

# LEVETIRACETAM



El levetiracetam es un antiepiléptico que está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 16 años de edad con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

El levetiracetam también está indicado como tratamiento adyuvante en: a) el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños desde 1 mes de edad con epilepsia; b) en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil y c) en el tratamiento de convulsiones tónico clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Si bien el mecanismo de acción del levetiracetam no está totalmente dilucidado, se ha sugerido que este fármaco se une selectivamente a las membranas celulares del cerebro de manera reversible y estereoselectiva. Además tiene un índice terapéutico muy amplio con un gran margen entre las dosis requeridas para controlar las crisis epileptógenas y las que producen toxicidad.

Este medicamento se presenta en forma de solución oral, comprimidos, comprimidos recubiertos, comprimidos recubiertos ranurados, comprimidos recubiertos de liberación prolongada, comprimidos recubiertos de liberación extendida e inyectables.

## Dosis y Administración:

### Monoterapia para adultos y adolescentes mayores de 16 años:

La dosis inicial recomendada es de: 500 mg dos veces al día la cual puede aumentarse a una dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día después de dos semanas. Luego se puede incrementar la dosis en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada dos semanas. La dosis máxima es de 1500 mg dos veces al día.

### Monoterapia para niños y adolescentes hasta 15 años de edad:

Se recomienda una dosis inicial de 20 mg/Kg/día (10 mg/Kg cada 12 horas). La dosis puede incrementarse cada 2 semanas a razón de 20 mg/Kg/día, hasta alcanzar la dosis máxima permitida de 60 mg/Kg/día (30 mg/Kg cada 12 horas).

### Tratamiento concomitante para adultos (≥18 años) y adolescentes (12 a 17 años) con un peso de 50 kg o más:

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis puede iniciarse en el primer día de tratamiento. De acuerdo a la respuesta clínica y a la tolerancia, la dosis diaria puede aumentarse hasta 1.500 mg dos veces al día. Los cambios de dosis pueden hacerse con incrementos de 500 mg dos veces al día o disminuciones cada dos a cuatro semanas.

**Poblaciones especiales: Ancianos (65 años y mayores):** Se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes ancianos con función renal comprometida.

**Insuficiencia renal:** La dosis diaria debe individualizarse según la función renal. Para los pacientes adultos, referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis como se indica. Para utilizar esta tabla de dosificación, es necesaria una estimación del clearance de creatinina del paciente (CLCr), en ml/min. El CLCr en ml/min puede estimarse a partir de la creatinina sérica (mg/dl), para adultos y adolescentes con un peso de 50 kg o más, con la siguiente fórmula:

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

A continuación, se ajusta el CLCr para el área de 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 dosificación para pacientes adultos y adolescentes de más de 50 kg con función renal alterada:

Grupo	Clearance de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia
Normal	>80	500 a 1500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Severa	<30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal en estadio final sometidos a diálisis (1)	-	500 a 1000 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.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam se debe ajustar en base a la función renal, ya que el clearance del levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación 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 determinación de la creatinina sérica (mg/dl) utilizando, para adolescentes y niños la fórmula siguiente (fórmula de Schwartz):

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

ks = 0,45 en recién nacidos de término hasta 1 año de edad

ks = 0,55 en niños de menos de 13 años y en adolescentes mujeres

ks = 0,7 en adolescentes varones

Ajuste de la dosis para pacientes niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg con función renal alterada:

Grupo	Clearance de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia	
		Lactantes de 1 a menos de 6 meses	Lactantes de 6 a 23 meses, niños y adolescentes con peso menor a 50 kg
Normal	>80	7 a 21 mg/kg (0,07 a 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 (0,07 a 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 (0,035 a 0,105 ml/kg) dos veces al día	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,10 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 en estadio final sometidos a diálisis	-	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) una vez al día (1) (3)	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día (2) (4)

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

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

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

(4) 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 la insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50% de la dosis diaria de mantenimiento cuando el clearance de creatinina es < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Población pediátrica:

El pediatra debe prescribir la forma farmacéutica más adecuada, la presentación y la potencia en función del peso y la dosis.

**Monoterapia:** La seguridad y eficacia del levetiracetam en niños y adolescentes menores de 16 años como tratamiento de monoterapia no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Terapia concomitante en lactantes con edades comprendidas entre 6 y 23 meses, niños (2 a 11 años) y adolescentes (12 a 17 años) con peso menor de 50 kg:

La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg dos veces al día. De acuerdo a la respuesta clínica y a la tolerancia, la dosis puede aumentarse hasta 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. Debe utilizarse la dosis efectiva más baja. La dosis en niños de 50 kg o más es la misma que en adultos.

### Recomendaciones de dosis para niños 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
Desde 50 kg (2)	500 mg dos veces al día	1500 mg dos veces al día

(1) Niños de 20 kg o menos deberían preferiblemente iniciar el tratamiento con solución oral de Levetiracetam 100 mg/ml.

(2) La dosis en niños y adolescentes de 50 kg o más es la misma que en adultos.

#### Terapia concomitante para lactantes entre 1 mes a menos de 6 meses de edad:

La solución oral es la formulación para uso en niños menores de 6 meses. La dosis terapéutica inicial es de 7 mg/kg dos veces al día. En función de la respuesta clínica y de la tolerancia, la dosis puede aumentarse hasta 21 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deben exceder de aumentos o disminuciones de 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Debe utilizarse la dosis efectiva más baja.

Se debe tener en cuenta que la solución oral contiene metilparabeno y propilparabeno que pueden causar reacciones alérgicas.

#### Recomendaciones de dosis para lactantes menores de 6 meses (ver tabla derecha):

Se debe tener en cuenta que los comprimidos recubiertos deben administrarse por vía oral, e ingerirse con una cantidad suficiente de líquido, con o sin alimentos.

La dosis diaria debe administrarse en dos dosis equitativamente divididas.

Peso	Dosis inicial: 7 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima: 30 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

## Reacciones adversas:

Los efectos adversos observados con levetiracetam pueden ser:

Organismo en general: astenia, dolor de cabeza, infección, dolor, lesión accidental.

Sistema digestivo: anorexia.

Sistema nervioso: amnesia, ansiedad, ataxia, depresión, mareos, vértigo, inestabilidad emocional, hostilidad, nerviosismo, parestesia, somnolencia.

Sistema respiratorio: tos, faringitis, rinitis, sinusitis.

Sistema ocular: diplopía.

Además, se debe tener en cuenta que los eventos adversos que más frecuentemente se presentan durante la reducción de la dosis de levetiracetam o de la suspensión del tratamiento con este fármaco son: astenia, convulsiones, mareos, rash cutáneo, somnolencia, hostilidad, depresión, diplopía, insomnio, irritabilidad, nerviosismo.

Los efectos adversos reportados desde que se inició la comercialización del levetiracetam son: trastornos de la función hepática, hepatitis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia, pancreatitis y pérdida de peso.

La aparición de alopecia se revierte con la suspensión del tratamiento con levetiracetam.

Hay reportes aislados de comportamiento suicida.

## Precauciones y advertencias:

Se advierte que el levetiracetam, como todas las drogas antiepilépticas debe retirarse gradualmente para minimizar un aumento de la frecuencia de las crisis convulsivas potenciales. En caso de tener que suspender el levetiracetam, se recomienda retirarlo de forma gradual, por ejemplo, en adultos y adolescentes que pesan más de 50 kg: descensos de 500 mg dos veces al día en descensos cada dos a cuatro semanas. En los niños y adolescentes con peso menor a 50 kg, la disminución de la dosis no debe superar los 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas.

Se debe tener en cuenta que la administración de levetiracetam en pacientes con insuficiencia renal puede requerir un ajuste de dosis.

Se recomienda, en los pacientes con insuficiencia hepática grave, evaluar la función renal antes de la selección de la dosis de levetiracetam.

Se advierte que los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de depresión y/o ideación y comportamiento suicida a los fines de considerarse un tratamiento adecuado.

Se aconseja que los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben buscar consejo médico si aparecen signos de depresión y/o ideación o comportamiento suicida.

Como no se conocen aún los efectos del uso del levetiracetam durante el embarazo, se aconseja que este fármaco sólo se utilice cuando el potencial beneficio justifique el potencial riesgo.

Tampoco se sabe aún si el levetiracetam es excretado por la leche materna, por lo tanto debe administrarse con precaución a madres en período de lactancia.

## Interacciones:

No se observaron interacciones medicamentosas con fenitoína ni con valproato.

Tampoco se observaron interacciones entre el levetiracetam y los anticonceptivos orales, digoxina o warfarina.

El uso simultáneo de probenecid con el levetiracetam no modificó la farmacocinética de este último fármaco.

La administración de levetiracetam no afectó las concentraciones plasmáticas de ninguna de las siguientes drogas, a saber: carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, fenitoína, fenobarbital, primidona y valproato.

## Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al levetiracetam o a otros derivados de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes.

## Sobredosificación:

No ha habido más que mareos en los pocos casos de sobredosis conocidos.

Por otra parte no existe un antídoto específico para sobredosis con levetiracetam. Ante una indicación de sobredosis, se debe provocar la eliminación del fármaco no absorbido por emesis o lavado gástrico. Se indican cuidados generales de soporte, incluyendo monitoreo de signos vitales y observación del estado clínico del paciente.

También se debe considerar la posibilidad de realizar hemodiálisis, ya que se produce un clearance significativo del levetiracetam, aproximadamente 50% en 4 horas).

Se recomienda, ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología.

NOMBRE	PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACION	LABORATORIO
CALLEXE	Levetiracetam	Comprimidos	CASASCO
CALLEXE	Levetiracetam	Solución oral	CASASCO
CALLEXE	Levetiracetam	Inyectable	CASASCO
CALLEXE XR	Levetiracetam	Comprimido recubierto de liberación extendida	CASASCO
KEPPRA	Levetiracetam	Comprimidos	GLAXOSMITHKLINE
KEPPRA	Levetiracetam	Solución oral	GLAXOSMITHKLINE
KEPPRA IV	Levetiracetam	Inyectable	GLAXOSMITHKLINE
LEVAXON	Levetiracetam	Comprimidos	HLB PHARMA
LEVECOM	Levetiracetam	Comprimidos recubiertos ranurados	BALIARDA
LEVECOM XR	Levetiracetam	Comprimidos recubiertos de liberación prolongada	BALIARDA
LEVITAL	Levetiracetam	Comprimidos recubiertos	INVESTI
LEVRON	Levetiracetam	Comprimidos recubiertos	RONTAG
MOLIVAL	Levetiracetam	Comprimidos recubiertos	TEMIS LOSTALO
VECETAM	Levetiracetam	Comprimidos recubiertos ranurados	RICHMOND