

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

1. DATOS CLÍNICOS**1.1 Indicaciones terapéuticas**

Levera (Levetiracetam) está indicado como monoterapia, en el tratamiento de las crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria; en pacientes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Levera está indicado como terapia concomitante:

- En el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños mayores de 4 años 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.

1.2 Posología y forma de administración

Los comprimidos recubiertos deben ser tornados en forma oral, y tragados con una cantidad suficiente de líquido y pueden ser tomados con o sin alimentos. La dosis recomendada diaria son 2 dosis equitativas repartidas dos veces al día.

Vía de Administración

Para uso oral

Adultos

- Monoterapia

Adultos y adolescentes desde 16 años de edad

La dosis inicial recomendada son 250 mg dos veces al día, la cual debe incrementarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede incrementarse en 250 mg dos veces al día cada dos semanas dependiendo de la respuesta al tratamiento. La dosis máxima corresponde a 1500 mg dos veces al día.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

- Terapia concomitante

Uso en 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.

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 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

Niños

El médico debe prescribir la forma farmacéutica y concentración más apropiado de acuerdo con el peso y la dosis.

La seguridad y eficacia del concentrado de Levera para solución para infusión en lactantes y niños menores de 4 años de edad no han sido establecidas.

Monoterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años.

No hay datos disponibles.

Terapia complementaria en niños entre los 4 y los 11 años de edad 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 hasta los 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deberían exceder de aumentos/reducciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se debe utilizar la menor dosis eficaz.

La dosificación en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Dosificación recomendada para niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial: 10 mg/Kg dos veces al día	Dosis máxima: 30 mg/Kg dos veces al día
15 Kg	150 mg dos veces al día	450 mg dos veces al día
20 Kg	200 mg dos veces al día	600 mg 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

Uso en niños de edad inferior a los 4 años

Levera no está recomendado para ser usado en niños menores de 4 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Ancianos

Se recomienda disminuir la dosis en ancianos con función renal reducida.

INSUFICIENCIA RENAL

La dosis diaria debe ser individual dependiendo de la función renal (véase a sección de advertencias y precauciones).

Para pacientes adultos, referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis indicada. Para usar esta tabla de dosificación, es necesaria una estimación del clearance de creatinina en mL/min. El CLcr en mL/min puede ser estimado a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dL), para adultos y adolescentes que pesan 50 kg o más, a partir de la siguiente fórmula.

$$\text{CLcr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{edad (años)}) \times \text{peso (Kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right)} \times 0,85 \text{ (para mujeres)}$$

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Ajuste de dosis para pacientes adultos y adolescentes que pesan más de 50 Kg con función renal alterada

Grupo	Clearance de creatinina	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 Nefropatía terminal sometidos a diálisis*	-----	500 a 1000 mg una vez al día**

*Una dosis de carga de 750 mg es recomendada con el primer día de tratamiento

**Seguido de la diálisis complementaria de 250 a 500 mg es recomendada.

Para niños con insuficiencia renal, la dosis de Levera necesita ser ajustada en base a la función renal, ya que la depuración de Levera está relacionada con la función renal.

Esta recomendación está basada en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

La CLcr en mL/min/1,73 m² puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dL) utilizando la siguiente fórmula para adolescentes jóvenes y niños (formula Schwartz):

$$CLcr \text{ (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Talla (cm)} \times k_s}{\text{Creatinina sérica } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right)}$$

Ks= 0,55 en niños menores de 4 a 13 años y en adolescentes mujeres; ks= 0,7 en adolescentes hombres.

