger la ventilación. Aunque se carece de experiencia clínica en el tratamiento de sobredosis, levetiracetam se elimina eficazmente del plasma mediante hemodiálisis. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital controlados contra placebo en adultos y niños mayores de 4 años tratados con levetiracetam en combinación con otras DAE, y observada con una incidencia superior a placebo, fue nasofaringitis.

PRESENTACION:

Levecom 500:

Ecuador/Guatemala/Bolivia/Panamá/República Dominicana: envases con 30 comprimidos recubiertos.

El Salvador/ Paraguay: envases con 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos.


 Comprimidos oblongos, ranurados, color blanco, codificados en una cara con isotipo de identificación

 Baliarda.

Levecom 1000:

Ecuador/Guatemala/Bolivia/Panamá/República Dominicana: envases con 30 comprimidos recubiertos.

El Salvador/ Paraguay: envases con 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

 Comprimidos oblongos, ranurados, color amarillo claro, codificados en una cara con isotipo de identificación

 Baliarda.

Levecom:

Rep. Dominicana/Ecuador:

Envases con 300 ml acompañado de jeringa plástica graduada e inserto de polietileno.

Líquido transparente, incoloro, con aroma a uva.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Levecom 500/1000: Conservar en lugar seco, a temperatura ambiente no mayor a 30 °C:

Levecom: Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30 °C. Proteger de la luz. Una vez abierto puede conservarse durante un máximo de 2 meses.

Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

Elaborado por Baliarda S.A. Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Ecuador: Importado por Labobrandt S.A.

Levecom 500: Reg. San. N° 693-MEE-0115

Levecom 1000: Reg. San. N° 522-MEE-1114

Levecom: Reg. San. N° 6763-MEE-1121

Guatemala: Importado por Droguería Americana S.A.

Levecom 500: Reg. Sant. PF-54571

Levecom 1000: Reg. Sant. PF-54596

El Salvador:

Levecom 500: Reg. Sant. F020617052018

Levecom 1000: Reg. Sant. F016303052018

Paraguay:

Importado y distribuido por Bioethic Pharma S.A.

Tacuarey 221, esq. Eligio Ayala, Asunción, Paraguay.

Tel.: 595 21 492032/4

Regente: Q.F. Andrea J. Paciello. Reg. Prof. 4637

Venta autorizada por DINAVISA.

Levecom 500: R.S. N° 23473-01-EF

Levecom 1000: R.S. N° 23474-01-EF

Bolivia: Importado y comercializado en Bolivia por Quimfa Bolivia S.A.

Calle Francisco Gutiérrez N° 93 - Santa Cruz - Bolivia

Telef.: (591)-3-3333346

D.T.: Farm. Lizeth Yucra Peredo - Mat. Prof.: Y-37

Levecom 500: R.S.: II-65263/2018

Levecom 1000: R.S.: II-65827/2018

Rep. Dominicana: Distribuido por Distribuidora Dres.

Mallén Guerra S.A.

Levecom 500: Reg. Sant. N° RM2021-0476

Levecom 1000: Reg. Sant. N° RM2021-0632

Levecom: Reg. Sant. N° RM2021-1299

Panamá:

Levecom 500: Reg. San. N°103895

Levecom 1000: Reg. San. N°103894



Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires