

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **Racetam** **Levetiracetam 100 mg / ml** Solución Oral

Industria Argentina  
EXPENDIO BAJO RECETA



#### **FÓRMULA**

Cada ml de Solución Oral contiene: Levetiracetam 100,00 mg. Excipientes: Metilparabeno 2,00 mg, Propilparabeno 0,30 mg, Glicirricinato de Amonio 2,00 mg, Sacarina Sódica 6,00 mg, Ácido Cítrico 0,06 mg, Citrato de Sodio 1,05 mg, Glicerina 235,30 mg, Sorbitol Solución 520,00 mg, Esencia de Uva 0,30 mg, Agua Purificada c.s.p. 1,00 ml.

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

**Antiepiléptico.** Código ATC N03AX14.

#### **INDICACIONES**

**Racetam** está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes de 16 años de edad o mayores con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

**Racetam** está indicado como terapia concomitante

- en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia.
- en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil.
- en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con epilepsia generalizada idiopática.

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

##### **Acción farmacológica**

El mecanismo de acción de Levetiracetam está todavía por dilucidar. Los estudios *in vivo* e *in vitro* sugieren que Levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula. Estudios *in vitro* muestran que Levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de Ca<sup>2+</sup> mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca<sup>2+</sup> tipo N, y reduciendo la liberación de Ca<sup>2+</sup> de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y beta-carbolinas. Por otra parte, estudios *in vitro* muestran que Levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral de roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la

protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre Levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y de generalizada primaria. El metabolito primario es inactivo. En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme / respuesta fotoparoxismal), ha confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico de Levetiracetam.

#### **Farmacocinética**

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

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

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

#### **Adultos y adolescentes**

##### *Absorción*

Levetiracetam se absorbe rápidamente después de su administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100 %. La concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días con la pauta de administración de dos veces al día. Los valores normales de C<sub>máx</sub> después de una dosis simple de 1000 mg y de una dosis repetida de 1000 mg dos veces al día son del 31 y 43 µg/ml respectivamente. El grado de absorción es dosis-independiente y no está alterado por los alimentos.

##### *Distribución*

No se dispone de datos de distribución tisular en humanos. Ni Levetiracetam ni su metabolito primario se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (< 10 %). El volumen de distribución del Levetiracetam es aproximadamente de 0,5 a 0,7 l/kg, valor cercano al volumen total del agua corporal

##### *Biotransformación*

Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24 % de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario, ucb L057, no está soportada por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue medible en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

Se identificaron también dos metabolitos minoritarios. Uno estaba formado por la hidroxilación del anillo de la pirrolidona (1,6 % de la dosis) y el otro por la apertura del anillo de la pirrolidona (0,9 % de la dosis). Otros compuestos no identificados representaban solamente el 0,6 % de la dosis. No se evidenció interconversión enantiomérica *in vivo* para Levetiracetam o para su metabolito primario.

Los estudios *in vitro* han mostrado que Levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las isoformas principales del citocromo P450 hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), la glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y la actividad de la epóxido

hidroxilasa. Además, Levetiracetam no afecta la glucuronidación *in vitro* del ácido valproico. En cultivos de hepatocitos humanos, Levetiracetam tuvo poco o ningún efecto sobre el CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam provocó una leve inducción del CYP2B6 y del CYP3A4. Los datos de interacciones *in vitro* e *in vivo* con anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera que exista una inducción enzimática significativa *in vivo*. Por consiguiente, es muy poco probable que Levetiracetam interactúe con otras sustancias, o viceversa.

#### *Eliminación*

La vida media plasmática en adultos fue de  $7 \pm 1$  horas y no varió con la dosis, con la vía de administración o con la administración repetida. El *clearance* corporal total medio fue de 0,96 ml/min/kg. La ruta mayoritaria de excreción fue por vía urinaria, alcanzando una media del 95 % de la dosis (aproximadamente un 93 % de la dosis se excretaba dentro de las primeras 48 horas). La excreción por vía fecal representaba solamente el 0,3 % de la dosis. La excreción urinaria acumulada de Levetiracetam y de su metabolito primario durante las primeras 48 horas alcanzó, respectivamente, el 66 % y el 24 % de la dosis. El *clearance* renal de Levetiracetam y de ucb L057 es de 0,6 y de 4,2 ml/min/kg respectivamente, lo que indica que Levetiracetam se excreta por filtración glomerular con subsiguiente reabsorción tubular y que el metabolito primario se excreta también por secreción tubular activa en adición a la filtración glomerular. La eliminación de Levetiracetam está correlacionada con el *clearance* de creatinina.

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Insuficiencia renal*

El *clearance* corporal aparente está correlacionado con el *clearance* de creatinina, tanto para Levetiracetam como para su metabolito primario. Así, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de Levetiracetam en base al *clearance* de creatinina. En sujetos adultos con patología renal terminal anúrica la vida media fue aproximadamente de 25 y de 3,1 horas durante los períodos interdialisis e intradialisis respectivamente. La fracción de Levetiracetam eliminada durante una sesión de diálisis normal de 4 horas fue de un 51 %.

#### *Insuficiencia hepática*

En sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada no hubo modificación relevante del *clearance* de Levetiracetam. En la mayoría de los sujetos con insuficiencia hepática grave el *clearance* de Levetiracetam se redujo en más del 50 % como consecuencia de la insuficiencia renal concomitante.

#### **Población pediátrica**

##### *Niños de 4 a 12 años*

Después de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media de Levetiracetam fue de 6,0 horas. El *clearance* corporal aparente ajustado al peso fue alrededor de un 30 % más alto que en los adultos epilépticos. Tras la administración de dosis orales repetidas (de 20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (de 4 a 12 años), Levetiracetam se absorbió rápidamente. La  $C_{m\acute{a}x}$  se observó entre 0,5 y 1,0 horas después de la administración. Se observaron incrementos lineales y proporcionales a la dosis para los picos de concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva. La vida media de eliminación fue aproximadamente de 5 horas. El *clearance* corporal aparente fue de 1,1 ml/min/kg.

##### *Lactantes y niños (de 1 mes a 4 años)*

Tras la administración de dosis únicas (20 mg/kg) de solución oral 100 mg/ml a niños epilépticos (de 1 mes a 4 años), Levetiracetam fue rápidamente absorbido y la  $C_{m\acute{a}x}$  se observó

aproximadamente 1 hora tras la administración. Los resultados farmacocinéticos indicaron que la vida media era inferior (5,3 horas) que para adultos (7,2 horas) y el *clearance* aparente era más rápido (1,5 ml/min/kg) que para adultos (0,96 ml/min/kg).

En el análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes desde 1 mes a 16 años de edad, el peso corporal estuvo significativamente relacionado con el *clearance* aparente (aumento en el *clearance* con aumento del peso corporal) y con el volumen de distribución aparente. La edad también tuvo influencia sobre ambos parámetros. Este efecto fue pronunciado para los lactantes más pequeños y decreció al ir aumentando la edad hasta hacerse insignificante alrededor de los 4 años de edad.

En ambos análisis farmacocinéticos poblacionales hubo alrededor de un 20 % de aumento en el *clearance* aparente de Levetiracetam cuando se administró conjuntamente con un medicamento antiepiléptico inductor enzimático.

#### **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis se establecerá individualmente de acuerdo con el criterio médico y el cuadro clínico del paciente.

Como posología media de orientación se recomienda:

La dosis recomendada para la monoterapia (desde los 16 años de edad) y la terapia concomitante es la misma, tal como se muestra a continuación.

##### **Todas las indicaciones**

##### ***Adultos (≥18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior***

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento. No obstante, se puede administrar una dosis inicial más baja de 250 mg dos veces al día en base a la evaluación del médico de la reducción de las convulsiones frente a los posibles efectos adversos. Esta se puede aumentar a 500 mg dos veces al día después de dos semanas.

Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 250 mg o 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

##### ***Adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o inferior y niños a partir de 1 mes de edad***

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con la edad, el peso y la dosis. Ver "Población pediátrica" para los ajustes de la dosis en función del peso.

##### ***Poblaciones especiales***

##### ***Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)***

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida (ver "Insuficiencia renal").

##### ***Insuficiencia renal***

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

La tabla siguiente indica como debe ajustarse la dosificación en pacientes adultos. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del *clearance* de creatinina (CLcr), en ml/min, del paciente. El CLcr, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más utilizando la fórmula siguiente:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad(años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina s\u00e9rica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ para mujeres})$$

Entonces se ajusta el CLcr para el \u00e1rea de la superficie corporal (ASC) como sigue:

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Clcr (ml/min)}}{\text{ASC del sujeto (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Ajuste de la dosificaci\u00f3n en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	Clearance de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1500 mg dos veces por d\u00eda
Leve	50-79	500 a 1000 mg dos veces por d\u00eda
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces por d\u00eda
Grave	<30	250 a 500 mg dos veces por d\u00eda
Pacientes con enfermedad renal bajo di\u00e1lisis (1)	--	500 a 1000 mg una vez por d\u00eda

(1) Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer d\u00eda de tratamiento con Levetiracetam.

(2) Despu\u00e9s de la di\u00e1lisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En ni\u00f1os con insuficiencia renal, la dosis de Levetiracetam debe ser ajustada en base a la funci\u00f3n renal, puesto que el *clearance* de Levetiracetam est\u00e1 relacionado con la funci\u00f3n renal. Esta recomendaci\u00f3n se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

El CLcr en ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se puede estimar a partir de la determinaci\u00f3n de la creatinina s\u00e9rica (mg/dl) para adolescentes j\u00f3venes y ni\u00f1os, utilizando la siguiente f\u00f3rmula (f\u00f3rmula Schwartz):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altura (cm)} \times \text{ks}}{\text{Creatinina s\u00e9rica (mg/dl)}}$$

ks= 0,45 en reci\u00e9n nacidos a t\u00e9rmino hasta 1 a\u00f1o de edad; ks= 0,55 en ni\u00f1os menores de 13 a\u00f1os y en adolescentes femeninas; ks= 0,7 en adolescentes varones.

Ajuste de la dosificación en lactantes, niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	Clearance de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia (1)	
		Lactantes de 1 a menos de 6 meses de edad	Lactantes de 6 a 23 meses de edad, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Normal	> 80	7 a 21 mg/kg (0,07a 0,21 ml/kg) dos veces al día	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	7 a 14 mg/kg (0,07a 0,14 ml/kg) dos veces al día	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	3,5 a 10,5 mg/kg (0,035a 0,105 ml/kg) dos veces al día	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al día
Grave	<30	3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) dos veces al día	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal bajo diálisis (1)	—	7 a 14 mg/kg (0,07a 0,14 ml/kg) una vez al día (2) (4)	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día (3) (5)

(1) Racetam Solución Oral se debe utilizar para administrar dosis por debajo de 250 mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250 mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios comprimidos y para pacientes que no puedan tragar los comprimidos.

(2) Se recomienda una dosis de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con Levetiracetam.

(3) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con Levetiracetam.

(4) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg).

(5) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el *clearance* de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el *clearance* de creatinina es < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### **Población pediátrica**

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

La Solución Oral de **Racetam** es la formulación más adecuada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. Además, las concentraciones de comprimidos disponibles no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesen menos de 25 kg, para pacientes que no puedan tragar los comprimidos o para la administración de dosis por debajo de 250 mg. En todos estos casos se debe utilizar **Racetam** Solución Oral.

#### *Monoterapia*

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

*Adolescentes (de 16 y 17 años) con un peso de 50 kg o más, con crisis convulsivas de inicio parcial con o sin generalización secundaria y recientemente diagnosticados con epilepsia.*

Ver "Adultos (≥18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior".

*Terapia concomitante en lactantes de 6 a 23 meses, niños (de 2 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg*

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

En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis de 10 mg/kg dos veces al día cada 2 semanas hasta los 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deben exceder de aumentos o reducciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. La dosis eficaz más baja se debe utilizar para todas las indicaciones.

La dosis en niños de 50 kg o más es la misma que en los adultos para todas las indicaciones.

Dosis recomendada para lactantes desde 6 meses de edad, niños y adolescentes:

Peso	Dosis Inicial: 10 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima: 30 mg/kg dos veces al día
6 kg (1)	60 mg (0,6 ml) dos veces al día	180 mg (1,8 ml) dos veces al día
10 kg (1)	100 mg (1 ml) dos veces al día	300 mg (3 ml) dos veces al día
15 kg (1)	150 mg (1,5 ml) dos veces al día	450 mg (4,5 ml) dos veces al día
20 kg (1)	200 mg (2 ml) dos veces al día	600 mg (6 ml) dos veces al día
25 kg	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día

a partir de 50 kg	500 mg dos veces al día	1500 mg dos veces al día
-------------------	-------------------------	--------------------------

(1) Niños con un peso de 25 kg o inferior deben preferiblemente iniciar el tratamiento con **Racetam Solución Oral**.

(2) La dosis en niños y adolescentes con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos. *Terapia concomitante en lactantes desde 1 mes a menos de 6 meses de edad*

La dosis terapéutica inicial es 7 mg/kg dos veces al día.

Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse desde 7 mg/kg dos veces al día cada 2 semanas hasta la dosis recomendada de 21 mg/kg dos veces al día. Los cambios en las dosis no deben exceder de aumentos o disminuciones de 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja.

Los lactantes deben empezar el tratamiento con **Racetam Solución Oral**.

Dosis recomendada para lactantes desde 1 mes a menos de 6 meses de edad:

Peso	Dosis Inicial: 7 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima: 21 mg/kg dos veces al día
4 kg	28 mg (0,3 ml) dos veces al día	84 mg (0,85 ml) dos veces al día
5 kg	35 mg (0,35 ml) dos veces al día	105 mg (1,05 ml) dos veces al día
7 kg	49 mg (0,5 ml) dos veces al día	147 mg (1,5 ml) dos veces al día

#### **Suspensión del tratamiento**

Si se ha de suspender la medicación con Levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (por ejemplo, en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de dosis no deben exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas; en lactantes menores de 6 meses: las reducciones de dosis no deben exceder de los 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

#### **Modo de administración**

La Solución Oral puede diluirse en un vaso de agua o en una mamadera o administrar directamente con las jeringas incluidas en el envase en la boca del paciente.

Para lactantes de 1 mes a menos de 6 meses de edad, medir la dosis adecuada utilizando la jeringa de 1 ml incluida en el envase.

Para niños de 6 meses a 4 años de edad, medir la dosis adecuada utilizando la jeringa de 1 ml o la de 10 ml incluidas en el envase.

Para niños mayores de 4 años de edad, medir la dosis adecuada utilizando la jeringa de 10 ml incluida en el envase.

**Racetam Solución Oral** puede tomarse con o sin alimentos.

#### **Instrucciones para la correcta administración:**

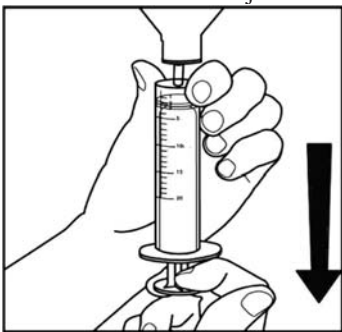
Insertar el adaptador en el cuello del frasco.

Asegúrese que esté bien fijo.

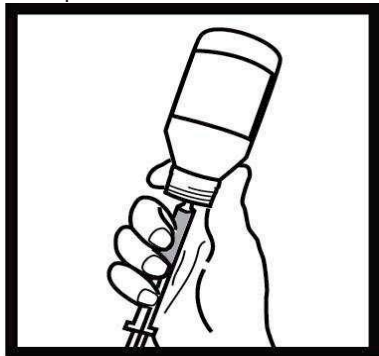




Tomar la jeringa e introducirla en la abertura del adaptador.  
Poner el frasco boca abajo



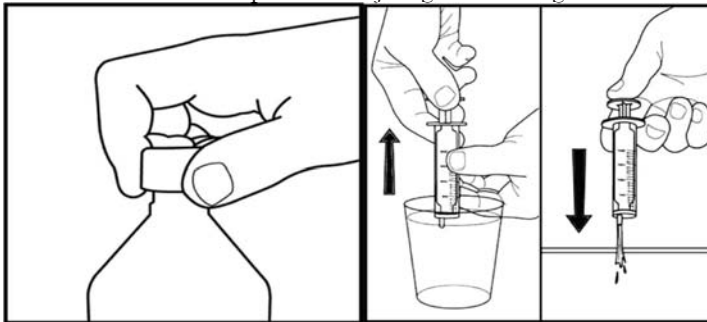
Llenar la jeringa con una pequeña cantidad de solución bajando el émbolo y después subiéndolo para eliminar cualquier posible burbuja. Bajar el émbolo hasta la marca de graduación que corresponda con la dosis en mililitros (ml) prescrita por su médico.



Vaciar el contenido de la jeringa en un vaso de agua o directamente en la boca del paciente bajando el émbolo hasta el final de la jeringa.



Cerrar el frasco con la tapa. Lavar la jeringa solo con agua.



#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes de la formulación.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

##### **Insuficiencia renal**

La administración de Levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis.

##### **Lesión renal aguda**

El uso de Levetiracetam se ha asociado muy raramente con lesión renal aguda, con un tiempo de aparición que va desde unos días a varios meses.

##### **Recuentos de células sanguíneas**

Se han descrito casos raros de disminución en los recuentos de células sanguíneas (neutropenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) asociados con la administración de Levetiracetam, generalmente al principio del tratamiento. En pacientes que experimentan debilidad importante, pirexia, infecciones recurrentes o trastornos de la coagulación se recomienda un recuento de células sanguíneas completo.

##### **Suicidio**

Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo Levetiracetam). Un metaanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos

ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

#### **Comportamientos anómalos y agresivos**

Levetiracetam puede causar síntomas psicóticos y anomalías en el comportamiento, como irritabilidad y agresividad. Los pacientes tratados con Levetiracetam deben ser controlados por si desarrollan síntomas psiquiátricos que indiquen cambios de ánimo y/o personalidad. Si se observan estos comportamientos, se debe modificar el tratamiento o interrumpirlo de forma gradual. Si se interrumpe, ver POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN.

#### **Empeoramiento de las crisis epilépticas**

Como sucede en el caso de otros tipos de antiepilépticos, Levetiracetam puede agravar, en raras ocasiones, la frecuencia o la intensidad de las crisis epilépticas. Este efecto paradójico se notificó principalmente durante el primer mes después del inicio o del aumento de la dosis de Levetiracetam y fue reversible tras la interrupción o la reducción de la dosis del fármaco. Se debe advertir a los pacientes que consulten a su médico de inmediato en caso de agravamiento de la epilepsia.

#### **Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma**

Se han observado casos raros de prolongación del intervalo QT en el ECG durante la postcomercialización.

Levetiracetam se debe usar con cuidado en pacientes con prolongación del intervalo QTc, en pacientes tratados de forma concomitante con fármacos que afecten al intervalo QTc o en pacientes con enfermedades cardíacas pre-existentes o alteraciones electrolíticas de importancia.

#### **Población pediátrica**

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

#### **Interacciones medicamentosas**

##### ***Medicamentos antiepilépticos***

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

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de Levetiracetam. Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con Levetiracetam administrado por vía oral no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato. Sin embargo, los datos sugieren un incremento del *clearance* de Levetiracetam del 20 % en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

##### ***Probenecid***

Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el *clearance* renal del metabolito primario, pero no el de Levetiracetam. Igualmente, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

#### ***Metotrexato***

Se ha notificado que la administración concomitante de Levetiracetam y metotrexato disminuye el *clearance* de metotrexato, lo que conduce a un aumento / prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y Levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

#### ***Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas***

Dosis diarias de 1 g de Levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2 g de Levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del Levetiracetam.

#### ***Laxantes***

Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico macrogol con Levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de Levetiracetam. Por ello, no se debe tomar macrogol por vía oral al menos durante una hora antes o una hora después de tomar Levetiracetam.

#### ***Alimentos y alcohol***

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

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

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### ***Fertilidad***

En los estudios en animales no se detectó impacto sobre la fertilidad. No hay datos clínicos disponibles, se desconoce el posible riesgo en humanos.

##### ***Mujeres en edad fértil***

Las mujeres en edad fértil deben recibir el consejo del especialista. Cuando una mujer esté planeando quedarse embarazada se debe revisar el tratamiento con Levetiracetam. Al igual que con todos los medicamentos antiepilépticos, se debe evitar la discontinuación brusca de Levetiracetam, ya que puede conducir a la aparición de crisis que pueden tener consecuencias graves para la mujer y para el feto.

Siempre que sea posible es preferible la monoterapia, ya que el tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos puede estar asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que con la monoterapia, dependiendo de los antiepilépticos asociados.

##### ***Embarazo***

La gran cantidad de datos poscomercialización en mujeres embarazadas expuestas a monoterapia con Levetiracetam (más de 1800, entre los que hay más de 1500 exposiciones ocurridas durante el 1er trimestre) no sugiere un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas graves. Sólo hay una evidencia limitada disponible sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a monoterapia con Levetiracetam en el útero. Sin embargo, los estudios epidemiológicos actuales (en aproximadamente 100 niños) no sugieren un riesgo aumentado de trastornos del desarrollo neurológico o retrasos.

Levetiracetam se puede usar durante el embarazo, si tras una cuidadosa evaluación, se considera clínicamente necesario. En ese caso, se recomienda la dosis efectiva más baja.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar a las concentraciones de Levetiracetam. Se ha observado la disminución de las concentraciones plasmáticas de Levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta el 60 % de la concentración inicial antes del embarazo). Debe asegurarse un control clínico adecuado de la mujer embarazada tratada con Levetiracetam.

A fin de contribuir al monitoreo de la seguridad de medicamentos, tanto los profesionales de la salud como las pacientes embarazadas pueden comunicar el inicio y la evolución del tratamiento en casos de embarazo a: Correo electrónico: [farmacovigilancia@bago.com.ar](mailto:farmacovigilancia@bago.com.ar)  
Dirección Médica Laboratorios Bagó, Teléfono: 011-4344-2216.

#### **Lactancia**

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

Sin embargo, si durante el período de lactancia es necesario el tratamiento con Levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio / riesgo del tratamiento teniéndose en cuenta la importancia de la lactancia natural.

#### **Datos preclínicos de seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Los efectos adversos no observados en los estudios clínicos, pero vistos en la rata y en menor grado en el ratón a niveles de exposición similares a los niveles de exposición humanos y con posible repercusión en el uso clínico, fueron modificaciones hepáticas que indican una respuesta adaptativa con incremento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltración de grasa e incremento de las enzimas hepáticas en plasma.

No se observó ninguna reacción adversa sobre el rendimiento reproductivo o la fertilidad en ratas macho o hembra a dosis de hasta 1.800 mg/kg/día (6 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a los mg/m<sup>2</sup> o a la exposición) en los padres y en la generación F1.

Se realizaron dos estudios de desarrollo embrio-fetal (EFD) en ratas a 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. A 3600 mg/kg/día, sólo en uno de los dos estudios EFD hubo una ligera disminución en el peso fetal asociada con un aumento mínimo de variaciones en el esqueleto / anomalías menores. No hubo efecto sobre la embrio mortalidad y no aumentó la incidencia de malformaciones. El NOAEL (dosis máxima diaria que no produce efectos adversos observables) fue 3600 mg/kg/día para ratas hembra preñadas (12 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (MRHD) en base a los mg/m<sup>2</sup>) y 1200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embrio-fetal en conejos cubriendo dosis de 200, 600, 800, 1200 y 1800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1800 mg/kg/día indujo una marcada toxicidad materna y un descenso del peso fetal asociado con un aumento en la incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares / esqueléticas. El NOAEL fue < 200 mg/kg/día para las madres y 200 mg/kg/día para los fetos (igual a la MRHD en base a los mg/m<sup>2</sup>).