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

Grupo	Clearance de creatinina	Dosis y frecuencia en niños a partir de 4 años de edad y adolescentes con menos de 50 kg de peso
Normal	< 80	10 a 30 mg/kg dos veces al día
Leve	50- 79	10 a 20 mg/kg dos veces al día
Moderada	30- 49	5 a 15 mg/kg dos veces al día
Severa	< 30	5 a 10 mg/kg dos veces al día
Pacientes con Nefropatía terminal sometidos a diálisis*	-----	10 a 20 mg/kg una vez al día**

*Una dosis de carga de 15 mg/kg es recomendada con el primer día de tratamiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

****Seguido de la diálisis complementaria de 5 a 10 mg/kg es recomendada.**

INSUFICIENCIA HEPÁTICA

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática severa, el clearance de creatinina puede subestimar la insuficiencia renal, por lo tanto, una reducción de 50% de la dosis diaria de mantenimiento se recomienda cuando el clearance de creatinina es 60 mL/min/1,73 m².

1.3 Contraindicaciones

Reacciones de hipersensibilidad al Levera o a otros derivados de los pirrolidonas o a alguno de sus excipientes.

1.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Discontinuación

De acuerdo con la práctica clínica, si Levera es discontinuado se recomienda disminuirlo gradualmente. (Por ejemplo, en adultos y adolescentes de 50 Kg de peso o más: reducciones de 500 mg dos veces al día cada 2 a 4 semanas; en los niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: la disminución de la dosis no debe exceder los 10 mg/kg dos veces al día cada 2 semanas).

Insuficiencia renal o hepática

La administración de Levera a pacientes con insuficiencia renal puede requerir ajuste en sus dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, el cálculo de la función renal es recomendado antes de la selección de dosis.

Depresión y/o ideación suicida

Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio, pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo Levera). 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 o comportamientos suicidas debiendo 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Población pediátrica

La formulación en comprimidos recubiertos no se adapta para uso en niños menores a 6 años.

Los datos disponibles en niños no sugieren 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 Levera no ha sido rigurosamente evaluada en infantes con epilepsia menores de 1 año. Solo 35 infantes menores de 1 año con crisis de inicio parcial han sido expuestos en estudios clínicos de los cuales 13 tenían menos de 6 meses.

1.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos Antiepilépticos

Datos pre-marketing de estudios clínicos indican que Levera no influye en las concentraciones séricas de otros fármacos antiepilépticos como fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona; y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de Levera.

Al igual que en los adultos, no hay evidencia de interacciones clínicamente significativas entre productos medicinales en pacientes pediátricos que recibieron hasta 60 mg/kg/día de Levera.

Un estudio retrospectivo de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (4 a 17 años) confirma que la terapia combinada con Levera administrado por vía oral no influencia las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina- y valproato. Sin embargo, los datos sugieren un aumento de un 20% en el clearance de Levera en niños que toman fármacos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. El ajuste de la dosis no es requerido.

Probenecid

Con Probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueador de la secreción tubular renal, se ha demostrado que inhibe el clearance renal del metabolito primario, pero no del Levera. Sin embargo, la concentración de este metabolito permanece baja. Es esperable que otros productos medicinales que son excretados por secreción activa tubular también pudieran disminuir el clearance renal del metabolito. El efecto del Levera sobre el probenecid no ha sido estudiado y el efecto del Levera en otros productos secretados activamente como por ejemplo AINES, sulfonamidas y metotrexato son desconocidos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Anticonceptivos orales, digoxina y warfarina

Dosis diarias de 1000 mg de Levera no influyen la farmacocinética de anticonceptivos orales, (etinil-estradiol y levonorgestrel); los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona) no fueron modificados. Dosis diarias de 2000 mg de Levera no influyen la farmacocinética de la digoxina y la warfarina; el tiempo de protrombina no fue modificado. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no influyen la farmacocinética del levetiracetam.

Antiácidos

No hay datos sobre la influencia que ejercen los antiácidos sobre la absorción del Levera.

Alimentos y alcohol

La absorción total del Levera no fue reducida con el consumo de alimentos, pero esta se hace más lenta.

No hay datos disponibles sobre la interacción del Levera con el alcohol.

1.6 Fertilidad, embarazo y lactancia***Fertilidad***

No se detectó un impacto sobre la fertilidad en estudios con animales. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.

Embarazo

Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad reproductiva que puedan tener hijos que no utilicen anticonceptivos a menos que sea claramente necesario.

