

**VENTA BAJO RECETA
COMPRIADOS RECUBIERTOS
VIA ORAL**

ANTICONVULSIVANTE

Levetam 1.000 mg
levetiracetam 1.000 mg (cega)

Composición: Cada comprimido recubierto contiene:
Levetiracetam1.000 mg.
Excipientesc.s.

Mecanismo de Acción: El principio activo, levetiracetam, es un derivado de la piridolona (S-análogo de α -2-oxo-1-piridolona acetámido), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes. El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar, pero parece ser diferente de los mecanismos de acción de los antiepilépticos actuales. Los estudios in vivo e in vitro sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula.

Estudios in vitro muestran que levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de Ca^{2+} mediante inhibición de la liberación de Ca^{2+} por N , y reduciendo la liberación de Ca^{2+} de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicinas inducidas por zinc y β -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 Z2a 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 Z2a de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiológico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína Z2a de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

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

Farmacocinética: Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal con poca variabilidad intra- e inter-individual. No hay modificación del aclaramiento después de la administración repetida. No hay evidencia de variabilidad relevante de género, raza o circadiana. El perfil farmacocinético en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable. Debido a que su absorción es completa y lineal, se pueden predecir los niveles plasmáticos, expresados como mg/kg de peso corporal, tras la administración oral de levetiracetam. Por consiguiente, no se necesitan ajustes de dosis basados en el peso corporal.

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

El aclaramiento de levetiracetam se absorbe rápidamente después de su administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100%. El pico de nivel plasmático (C_{max}) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los cinco días con la pauta de administración de dos veces al día. Los valores normales del pico plasmático (C_{max}) después de una dosis simple de 1.000 mg y de una dosis repetida de 1.000 mg dos veces al día son del 31 y 43 μ g/ml respectivamente. El grado de absorción es dosis-independiente y no está alterado por los alimentos.

Distribución: No se dispone de datos de distribución en humanos.
El levetiracetam in 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.

Metabolismo o Biotransformación: Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24 % de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetámido. La formación del metabolito primario, UST 107, no está sujeta por las isoforras del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetámido fue medible en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito uc 107 es farmacológicamente inactivo. Se identificaron también dos metabolitos minoritarios. Uno estaba formado por la hidroxilación del anillo de la piridolona (1,6 % de la dosis) y el otro por la apertura del anillo de la piridolona (0,9 % de la dosis). Otros compuestos no identificados representaban solamente el 0,6 % de la dosis. No se observó interacción enzimática in vivo para levetiracetam o para su metabolito primario. Los estudios in vivo han mostrado que levetiracetam y su metabolito primario no inhiben las isoforras principales del citocromo P450 hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), la glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y la actividad del 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 vivo e in vitro 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 interacte con otras sustancias, o viceversa.

Eliminación: La vida media plasmática en adultos fue de 7,1 horas y no varió con la dosis, con la vía de administración o con la administración repetida. El aclaramiento corporal total medio fue de 0,96 ml/min/kg. La ruta mayoritaria de excreción fue por vía urinaria, alcanzando una media del 95 % de la dosis (aproximadamente un 93 % de la dosis se excreta 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 68 % y el 24 % de la dosis.

El aclaramiento renal del levetiracetam y de UST 107 es de 0,6 y de 4,2 ml/min/kg respectivamente, lo que indica que levetiracetam se excreta por filtración glomerular con subsiguiente reabsorción tubular y que el metabolito primario se excreta también por secreción tubular activa en adición a la filtración glomerular. La eliminación de levetiracetam está correlacionada con el aclaramiento de creatinina.

Poblaciones especiales

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

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

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

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 aclaramiento corporal aparente ajustado al peso fue alrededor de un 30 % más alto que en los adultos epilépticos. Tras la administración de dosis orales repetidas (de 20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (de 4 a 12 años), levetiracetam se absorbe de forma completa. El grado de absorción observado fue de 0,5 a 1,0 hora después de la administración. Se observaron incrementos lineales y proporcionales a la dosis para los picos de concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva. La vida media de eliminación fue aproximadamente de 5 horas. El aclaramiento corporal aparente fue de 1,1 ml/min/kg.

Lactantes y niños (de 1 mes a 4 años): Tras la administración de dosis únicas (20 mg/kg) de solución oral 100 mg/l a niños epilépticos (de 1 mes a 4 años), levetiracetam fue rápidamente absorbido y los picos de concentraciones plasmáticas se observaron aproximadamente 1 hora tras la administración. Los resultados farmacocinéticos indican que la vida media era inferior (5,3 horas) que para adultos (7,2 horas) y el aclaramiento aparente era más rápido (1,5 ml/min/kg) que para adultos (0,96 ml/min/kg). En el análisis farmacocinético poblacional de niños epilépticos de 1 mes a 16 años de edad, el peso corporal estuvo significativamente relacionado con el aclaramiento aparente (aumento en el aclaramiento 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 niños más pequeños y decreció al aumentar la edad hasta hacerse insignificante alrededor de los 4 años de edad.

