

# Equilea

## Levetiracetam 500 /1000 mg

### Comprimidos recubiertos



INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### Contenido del prospecto

1. ¿Qué es Equilea y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Equilea?
3. ¿Cómo tomar Equilea?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Equilea?
5. Conservación de Equilea.
6. Contenido del envase e información adicional.

#### 1. ¿Qué es Equilea y para qué se utiliza?

Equilea es un medicamento anticonvulsivante / antiépiléptico (es un medicamento utilizado para el tratamiento de crisis epilépticas).

Equilea se utiliza en las siguientes situaciones:

- como monoterapia (solo, sin necesidad de administrarlo con otros medicamentos antiépilépticos) en adultos y adolescentes de 16 años o mayores con epilepsia recientemente diagnosticada para el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria.
- en combinación con otros medicamentos antiépilépticos para el tratamiento de:

- las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes a partir de los 12 años con epilepsia mioclónica juvenil.

- las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes y niños mayores de 4 años con epilepsia.

- las crisis tónico clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes a partir de 12 años con epilepsia idiopática generalizada.

#### 2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Equilea?

**No tome Equilea:** si es alérgico a Levetiracetam, a los derivados de la pirrolidona o a cualquier componente de este medicamento.

Si tiene dudas, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

**Advertencias y precauciones:** consulte a su médico antes de iniciar el tratamiento con Equilea si: - Tiene problemas en el riñón. Si es conveniente, su médico decidirá hacer un ajuste de la dosis que usted debe tomar. En ese caso debe seguir las instrucciones que su médico le indique. - Observa una disminución en el crecimiento de su hijo o si observa un desarrollo puberal inesperado, contacte a su médico. - Nota un aumento de la severidad de las crisis (por ejemplo, si nota un aumento en la frecuencia de las crisis), contacte a su médico. - Un reducido número de personas en tratamiento con antiépilépticos tales como Equilea han tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Si presenta cualquier síntoma de depresión y/o pensamientos suicidas, contacte a su médico. - La formulación de comprimidos recubiertos no está adaptada para la administración en lactantes y niños menores de 6 años.

**Niños y adolescentes:** el tratamiento con Equilea como monoterapia (solo, sin necesidad de administrarlo con otros medicamentos antiépilépticos) no se encuentra indicado en niños ni adolescentes menores de 16 años.

**Uso de Equilea y otros medicamentos:** informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidos los medicamentos recetados, los de venta libre, vitaminas o suplementos a base de hierbas.

**Uso de Equilea con alimentos, bebidas y alcohol:** Equilea puede administrarse con o sin alimentos. Como medida de seguridad no tome Equilea con alcohol.

**Embarazo:** si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Equilea no debe ser utilizado durante el embarazo, a menos que sea estrictamente necesario. En estudios en animales Levetiracetam produjo efectos no deseados en la reproducción, a dosis mayores de las requeridas en humanos para el tratamiento de las crisis. Por lo tanto, no se puede excluir el riesgo de defectos en el desarrollo fetal.

**Lactancia:** no se recomienda amamantar durante el tratamiento con Equilea.

**Conducción y uso de máquinas:** debido a que Equilea puede producir somnolencia, sobre todo al inicio del tratamiento o durante el aumento de la dosis, se recomienda no conducir ni utilizar herramientas o máquinas hasta comprobar que su capacidad para realizar estas actividades no se encuentre afectada.

#### 3. ¿Cómo tomar Equilea?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Equilea se debe tomar dos veces al día, por la mañana y por la noche, aproximadamente a la misma hora cada día. Debe tomar el número de comprimidos indicados por el médico en cada toma. **Monoterapia (solo, sin necesidad de administrarlo con otros medicamentos antiépilépticos):** Adultos y adolescentes mayores de 16 años: Dosis general: entre 1.000 y 3.000 mg al día, repartidos en dos tomas diarias. Al inicio del tratamiento su médico le indicará una dosis menor durante dos semanas, antes de indicarle la dosis general más baja.

**Terapia combinada con otros medicamentos antiépilépticos:** adultos y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior: Dosis general: entre 1.000 mg y 3.000 mg al día, repartidos en dos tomas diarias.

**Forma de administración:** los comprimidos deben ser tragados enteros con suficiente cantidad de líquido, por ejemplo con un vaso de agua.

**Duración del tratamiento:** Equilea se utiliza como un tratamiento crónico. Debe continuar el tratamiento con Equilea durante el tiempo que le indique su médico. No debe dejar el tratamiento sin la indicación de su médico ya que las crisis pueden aumentar si discontinúa la toma del medicamento. Si su médico decide suspender el tratamiento le dará las indicaciones necesarias para la suspensión gradual del tratamiento.

**Si olvidó tomar Equilea:** si olvida una o más dosis, contacte con su médico. No tome una dosis doble para compensar las olvidadas.

**Si interrumpe el tratamiento con Equilea:** como ocurre con cualquier otro medicamento antiépiléptico, la finalización del tratamiento con Equilea debe realizarse de forma gradual para evitar un aumento en las crisis. Si tiene cualquier otra duda con respecto al uso de este medicamento consulte con su médico o farmacéutico.

#### 4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Equilea?

Al igual que todos los medicamentos, Equilea puede producir efectos adversos, aunque no todos las personas los sufran. Contacte a su médico inmediatamente, o vaya al servicio de urgencias de su hospital más

cercano si experimenta: - Debilidad, mareo o dificultad para respirar, ya que éstos pueden ser signos de una reacción alérgica (anafiláctica) grave. - Hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (edema de Quincke). - Síntomas de gripe y erupción en la cara seguida de una erupción prolongada con temperatura elevada, niveles de enzimas hepáticas elevados en exámenes sanguíneos y un aumento en un tipo de células blancas sanguíneas (eosinofilia) y nódulos linfáticos agrandados (reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)). - Síntomas como poca cantidad de orina, cansancio, náuseas, vómitos, confusión e hinchazón de piernas, brazos o pies, ya que puede ser un signo de disminución repentina de la función renal. - Erupción cutánea que puede formar ampollas y puede aparecer como pequeñas dianas (puntos centrales oscuros rodeados por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde) (eritema multiforme). - Erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson). - Una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (necrólisis epidérmica tóxica). - Signos de cambios mentales graves o si alguien a su alrededor nota signos de confusión, somnolencia (adormecimiento), amnesia (pérdida de memoria), deterioro de la memoria (olvidos), comportamiento anormal u otros signos neurológicos incluyendo movimientos involuntarios o incontrolados. Estos pueden ser síntomas de encefalopatía. Efectos adversos como sensación de sueño, sensación de debilidad y mareos pueden ser más frecuentes sobre todo al inicio del tratamiento o durante el aumento de dosis. Estos eventos generalmente disminuyen con el tiempo.

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) - Nasofaringitis - Somnolencia (sensación de sueño), dolor de cabeza.

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) - Anorexia (pérdida de apetito). - Depresión, hostilidad o agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo o irritabilidad. - Convulsiones, trastorno del equilibrio, mareos (sensación de inestabilidad), letargo (falta de energía y entusiasmo), temblor (temblor involuntario). - Vértigo (sensación de rotación). - Tos. - Dolor abdominal, diarrea, dispepsia (digestión pesada, ardor y acidez), vómitos, náuseas. - Erupción en la piel. - Astenia/fatiga (sensación de debilidad).

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) - Disminución del número de plaquetas, disminución de los glóbulos blancos. - Pérdida de peso, aumento de peso. - Intento de suicidio y pensamientos suicidas, alteraciones mentales, comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, confusión, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación. - Amnesia (pérdida de memoria), deterioro de la memoria (falta de memoria), coordinación anormal/ataxia (coordinación de los movimientos alterada), parestesia (hormigueo), alteraciones de la atención (pérdida de concentración). - Diplopia (visión doble), visión borrosa. - Valores elevados/anormales en las pruebas sobre la funcionalidad del hígado. - Pérdida de cabello, eczema, picor. - Debilidad muscular, mialgia (dolor muscular). - Lesión.

**Efectos adversos raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) - Infección. - Disminución de todos los tipos de células sanguíneas. - Reacciones alérgicas graves (DRESS, reacción anafiláctica (reacción alérgica importante y grave), edema de Quincke (hinchazón de cara, labios, lengua y garganta)) - Disminución de la concentración de sodio en sangre. - Suicidio, trastornos de la personalidad (problemas de comportamiento), pensamiento anormal (pensamiento lento, dificultad para concentrarse). - Espasmos musculares incontrolables que afectan a la cabeza, al torso y a las extremidades, dificultad para controlar los movimientos, hiperinesia (hiperactividad). - Pancreatitis (inflamación del páncreas). - Insuficiencia hepática, hepatitis (inflamación del hígado). - Disminución repentina de la función renal. - Erupción cutánea, que puede dar lugar a ampollas que pueden aparecer como pequeñas dianas (puntos centrales oscuros rodeados por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde) (eritema multiforme), una erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson) y una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (necrólisis epidérmica tóxica). - Rabdomiólisis (rotura del tejido muscular) y aumento de creatinofosfoquinasa sanguínea asociado. La prevalencia

es significativamente mayor en pacientes japoneses en comparación con pacientes no japoneses. - Dificultad para caminar.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Puede contactarse con el centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix, comunicándose al **0800-333-3532**. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **Si toma más Equilea del que debe**

Si ha tomado más cantidad de Equilea, o si otra persona ha tomado su medicamento, **consulte a su médico inmediatamente**. Puede necesitar atención médica.

Ante una sobredosis de Equilea los efectos adversos posibles son somnolencia, agitación, agresividad, disminución del grado de alerta, inhibición de la respiración y coma. Ante la eventualidad de una sobredosis, contacte a su médico o concurra al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología: - Hospital de Pediatría "Dr. R. Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247. - Hospital "Dr. A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777. - Centro Nacional de Intoxicaciones Tel.: 0800-333-0160. Si es posible, acuda al centro de salud con la caja de Equilea. Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532.

#### **5. Conservación de Equilea**

Conservar a temperatura ambiente desde 15°C hasta 30°C, en su envase original. No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento se encuentra en el empaque exterior y en cada blíster. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica. No utilice este medicamento si observa algún deterioro o indicios de manipulación del envase del medicamento.

#### **6. Contenido del envase e información adicional**

##### **Composición de Equilea**

El principio activo es Levetiracetam. Cada comprimido recubierto de Equilea 500 mg contiene: Levetiracetam 500 mg. Exc.: almidón de maíz, povidona, talco, anhídrido silícico coloidal, estearato de magnesio, Opadry amarillo. Cada comprimido recubierto de Equilea 1000 mg contiene: Levetiracetam 1000 mg. Exc.: almidón de maíz, povidona, talco, anhídrido silícico coloidal, estearato de magnesio, Opadry blanco.

**Este medicamento es Libre de Gluten.**

##### **Presentaciones**

**Equilea 500 mg:** envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

**Equilea 1000 mg:** Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234".

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.852. Director Técnico: Alfredo Boccardo - Farmacéutico. Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica: **0800-333-3532** [www.elea.com](http://www.elea.com)

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: Agosto / 2020  
506260-00 1-pm-ep



# Equilea

## Levetiracetam 500 /1000 mg

### Comprimidos recubiertos



INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta

#### FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de *Equilea*® 500 mg contiene: Levetiracetam 500 mg. Excipientes: almidón de maíz, povidona, talco, anhídrido silícico coloidal, estearato de magnesio, Opadry amarillo\*.

\*Composición: hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol, óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido recubierto de *Equilea*® 1000 mg contiene: Levetiracetam 1000 mg. Excipientes: almidón de maíz, povidona, talco, anhídrido silícico coloidal, estearato de magnesio, Opadry blanco\*.

\*Composición: hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 8000, dióxido de titanio, talco.

**Este medicamento es Libre de Gluten.**

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticonvulsivante.

Código ATC: N03AX14.

#### INDICACIONES

*Equilea*® está indicado:

Como **monoterapia**:

- En pacientes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria.

Como **terapia concomitante** en las siguientes situaciones:

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

#### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

El principio activo es un derivado de la pirrolidona, químicamente no relacionado con otros antiepilépticos.

#### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de Levetiracetam por el que ejerce su acción antiepiléptica es desconocido. De acuerdo a los estudios *in vitro* e *in vivo* disponibles en la actualidad se sugiere que no altera las características básicas de la célula y la neurotransmisión normal.

Estudios *in vivo* demostraron que Levetiracetam produce inhibición parcial de las corrientes de  $Ca^{2+}$  tipo N y reduce la liberación de  $Ca^{2+}$  de la reserva neuronal, por lo cual los niveles intraneuronales de  $Ca^{2+}$  se ven afectados. También se observó que Levetiracetam invierte parcialmente la reducción de las corrientes GABA y glicina dependientes inducidas por zinc y  $\beta$  carbolinas.

Estudios *in vitro* demostraron que Levetiracetam se une a la proteína 2A de las vesículas sinápticas en el tejido cerebral de ratón. Esta proteína interviene en la fusión de las vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Este hallazgo de unión del Levetiracetam con la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir al mecanismo de acción.

#### Farmacodinamia

Levetiracetam induce una protección de las crisis en un amplio rango de

modelos animales de epilepsia parcial y generalizada primaria sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo.

El amplio espectro del perfil farmacológico del Levetiracetam en el humano ha sido confirmado por la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal).

#### 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 aclaramiento después de la administración repetida. No hay evidencia de variabilidad relevante de género, raza o debido al ritmo circadiano. El perfil farmacocinético en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable.

Debido a que su absorción es completa y lineal, y con poca variabilidad intra e interindividual se pueden predecir los niveles plasmáticos, expresados como mg/kg de peso corporal, tras la administración oral de Levetiracetam. Por consiguiente, no es necesario el monitoreo de 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).

**Absorción:** tras la administración oral Levetiracetam se absorbe rápidamente. La biodisponibilidad absoluta es cercana al 100%.

El pico de nivel plasmático ( $C_{max}$ ) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días con la pauta de administración de dos veces al día.

Los valores normales del pico plasmático ( $C_{max}$ ) después de una dosis simple de 1.000 mg y de una dosis repetida de 1.000 mg dos veces al día son de 31 y 43  $\mu$ g/ml respectivamente.

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

**Distribución:** en humanos no se dispone de datos de distribución en los tejidos. Levetiracetam ni su metabolito primario se unen significativamente a 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 y biotransformación:** en humanos Levetiracetam no se metaboliza extensamente. La principal vía de metabolización es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. El metabolito primario ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

*In vivo* no hay evidencia de interconversión enantiomérica para Levetiracetam ni para su metabolito primario.

Estudios *in vitro* demostraron que Levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las isofomas 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*. Es poco probable que Levetiracetam reaccione con otras sustancias o viceversa.

**Eliminación:** la vida media plasmática en adultos fue de 7±1 horas y no se encuentra afectada por la dosis, ni por la vía de administración o por

la administración repetida. El aclaramiento corporal total medio fue de 0,96 ml/min/kg.

Levetiracetam se excreta mayoritariamente por vía urinaria, alcanzando una media del 95% de la dosis (aproximadamente el 93% de la dosis se excretaba dentro de las primeras 48 horas). La excreción por vía fecal representa solamente el 0,3% de la dosis.

La excreción urinaria acumulada de Levetiracetam y de su metabolito primario fue, respectivamente, del 66% y 24% de la dosis durante las primeras 48 horas.

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

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos deben ser administrados en forma oral, con suficiente cantidad de líquido. Pueden administrarse con o sin alimentos.

La pauta posológica diaria se divide en dos tomas iguales repartidas en dos veces al día.

### Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

La dosis puede iniciarse en función a la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día; esta dosis debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento.

La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada dos semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día.

### Terapia concomitante en adultos ( $\geq 18$ 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 administrar desde el primer día de tratamiento. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

### Suspensión del tratamiento

Si el tratamiento con Levetiracetam se debe suspender se recomienda realizarlo de forma gradual (por ejemplo, para pacientes adultos o adolescentes que pesen más de 50 kg se sugiere reducciones de 500 mg dos veces al día cada 2 a 4 semanas).

### Poblaciones Especiales

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

Se recomienda ajustar la dosis en función del compromiso renal del paciente.

#### Insuficiencia renal

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

En la siguiente tabla de dosificación se indica cómo se debe ajustar la dosis en pacientes adultos y adolescentes con un peso de 50 kg o más según la insuficiencia renal que presenten. Para utilizar esta tabla de dosificación es necesario contar con una estimación del aclaramiento de creatinina (Clcr), en ml/min del paciente.

El Clcr en ml/min para pacientes adultos y adolescentes con un peso de 50 kg o más se puede estimar, a partir de la creatinina sérica en mg/dl de la siguiente manera:

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

Luego se ajusta el Clcr para el área de la superficie corporal (ASC) que 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 dosis en pacientes adultos y adolescentes con un peso de 50 kg o más con insuficiencia renal:

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia de administración
Normal	> 80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis (1)	-	500 a 1.000 mg una vez al día (2)

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

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

### Niños con insuficiencia renal

La dosis debe ser ajustada en base a la función renal debido a que el aclaramiento de Levetiracetam se encuentra relacionado con la función renal. El Clcr en ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para adolescentes y niños que pesen menos de 50 kg se puede estimar, a partir de la creatinina sérica en mg/dl de la siguiente manera:

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

ks=0,55 en niños menores de 13 años y en adolescentes femeninas; ks=0,7 en adolescentes varones.

### Insuficiencia hepática

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

### Población pediátrica

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

La formulación en comprimidos no es la más adecuada para la administración de Levetiracetam en lactantes y niños menores de 6 años. Por otro lado, la concentración en miligramos de los comprimidos no son las apropiadas para el tratamiento de inicio en niños que pesen menos de 25 kg, para los pacientes con dificultades deglutatorias y para la administración de dosis menores de 250 mg.

El tratamiento como monoterapia para niños y adolescentes menores de 16 años no ha sido estudiado no contándose con información respecto a su seguridad y eficacia.

Para el tratamiento concomitante en niños y adolescentes con peso menor de 50 kg se debe utilizar la menor dosis que sea eficaz. La dosis de inicio para un niño de 25 kg de peso debe ser de 250 mg dos veces al día con una dosis máxima de 750 mg dos veces al día.

La dosis en niños que pesan más de 50 kg es la misma que en los adultos.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Levetiracetam, a otros derivados de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes incluidos en la formulación.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### Insuficiencia renal

En casos de insuficiencia renal puede requerirse ajuste de dosis de Levetiracetam, tema detallado en posología. En pacientes con insuficiencia hepática severa, se recomienda evaluar la función renal antes de seleccionar la dosificación.

### **Insuficiencia renal aguda**

El uso de Levetiracetam se ha asociado muy raramente a insuficiencia renal aguda, comenzando a los pocos días de iniciado el tratamiento o luego de unos meses.

### **Recuento de células sanguíneas**

Se ha reportado con frecuencia rara, generalmente al comienzo del tratamiento con Levetiracetam, descenso en el recuento de células sanguíneas como neutropenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia. Por ello se recomienda realizar hemogramas en pacientes que refieran debilidad importante, pirexia, infecciones recurrentes o trastornos de la coagulación.

### **Suicidio**

En pacientes tratados con antiepilépticos, incluyendo Levetiracetam, se han reportado suicidios, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida. Un metanálisis realizado sobre estudios controlados con placebo durante el uso de diversos antiepilépticos, mostró un incremento leve del riesgo de ideas y comportamientos suicidas comparado con el tratamiento placebo. No se conoce cual podría ser el mecanismo de este riesgo.

Por ello, los pacientes deberían ser controlados para detectar síntomas o signos de depresión y/o ideación o comportamiento suicida. Los pacientes y su entorno asistencial deberían pedir asesoramiento médico en caso de que aparecieran signos de depresión y/o ideación o comportamiento suicida.

### **Población pediátrica**

La formulación en comprimidos no es apta para su uso en niños menores de 6 años de edad. Si bien no se ha visto que el tratamiento con Levetiracetam afecte el crecimiento y la pubertad, aún no se sabe si puede afectar el aprendizaje, la inteligencia, el crecimiento, función endocrina, pubertad y capacidad de reproducción.

### **Interacciones medicamentosas**

#### **Antiepilépticos**

Estudios de interacción previos a la comercialización de Levetiracetam no encontraron que Levetiracetam provoque cambios en los niveles plasmáticos de otros antiepilépticos como fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona y éstos tampoco modificaron los niveles plasmáticos de Levetiracetam.

#### **Probenecid**

Se ha observado que probenecid, bloqueante de la secreción de los túbulos renales, inhibe la eliminación renal del metabolito primario de Levetiracetam que igualmente se mantiene bajo, sin afectar los niveles plasmáticos de Levetiracetam.

#### **Metotrexate**

La administración conjunta de metotrexate y Levetiracetam disminuye el aclaramiento de metotrexate, llevando a incrementos de su concentración plasmática o a la prolongación de los mismos, con la potencialidad de producir efectos tóxicos. Por ello deben controlarse los niveles plasmáticos de metotrexate y de Levetiracetam cuando se administran ambas drogas en forma concomitante.