No hay datos suficientes sobre el uso de Levera en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial en humanos es desconocido.

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar las concentraciones de Levera. Se ha observado disminución de las concentraciones plasmáticas de Levera 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 Levera.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

La discontinuación del tratamiento antiepiléptico puede resultar en una exacerbación de la enfermedad lo que puede resultar perjudicial para la madre y el feto.

Lactancia

El Levera es excretado en la leche materna humana. Por lo tanto, el amamantamiento no es recomendable si la madre está recibiendo levetiracetam. Sin embargo, si durante el periodo de lactancia es necesario el tratamiento con Levera, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniendo en cuenta la importancia de la lactancia natural.

1.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han efectuado estudios sobre los efectos en la habilidad para manejar y usar máquinas.

Dada la sensibilidad individual, algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o seguido del aumento de dosis. Por ende, se debe tener precaución en aquellos pacientes que realizan trabajos demandantes, como, por ejemplo, personas que manejan vehículos u operan maquinarias. Se recomienda a los individuos tratados no operar con máquinas hasta que se establezca que su habilidad con ellas no se ve afectada.

1.8 Sobredosis

Síntomas y signos

Somnolencia, agitación, agresión, disminución del nivel de conciencia, depresión respiratoria y coma fueron observados.

Luego de la sobredosis aguda, el estómago debe ser vaciado mediante un lavado gástrico o por la inducción del vómito. No existe antídoto específico para el Levera. El tratamiento de la sobredosis será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficiencia de la extracción mediante diálisis es del 60% para el Levera y de un 74% para el metabolito primario.

2. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

2.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo terapéutico: antiepiléptico, anticonvulsivante

Código ATC: NO3AX14

Mecanismo de acción

El principio activo, Levera, es un derivado de la pirrolidona no relacionado químicamente con los principios activos de los antiepilépticos existentes.

El mecanismo de acción del Levera aún no se encuentra muy claro pero al parecer su mecanismo de acción es distinto a los otros medicamentos antiepilépticos. Al parecer su acción in-vitro e in-vivo no afecta al normal funcionamiento celular ni a la neurotransmisión.

Estudios in-vitro muestran que el Levera afecta el calcio a nivel intraneuronal mediante inhibición parcial de las corrientes de calcio de tipo N y mediante una reducción de la liberación de calcio del espacio intraneuronal. Además, revierte parcialmente la reducción de las corrientes dependientes de GABA, y la entrada de la glicina inducida por el zinc y los beta-carbonilos. Además, un estudio in-vitro del Levera muestra que este se une a un punto específico del tejido cerebral del roedor. Este sitio específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, la cual se cree que está involucrada en la fusión vesicular y la exocitosis del neurotransmisor. El Levera y sus análogos relacionados muestran un orden en ranking de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de protección contra las crisis de epilepsia. Esto sugiere que la interacción entre el Levera y la proteína 2A de la vesícula sináptica contribuye al mecanismo de acción antiepiléptico del producto medicinal.

Efectos farmacodinámicos

El Levera induce protección sobre las crisis convulsivas en un amplio rango de modelos animales en convulsiones generalizadas parciales y primarias sin tener un efecto pro convulsivante. El metabolito primario es inactivo.

En hermanos, la actividad en ambas condiciones epilepsia parcial y generalizada (descargas epilépticas/ respuesta foto paroxismal) han confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico preclínico.

2.2 Propiedades farmacocinéticas

Levera es un compuesto altamente soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra e interindividual. No hay modificación del clearance luego de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

repetidas administraciones. El perfil farmacocinético independiente del tiempo de Levera también fue confirmado después de una infusión de 1500 mg por vía intravenosa durante 4 días con dosificación dos veces al día.

No hay evidencia de variabilidad relevante de género, raza o ritmo circadiano. El perfil farmacocinético es comparado en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia.