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

Estudios en ratas y perros neonatos y jóvenes demostraron que no había efectos adversos en ninguno de los parámetros estándar de desarrollo o maduración a dosis hasta 1800 mg/kg/día (6-17 veces la MRHD en base a los mg/m<sup>2</sup>).

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias**

La influencia de Levetiracetam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

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

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de reacciones adversas que se muestra más abajo se basa en el análisis del conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo en todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3.416 pacientes tratados con Levetiracetam. Estos datos se complementan con el uso de Levetiracetam en los correspondientes ensayos de extensión abierta, así como con la experiencia poscomercialización.

El perfil de seguridad de Levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad (adultos y pacientes pediátricos) y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia.

A continuación, se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes y niños) y en la experiencia poscomercialización de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad y su frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ) y muy raras ( $< 1/10000$ ).

Clasificación de órganos según MedDRA	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros
Infecciones e infestaciones.	Nasofaringitis.			Infección.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático.			Trombocitopenia, leucopenia.	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis.
Trastornos del sistema inmunológico.				Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxia).

Trastorno del metabolismo y la nutrición.		Anorexia.	Pérdida de peso, aumento de peso.	Hiponatremia.
Trastornos psiquiátricos.		Depresión, hostilidad / agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo / irritabilidad.	Intento de suicidio, intención suicida, alteraciones psicóticas, comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional / cambios de humor, agitación.	Suicidio, trastornos de la personalidad, pensamiento anormal, delirio.
Trastornos del sistema nervioso.	Somnolencia, cefalea.	Convulsión, trastornos del equilibrio, mareo letargo, temblor.	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal / ataxia, parestesia, alteración de la atención.	Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia, alteración de la marcha, encefalopatía, crisis epilépticas agravadas.
Trastornos oculares.			Diplopía, visión borrosa.	
Trastornos del oído y del laberinto.		Vértigo.		
Trastornos cardíacos.				Prolongación del intervalo QT en el ECG.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.		Tos.		
Trastornos gastrointestinales.		Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas.		Pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares.			Pruebas anormales de la función hepática.	Fallo hepático, hepatitis.

Trastornos renales y urinarios.				Lesión renal aguda.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.		<i>Rash</i>	Alopecia, eczema, prurito.	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo.			Debilidad muscular, mialgias.	Rabdomiólisis y aumento de la creatinfosfoquinas a sanguínea*.
Trastornos generales.		Astenia / fatiga		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.			Lesión	

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

#### **Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas**

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

En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con Levetiracetam.

En alguno de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

Los casos de encefalopatía generalmente ocurrieron al principio del tratamiento (de varios días a varios meses) y fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento.

#### **Población pediátrica**

El perfil de reacciones adversas de Levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de Levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4%), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global. En lactantes y niños de 1 mes a menos de 4 años de edad, irritabilidad (muy frecuente, 11,7%) y coordinación anormal (frecuente, 3,3%) fueron notificados más frecuentemente que en otros grupos de edad o que en el perfil de seguridad global.

No se identificó ningún problema de seguridad nuevo con Levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

Se ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de Levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial concluyendo que Levetiracetam no era diferente (no



era inferior) a placebo según la escala utilizada desde el inicio en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento, medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado, indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con Levetiracetam. Sin embargo, los sujetos que tomaron Levetiracetam en el ensayo de seguimiento a largo plazo abierto no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su función emocional y comportamiento; en concreto, las medidas del comportamiento agresivo no empeoraron con respecto al inicio.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

### **Síntomas**

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

### **Tratamiento de la sobredosificación**

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.*

## **PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 200 ml y 300 ml de Solución Oral incolora, con adaptador y jeringas dosificadoras de 1 ml y 10 ml.

**Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C.**

**AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, RACETAM DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos, Dirección Médica: [infoproducto@bago.com.ar](mailto:infoproducto@bago.com.ar) – 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 56.250. Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



**LABORATORIOS BAGÓ S.A.**

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



HRYCIUK Nadina Mariana  
CUIL 27205366208