En otros análisis farmacocinéticos poblacionales de niños epilépticos, el aclaramiento de levetiracetam y el aclaramiento aparente cuando se administró conjuntamente con un medicamento antiepiléptico inductor enzimático.

Datos preclínicos sobre seguridad: Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y toxicidad carcinogénica.

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 citociliar, infiltración de grasa e incremento de las enzimas hepáticas en plasma.

No se observó ningún efecto adverso sobre el rendimiento reproductivo o la fertilidad en ratas macho e hembra a dosis de hasta 1.800 mg/kg/día (6 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a los mg/m²) o la exposición en los padres y en la generación F1.

Se realizaron dos estudios de desarrollo embrionario (EDF) en ratas a 400, 1.200 y 3.600 mg/kg/día. A 3.600 mg/kg/día, sólo en uno de los dos estudios EDF 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 embriotoxicidad (ni muerte) en ninguno de los estudios EDF. El NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) fue 360 mg/kg/día para ratas hembras preñadas (12 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (MRHD) en base a los mg/m²) y 1.200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embrionario en conejos cubriendo dosis de 200, 600, 800, 1.200 y 1.800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1.800 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/m²).

Se realizó un estudio de desarrollo peri- y post-natal en ratas con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1.800 mg/kg/día. El NOAEL fue de 1.800 mg/kg/día en 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/m²). Estudios en ratas y perros neonatos y jóvenes desarrollados que no había efectos adversos en ninguno de los parámetros estándar de desarrollo o maduración a dosis de hasta 1.800 mg/kg/día (1-17 veces la MRHD en base a los mg/m²).

Indicaciones: Levetiracetam está indicado como monoterapia en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia. Levetiracetam está indicado como terapia coadyuvante.

Contraindicación: 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.

Posología: **Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años:** La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día dos veces por semana de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2-3 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día.

Terapia concomitante en adultos (>18 años) y adolescentes (>12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior: La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada 2-3 semanas.

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.

Insuficiencia renal: La dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal. La tabla siguiente indica cómo debe ajustarse la dosificación en pacientes adultos. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del aclaramiento de creatinina (Cl_{cr}) en ml/min, del paciente. El Cl_{cr} 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:

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

Entonces se ajusta el Cl_{cr} para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

$$\text{Cl}_{cr} \text{ (ml/min)} \times \frac{\text{ASC (m}^2\text{)}}{1,73} = \text{Cl}_{cr} \text{ (ml/min)} \times 1,73$$

Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50 kg con insuficiencia renal.

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosificación y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 500 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis		500 a 1.000 mg una vez al día ^a

^a Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
^b Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es < 60 ml/min/1,73 m².

Población pediátrica: La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos. El médico debe prescribir la forma farmacológica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con el peso y la dosis. La formulación en comprimidos no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. Levetiracetam solución oral está indicada para su administración en esta población. 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 250mg. En estos casos se debe utilizar levetiracetam 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. La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

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

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo levitracetam, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes de la fórmula.

Reacciones Adversas: Resumen del perfil de seguridad. El perfil de acontecimientos adversos 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 34.116 pacientes tratados con levitracetam. Estos datos se complementan con el uso de levitracetam en los correspondientes ensayos de extensión abierta, así como con la experiencia postcomercialización. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de seguridad de levitracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad (adultos y pacientes pediátricos) y en todas las indicaciones aprobadas en epilépsia.

Tabla de reacciones adversas: A continuación, se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes, niños y lactantes mayores de 1 mes) y en la experiencia post-comercialización de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. En los ensayos clínicos la frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes (>110); frecuentes (>100 a <110); poco frecuentes (<11.000 a <11.000); raras (<11.000) y muy raras (<11.000).

Clasificación de Frecuencia de reacciones adversas del sistema MEDDRA	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones del sistema linfático	Nasofaringitis			Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Leucopenia	Panцитopenia, neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Depresión, hostilidad, agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo/ irritabilidad		Intento de suicidio, ideación suicida, alteraciones psicóticas, comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, estado confusional, ansiedad, inestabilidad emocional, cambios de humor, agitación	Suicidio completado, trastornos de personalidad, comportamiento anormal
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, latago, temblor	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/maleataxia, parétesis, disfunción de la atención	Coreoatetosis, discinesia, hiperreflexia
Trastornos oculares			Diplopía, visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos		
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, náuseas		Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares			Pruebas anormales de función hepática	Fallo hepático, hepatitis
Trastornos renales y urinarios				Lesión renal aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash	Alopecia, eczema, prurito	
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Debilidad muscular, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia/fatiga		Rabdomiólisis y aumento de creatinina "masa sanguínea"
Lesiones traumáticas, infecciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Lesión	

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

Tras la administración de levitracetam se han notificado raramente casos de encefalopatía. Estas reacciones adversas generalmente ocurren al principio del tratamiento (de varios días a varios meses) y fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas: El riesgo de anorexia es mayor cuando topiramato se administra junto con levitracetam. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levitracetam. En alguno de los casos de pancreatitis se identificó supresión de la médula ósea.