Dada su absorción completa y lineal, los niveles plasmáticos se pueden predecir mediante dosis oral expresado en mg/kg de peso corporal. Por lo tanto, no hay necesidad de monitorear los niveles plasmáticos del Levera.

Se ha demostrado que existe una correlación significativa entre la concentración en saliva y el nivel plasmático del Levera en adultos y niños (la relación saliva/ plasma van de 1 a 1,7 en comprimidos orales y después de 4 horas de la administración de la solución oral).

El perfil farmacocinético ha sido caracterizado después de la administración oral. Una sola dosis de 1500 mg de Levera diluido en 100 ml de un diluyente compatible e infundido intravenosamente durante 15 minutos es bioequivalente a 1500 mg de Levera por ingesta oral, tomado como tres tabletas de 500 mg.

Se evaluó la administración intravenosa de dosis hasta de 4000 mg diluidos en 100 ml de cloruro de sodio al 0,9 % infundido durante 15 minutos y en dosis hasta de 2500 mg diluidos en 100 ml de cloruro de sodio al 0.9 % infundido durante 5 minutos. La farmacocinética y perfiles de seguridad no identificaron alguna inquietud de seguridad.

Absorción

El Levera es absorbido rápidamente luego de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta de la forma oral es cercana al 100%.

La concentración máxima a nivel plasmática (C_{max}) se alcanzan 1,3 horas luego de su administración. La concentración al estado estacionario se alcanza 2 días después de su administración dos veces al día.

El peak de concentración (C_{max}) es de 31 a 43 µg/mL seguido de una dosis única de 1000 mg o 1000 mg repetido dos veces al día.

La absorción es dosis independiente y no se ve afectada por los alimentos.

Distribución

No hay estudios de distribución en tejidos humanos.

Ni Levera ni su metabolito primario se unen significativamente a las proteínas del plasma (<10%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

El volumen de distribución del Levera es aproximadamente 0,5 a 0,7 L/kg, un valor cercano al volumen total de agua del cuerpo.

La concentración máxima en plasma (C_{max}) observada en 17 sujetos después de una sola dosis intravenosa de 1500 mg infundida durante 15 minutos fue de 51 ± 19 µg/mL (media aritmética $\pm$ desviación estándar).

Metabolismo

Levetiracetam no es metabolizado extensamente en humanos. La vía metabólica (24% de la dosis) es mediante la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La producción del metabolito primario, ucb L057, no tiene soporte en el sistema citocromo P450 presente en el hígado. La hidrólisis del grupo acetamida es medible en varios tejidos del cuerpo incluido las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

Otros dos metabolitos menores también fueron identificados. Uno se obtuvo por hidroxilación del anillo de pirrolidona (1,6% de la dosis), y el otro mediante la apertura del anillo de pirrolidona (0,9% de la dosis).

Otros componentes sin identificar corresponden sólo al 0,6% de la dosis.

No se observó inter conversión de ningún enantiómero del Levera o su metabolito primario en la experiencia *in-vivo*.

Los estudios *in-vitro* han demostrado que Levera y su metabolito principal no inhiben las isoformas principales del citocromo P450 hepático humano (CYP3A4, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP1A2), la enzima glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) ni la actividad de la epóxido hidrolasa.

Además, Levera no afecta la glucuronidación *in-vitro* del ácido valproico.

En cultivos de heptocitos humanos, Levera tuvo poco o ningún efecto sobre el CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levera 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 Levera interaccione con otras sustancias, o viceversa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Eliminación

La vida media del fármaco en adultos fue de 7 ± 1 hora, la que no varía con la dosis, ruta de administración o administración repetitiva. El promedio total del clearance corporal es de 0,96 mL/min/kg.

La mayor vía de excreción es la 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 vía fecal es aproximadamente un 0,3% de la dosis.

La excreción urinaria acumulativa del Levera ocurre en un 66% y de su metabolito primario en un 24% de la dosis, durante las primeras 48 horas.

El clearance renal del Levera y del ucb L057 es de 0,6 y de 4,2 mL/min/kg respectivamente, indicando que el Levera es excretado mediante filtración glomerular con la subsecuente reabsorción tubular y el metabolito primario también es excretado por secreción activa tubular junto con filtración glomerular.