#### **Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacológicas**

La administración concomitante de Levetiracetam 1000 mg por día no afectó la farmacocinética de los anticonceptivos orales etinilestradiol y levonorgestrel. Tampoco afectó parámetros endocrinos como progesterona y hormona luteinizante. La administración de 2.000 mg diarios de Levetiracetam no afectó la farmacocinética de digoxina y warfarina, sin modificar los tiempos de protrombina. Asimismo, la coadministración de digoxina, anticonceptivos orales y warfarina, no afectan los niveles plasmáticos de Levetiracetam.

#### **Laxantes**

Se ha reportado ocasionalmente pérdida de eficacia de Levetiracetam cuando se administró oralmente en forma concomitante con macrogol (laxante osmótico). Por ello, macrogol no debería ser administrado menos de 1 hora antes o menos de 1 hora después de la administración de Levetiracetam.

#### **Alcohol y alimentos**

La velocidad de absorción de Levetiracetam fue reducida ligeramente con la comida, pero no se alteró la absorción total. No se tienen datos sobre interacción con alcohol.

### **Embarazo y lactancia**

En mujeres con potencialidad de maternidad, es conveniente realizar asesoramiento por un médico especializado, ya que el tratamiento con Levetiracetam debería ser evaluado cuando una mujer bajo tratamiento planea quedar embarazada. En estos casos debería evitarse la discontinuación brusca, dado que podrían ocurrir convulsiones con consecuencias para la madre y el embrión o feto. Debería preferirse el tratamiento con monoterapia, dado que el riesgo de malformaciones congénitas es mayor con tratamientos antiepilépticos múltiples.

### **Embarazo**

Hay datos de postcomercialización refiriendo casos de monoterapia en embarazadas, inclusive tratadas durante el primer trimestre, que no sugieren un incremento de riesgo de malformaciones. Tampoco se ha observado, en aproximadamente 100 casos reportados, riesgo en el neurodesarrollo fetal. Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad reproductiva que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos a menos que sea estrictamente necesario.

Cómo con el resto de los antiepilépticos los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar las concentraciones de Levetiracetam. Se ha observado la disminución de las concentraciones plasmáticas durante el embarazo. Durante el tercer trimestre puede haber un descenso de hasta el 60% de las concentraciones plasmáticas, por lo que es necesario un seguimiento clínico de la paciente.

El tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos está asociado a un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia; por lo tanto debe considerarse la monoterapia. Estudios han mostrado toxicidad reproductiva en animales.

### **Lactancia**

Dado que Levetiracetam se excreta con la leche materna, no se recomienda que la madre tratada amamante. Por otro lado, dada la importancia del amantamiento, deberá evaluarse el balance beneficio/riesgo del tratamiento.

### **Fertilidad**

En estudios en animales no se observó que Levetiracetam impacte en la fertilidad animal. No se conoce si puede afectar la fertilidad en humanos.

### **Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad**

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

**De acuerdo a estudios no clínicos:** los resultados de estudios no clínicos convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial cancerígeno no muestran riesgos especiales para los humanos. Los efectos adversos en ratas y en menor grado en ratones a niveles de exposición similares a los 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 embrionofetal en ratas a dosis de 400, 1.200 y 3.600 mg/kg/día. A 3.600 mg/kg/día sólo en uno resultó una ligera disminución en el peso fetal asociada con un aumento mínimo de variaciones en el esqueleto/anomalías menores. No hubo efecto sobre la embriomortalidad y no aumentó la incidencia de malformaciones.

El NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) fue 3.600 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 1.200 mg/kg/día para los fetos. En conejos se realizaron cuatro estudios de desarrollo embrionofetal 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/m<sup>2</sup>).

En un estudio de desarrollo peri y postnatal en ratas con dosis de Levetiracetam de 70, 350 y 1.800 mg/kg/día. El NOAEL fue ≥ 1.800 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 1.800 mg/kg/día (6-17 veces la MRHD en base a los mg/m<sup>2</sup>).

#### **Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y maquinarias**

Levetiracetam tiene moderada o leve influencia en la habilidad para conducir y usar maquinarias, aunque algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas en sistema nervioso central por lo que se recomienda precaución, especialmente al comenzar el tratamiento. Por ello se recomienda a los pacientes no comenzar este tipo de actividades hasta que se haya establecido que el tratamiento no les afecta para realizarlas.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

##### **Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas más comunes fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareos. El perfil de seguridad fue similar para los grupos de edades y para los distintos tipos de epilepsia cuya indicación esta aprobada. Las reacciones adversas informadas en estudios clínicos y en reportes durante la comercialización se informan a continuación, clasificadas según denominación por clase de órgano y sistema y por frecuencia. La clasificación de frecuencia es muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy raro ( $< 1/10000$ ) y enumerados en orden de seriedad decreciente.