Populación pediátrica: El perfil de seguridad de levitracetam 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 concuerdan con el perfil de seguridad de levitracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Ante la sospecha de aparición de Reacciones Adversas tras la administración del medicamento es obligatoria la notificación a través de la página web del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social: <http://www.msps.gov.py> Click en: "Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos". Esto agilizará la detección de una nueva información sobre la seguridad del medicamento. Para más informaciones: farmacovigilancia.dvms@msps.gov.py

Precauciones y Advertencias: Supresión del tratamiento: De acuerdo con la práctica clínica habitual, si se ha de suprimir la medicación con levitracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en lactantes mayores de 6 meses, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de dosis no deberían exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas; en lactantes menores de 6 meses: las reducciones de dosis no deberían exceder de los 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Insuficiencia renal: La administración de levitracetam 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 levitracetam 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 levitracetam, generalmente al principio del tratamiento. En pacientes que experimenten 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 levitracetam). 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: Levitracetam puede causar síntomas psicóticos y anomalías en el comportamiento, como irritabilidad y agresividad. Los pacientes tratados con levitracetam deben ser controlados por si desarrollan síntomas psiquiátricos que indiquen cambios en la intención y/o personalidad. Si se observan estos comportamientos, se debe considerar la adaptación del tratamiento o la interrupción gradual.

Populación pediátrica: La formulación en comprimidos no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. 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.

La seguridad y eficacia de levitracetam no han sido evaluadas en profundidad en lactantes con epilepsia menores de 1 año. Solo 35 lactantes menores de 1 año con crisis de inicio parcial estuvieron expuestos en los ensayos clínicos, de los cuales solo 13 eran < 6 meses.

Embarazo: No existen datos suficientes sobre la utilización de levitracetam en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en seres humanos. Levitracetam no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea estrictamente necesario.

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar a las concentraciones de levitracetam. Se ha observado la disminución de las concentraciones plasmáticas de levitracetam 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 levitracetam. La retirada de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

Lactancia: Levitracetam 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 levitracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniendo en cuenta la importancia de la lactancia natural.

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.

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

Restricciones de Uso: Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal y hepática, disminución del recuento de células sanguíneas, ideas suicidas, trastornos psiquiátricos.

Interacciones: Medicamentos antiepilépticos: Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levitracetam 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 levitracetam.

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 levitracetam. Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacológicas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levitracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato. Sin embargo, los datos sugieren un incremento del aclaramiento de levitracetam 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 aclaramiento renal del metabolismo primario, pero no el de levitracetam. Con todo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos. Es de esperar que otros fármacos que se excretan por secreción tubular activa puedan reducir también el aclaramiento renal del metabolito. No se ha estudiado el efecto del levitracetam sobre el probenecid y no se conoce el efecto de levitracetam sobre otros fármacos secretados activamente, p. ej. AINES, sulfonamidas y metotrexato.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacológicas: Dosis diarias de 1.000 mg de levitracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilrelatril y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levitracetam 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 levitracetam.

Antídotos: No se dispone de datos sobre la influencia de los antídotos sobre la absorción del levitracetam.

Alimentos y alcohol: El grado de absorción del levitracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente. No se dispone de datos sobre la interacción del levitracetam con alcohol.

Sobredosis: Síntomas: Se ha observado somnolencia, agitación, agresión, nivel de conciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levitracetam.

Tratamiento de la sobredosis: 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 levitracetam. El tratamiento de la sobredosisificación seria sintomático y puede incluir hemodíalisis. La eficacia de la eliminación por diálisis es del 60 % para el levitracetam y del 74 % para el metabolito primario.

En caso de sobredosis recurrir al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito en Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós. Tel: (595-21) 220 418, Asunción, Paraguay.

Presentación: Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Almacenar a temperatura ambiente (inferior a 30°C). Mantener fuera del alcance de los niños.



Elaborado por Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A. - División Neuromédica.
Atilio Galfre N° 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay.
 Tel.: (595-21) 521 390 - Industria Paraguaya.
 laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py
 D.T.: Q. F. Rosario Paredes - Reg. N° 4.584.
 Autorizado en Paraguay por la DINAVISIA.

