



## CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

### NOTA INFORMATIVA 01-24

#### NUEVA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD PARA LOS PRINCIPIOS ACTIVOS LEVETIRACETAM Y CLOBAZAM

22 de enero de 2024

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) de la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario del Ministerio de Salud, comunica a los profesionales de la salud sobre nueva información de seguridad para los medicamentos que contienen levetiracetam y clobazam como principio activo en su formulación.

El Levetiracetam es un medicamento anticonvulsivante aprobado para ser utilizado solo o en combinación con otros medicamentos con el fin de controlar ciertos tipos de convulsiones.

El clobazam es un tipo de medicamento llamado benzodiazepina que está aprobado como adyuvante de epilepsia y como adyuvante en el tratamiento de convulsiones asociadas con el Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) en pacientes mayores de dos años. Además, se utiliza en el tratamiento de corto plazo de ansiedad aguda. En Costa Rica, este principio activo se encuentra incluido en la lista de sustancias a fiscalizar, dentro de la categoría de psicotrópico, por lo tanto, su uso es controlado, de acuerdo con la “Lista de Sustancias Sometidas a Fiscalización Nacional”, incluidos los medicamentos psicotrópicos y estupefacientes.

La Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA, por sus siglas en inglés) advirtió que los medicamentos anticonvulsivos que contienen levetiracetam y clobazam pueden causar una reacción rara pero grave que puede poner en peligro la vida de los pacientes si no se diagnostica y se trata rápidamente. Esta reacción es llamada Reacción Farmacológica con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), la cual puede comenzar como una erupción cutánea, fiebre o inflamación de los ganglios, pero puede progresar rápidamente y provocar lesiones en los órganos internos, que pueden llevar a la hospitalización e incluso la muerte.

Como resultado de esta nueva información de seguridad, la FDA exigió agregar las advertencias sobre este riesgo en la información de prescripción y en las Guías de Medicación para el paciente para estos medicamentos. Esta reacción de



hipersensibilidad a estos medicamentos es grave pero poco común y puede incluir fiebre, sarpullido, inflamación de los ganglios linfáticos o lesiones en órganos como el hígado, los riñones, los pulmones, el corazón o el páncreas.<sup>1</sup>

Como parte de estas medidas tomadas, la FDA exigió para el principio activo levetiracetam agregar una nueva advertencia en la sección *Advertencias y precauciones* de la información de prescripción que describa los posibles problemas de seguridad más graves y significativos. En el caso de clobazam exigió agregar una nueva advertencia específicamente sobre DRESS a la información de prescripción, esto debido a que los síntomas relacionados con este riesgo ya se describen de manera más general en otras secciones de la información de prescripción de clobazam<sup>2</sup>.

Dado lo anterior, el Centro Nacional de Farmacovigilancia recuerda a los profesionales de la salud:

- Los medicamentos levetiracetam y el clobazam se han asociado a una reacción de sensibilidad rara pero grave y potencialmente mortal denominada Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) que suele producirse entre 2 y 8 semanas después de empezar a tomar estos medicamentos.
- Esta reacción puede causar una inflamación grave y lesiones en órganos de todo el cuerpo que pueden provocar hospitalización y hasta provocar la muerte, sobre todo si se retrasa el diagnóstico y el tratamiento. La eosinofilia suele estar presente, aunque no siempre.
- El DRESS consiste de una combinación de los siguientes síntomas o signos:
  - Reacción cutánea (como erupción generalizada o dermatitis exfoliativa, que puede estar presente o no).
  - Eosinofilia,
  - Fiebre,
  - Linfadenopatía,
  - Una o más complicaciones sistémicas como hepatitis, miocarditis, pericarditis, pancreatitis, nefritis y neumonitis.
- Cuando prescriba levetiracetam o clobazam se debe informar y explicar a los pacientes sobre el riesgo de DRESS y los signos y síntomas por lo cuales deben buscar atención médica inmediata, en caso de presentarse alguno de ellos.

<sup>1</sup> <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-rare-serious-drug-reaction-antiseizure-medicines-levetiracetam-keppra-keppra-xr-elepsia-xr>

<sup>2</sup> <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/how-do-i-use-prescription-drug-labeling#Section-5>



- Si se sospecha de DRESS, interrumpa la administración de levetiracetam o clobazam inmediatamente y reiníciela sólo si no puede establecerse una etiología alternativa para los signos o síntomas.
- El reconocimiento rápido y el tratamiento temprano son importantes para mejorar los resultados de DRESS y disminuir la mortalidad.
- Las formas importantes de tratar DRESS son el reconocimiento temprano, la interrupción del agente agresor lo antes posible, los cuidados de apoyo y/u otras intervenciones utilizadas habitualmente para tratar DRESS, como los corticosteroides sistémicos.
- DRESS también puede confundirse con otras reacciones cutáneas graves como el Síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica.
- Reportar a través de la plataforma digital Noti-FACEDRA cualquier sospecha de de reacción adversa que se presente con estos medicamentos o con cualquier otro medicamento.