##### **Infecciones e Intestaciones**

Muy común: nasofaringitis.

Raras: infección.

##### **Alteraciones de sangre y ganglios linfáticos**

Poco común: trombocitopenia, leucopenia.

Raras: pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis.

##### **Alteraciones del sistema inmunológico**

Raras: reacción a la droga con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis).

##### **Alteraciones de la nutrición y del metabolismo**

Común: anorexia.

Poco común: aumento de peso, descenso de peso.

Raras: hiponatremia.

##### **Alteraciones psiquiátricas**

Común: depresión, hostilidad, agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo, irritabilidad.

Poco común: intento de suicidio, ideación suicidas, psicosis, comportamiento anormal, alucinaciones, ira, estado confusional, ataque de pánico, labilidad emocional, mareos, agitación.

Raras: suicidio, trastorno de la personalidad, pensamientos anormales, delirio.

##### **Alteraciones del sistema nervioso**

Muy común: somnolencia, cefalea.

Común: convulsión, pérdida de equilibrio, mareos, letargia, temblor.

Poco común: amnesia, pérdida de memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteraciones de la atención.

Raras: coreoideftosis, disquinesia, hiperquinesia, trastornos de la marcha, encefalopatía.

##### **Alteraciones oculares**

Poco común: diplopía, visión borrosa.

##### **Alteraciones del oído y del laberinto**

Común: vértigo.

##### **Alteraciones del mediastino, torácicas y respiratorias**

Común: tos.

##### **Alteraciones gastrointestinales:**

Común: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas.

Raras: pancreatitis.

##### **Alteraciones hepatobiliares**

Poco comunes: test de función hepática anormal.

Raras: insuficiencia hepática, hepatitis.

##### **Alteraciones renales y urinarias**

Raras: lesión renal aguda.

##### **Alteraciones cutáneas y del tejido subcutáneo**

Común: rash.

Poco común: alopecia, eczema, prurito.

Raras: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.

##### **Alteraciones del tejido conectivo y musculoquelético**

Poco común: debilidad muscular, mialgia.

Raras: rabdomiólisis, aumento de la creatinofosfoquinasa (la prevalencia es más alta en pacientes japoneses).

#### **Alteraciones generales y condiciones del lugar de administración**

Común: aslencia, fatiga.

#### **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**

Poco común: lesiones.

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

El riesgo de anorexia es mayor cuando Levletiracetam es administrado con topiramato.

En varios casos de alopecia se observó recuperación después de suspender Levletiracetam.

Algunos casos de pancitopenia correspondieron con depresión de médula ósea. Los casos de encefalopatía generalmente ocurrieron al comienzo del tratamiento, desde algunos días hasta meses, y fueron reversibles al discontinuar el tratamiento.

Es importante notificar sospechas de efectos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea, enviando un correo electrónico a [farmacovigilancia@elea.com](mailto:farmacovigilancia@elea.com) o telefónicamente al **0800-333-3532**.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

En casos de sobredosis con Levletiracetam se ha reportado somnolencia, agitación, agresividad, depresión del nivel de conciencia, depresión respiratoria y coma.

En caso de sobredosis aguda debe realizarse lavaje gástrico o inducir el vómito. No hay antídoto específico para Levletiracetam. El tratamiento debe ser sintomático y puede incluir hemodilísis. La eficiencia de extracción de la diálisis es del 60% para Levletiracetam y del 70% de su metabolito primario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría "Dr. Ricardo GUTIÉRREZ" Tel.: (011) 4962-6666/2247

Hospital "Dr. A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777

Centro Nacional de Intoxicaciones Tel.: 0800-333-0160

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea: 0800-333-3532.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente desde 15°C hasta 30°C, en su envase original.

#### **INFORMACIÓN ADICIONAL**

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

#### **PRESENTACIONES**

**Equilea® 500 mg:** envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

**Equilea® 1000 mg:** envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

\*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al Centro de Atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234\*.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.852 Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica. Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica **0800-333-3532** | [www.elea.com](http://www.elea.com).



# ELEA