La eliminación del Levera se correlaciona con el clearance de creatinina.

Niños (4 a 12 años)

Siguiendo la administración de una dosis oral (20 mg/kg) en niños epilépticos (6 a 12 años), la vida media del Levera fue de 6 horas. El ajuste del peso corporal del clearance fue aproximadamente de un 30% más en niños que en adultos,

Siguiendo repetidas dosis orales (20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (4 a 12 años). el Levera es absorbido rápidamente. El peak de la concentración en el plasma se observó de 0,5 a 1 hora después de la dosis. Se observaron aumentos lineales y dependientes de la dosis para el peak de concentración plasmática y el área bajo la curva. La vida media de eliminación es de aproximadamente 5 horas. El clearance corporal aparente fue de 1,1 mL/min/kg.

Ancianos

En los ancianos, la vida media aumenta en cerca del 40% (10 a 11 horas). Esto se relaciona con la disminución de la función renal en esta población.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Insuficiencia renal

El clearance renal aparente corporal de ambos, el Levera y su metabolito primario se correlaciona con el clearance de creatinina. Por esto, se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de Levera, basado en el clearance de creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa.

En la fase terminal de falla renal, en sujetos anúricos, la vida media del fármaco fue aproximadamente de 25 a 3,1 horas en periodos interdiálisis e intradiálisis, respectivamente.

La fracción que se removió del Levera durante una sesión de diálisis de 4 horas fue de 51%.

Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve e o moderada no hubo una modificación relevante del clearance de Levera. En la mayoría de los sujetos con insuficiencia hepática severa, el clearance de Levera se redujo en más de un 50% debido a la insuficiencia renal concomitante.

2.3 Efectos adversos

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de seguridad de Levera es generalmente similar entre los grupos de edad (pacientes adultos y pediátricos) y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas.

Las reacciones adversas están ordenadas bajo los encabezados de frecuencia usando la siguiente convención:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ <1/10

Poco común $\geq 1/1000$ a <1/100

Rara $\geq 1/10000$ a <1/1000

Muy rara <1/10000

Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Muy común: nasofaringitis.

Rara: infección.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco común: trombocitopenia, leucopenia.

Rara: pancitopenia, neutropenia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Común: anorexia.

Poco común: peso disminuido, aumento de peso.

Trastornos psiquiátricos

Común: depresión, hostilidad/agresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad.

Poco común: intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinación, reacción de ira, estado confusional, labilidad afectiva/cambios del estado de ánimo, agitación.

Rara: suicidio consumado, trastorno de la personalidad, pensamiento anormal.

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: somnolencia, cefalea.

Común: convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor.

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

Rara: coreoatetosis, discinesia, hiperquinesia.

Trastornos oculares

Poco común: diplopía, visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto

Común: vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos.

Trastornos gastrointestinales

Común: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómito, náusea.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

Rara: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Poco común: Prueba anormal de función hepática.

Rara: insuficiencia hepática, hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: erupción.

Poco común: alopecia, eczema, prurito.

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco común: debilidad muscular, mialgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Común: astenia, fatiga

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco común: lesión

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El riesgo de anorexia es mayor cuando topiramato es co-administrado con Levera. En algunos casos de alopecia, se observó la recuperación cuando se discontinuó Levera.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de Levera es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento son más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy comunes, 11,2%), agitación (común, 3,4%), cambios de humor (común, 2,1%), inestabilidad emocional (común, 1,7%), agresividad (común, 8,2%), comportamiento anormal (común, 5,6%) y letargo (común, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global. En lactantes y niños de 1 mes a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LEVERA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg

menos de 4 años de edad, irritabilidad (muy común, 11,7%) y coordinación anormal (común, 3,3%) fueron notificados más frecuentemente que en otros grupos de edad o que en el perfil de seguridad global

3. Almacenamiento

Almacenar a no más de 25° C