Así mismo, se les recuerda a los pacientes:

- Los medicamentos levetiracetam y clobazam se han asociado a una reacción poco frecuente pero grave denominada Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).
- Esta grave sensibilidad es una reacción del sistema inmunitario que puede causar hinchazón (inflamación) grave en todo el cuerpo o lesiones en órganos como el hígado, los riñones, los pulmones, el corazón o el páncreas. Puede conducir a la hospitalización y al daño o fallo de estos órganos y puede progresar hasta la muerte, especialmente si se retrasa el tratamiento.
- No deje de tomar sus medicamentos con levetiracetam o clobazam sin consultar antes con su médico, ya que una interrupción repentina puede provocar convulsiones incontroladas.
- Se ha observado que los signos y síntomas de DRESS suelen aparecer entre 2 y 8 semanas después de empezar a tomar levetiracetam o clobazam, pero pueden aparecer antes o después.



- Busque atención médica inmediata si desarrolla cualquiera de los siguientes síntomas en cualquier momento mientras toma levetiracetam o clobazam:
  - Fiebre
  - Ganglios linfáticos inflamados
  - Dolor de garganta
  - Erupción cutánea (puede estar presente o no)
  - Hinchazón de la cara o los ojos
  - Úlceras dolorosas en la boca o alrededor de los ojos
  - Problemas para tragar o respirar
  - Coloración amarillenta de la piel o los ojos
  - Moratones o hemorragias inusuales
  - Fatiga o debilidad grave
  - Falta de aliento o intolerancia al ejercicio
  - Dolor muscular intenso
  
- Reportar a través de la plataforma digital Noti-FACEDRA o al profesional de la salud, cualquier sospecha de reacción adversa que se presente con estos medicamentos o con cualquier otro medicamento.

Además, el CNFV solicitará a los titulares de registro sanitario de todos los medicamentos que contienen Levetiracetam o Clobazam la actualización de la monografía e inserto (si dispone del mismo) para describir esta nueva información de seguridad.

Es importante señalar que, durante la revisión del período del año 2019 a la fecha en la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia, se encontró una única notificación de DRESS con el medicamento Levetiracetam; sin embargo, el CNFV se mantendrá en constante búsqueda y revisión de nuevos hallazgos que permitan complementar la nueva información de seguridad comunicada en esta nota informativa.

Los medicamentos que se encuentran registrados en el país por el Ministerio de Salud y que contienen Levetiracetam o Clobazam como principio activo son los siguientes:

NOMBRE O MARCA DE PRODUCTO REGISTRADO	NÚMERO DE REGISTRO
KOPODEX® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 MG	3503-TL-8716
KOPODEX COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 MG	3503-TL-8227
CEUMID SOLUCIÓN 100MG/ML	3308-YD-5913



<b>CEUMID CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN</b>	M-UY-14-00358
<b>CEUMID XR 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA</b>	M-UY-15-00143
<b>CEUMID 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS</b>	3308-YD-7014
<b>KOPODEX 100 MG/ML SOLUCIÓN ORAL</b>	M-CO-17-00470
<b>KEPPRA 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS</b>	4118-GZ-2401
<b>KEPPRA 1000 MG TABLETAS RECUBIERTAS</b>	4118-GZ-0233
<b>KEPPRA 100 MG/ML SOLUCIÓN ORAL</b>	4118-GZ-2414
<b>LYXON 500 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA</b>	M-ES-19-00146
<b>LYXON 1000 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA</b>	M-ES-19-00147
<b>CEUMID 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS</b>	M-UY-17-00371
<b>CEUMID 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS</b>	M-UY-17-00273
<b>CEUMID</b>	M-UY-21-00127
<b>EPIRACET® 500 MG</b>	M-GT-21-00406
<b>EPIRACET®</b>	M-GT-21-00362
<b>EPIRACET 1000 MG TABLETAS RECUBIERTAS</b>	M-GT-21-00305
<b>CEUMID XR 500</b>	M-UY-21-00153
<b>CEUMID XR 750</b>	M-UY-21-00141
<b>LEVETIRACETAM 1000 MG TABLETAS RECUBIERTAS</b>	M-IN-23-00390
<b>LEVETIRACETAM 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS</b>	M-IN-23-00389
<b>LEVATIR 500 MG</b>	M-GT-21-00128
<b>LEVATIR 1000 MG</b>	M-GT-21-00124
<b>LEVETIRACETAM 1000MG COMPRIMIDOS CON CUBIERTA PELICULAR</b>	M-CN-22-00179
<b>LEVETIRACETAM 500MG TABLETAS RECUBIERTAS</b>	M-CN-22-00178
<b>LEVETIRACETAM 500</b>	M-IN-22-00345
<b>LEVETIRACETAM 1000</b>	M-IN-22-00343
<b>CLOBAZAM 10 MG TABLETAS</b>	2101-ABY-8135

Fuente: Consulta realizada en plataforma Regístrelo el 13/12/2023.



Finalmente, el CNFV recuerda **la importancia y el deber de reportar** cualquier sospecha de reacción adversa a medicamentos, ya sea a través del Sistema de Notificación en Línea llamado Noti-FACEDRA, mediante el siguiente link: <https://www.notificacentroamerica.net> o mediante el envío de la Tarjeta Amarilla (formato digital disponible en <http://www.ministeriodesalud.go.cr>) al Centro Nacional de Farmacovigilancia, ubicado en el Ministerio de Salud, San José, Distrito Hospital Calle 16, Avenidas 6 y 8, Cuarto piso del Edificio Norte.

**Dra. Mariela Marín Mena**  
**Directora**  
**Dirección General de Salud**



**Revisado por:**  
**Dr. Róger De Carlo López**  
**Jefe**  
**Unidad de Normalización y Control**

