



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

LEVETIRACETAM

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Otros antiepilépticos.

Código ATC: N03AX14.

3.1. Farmacodinamia

El levetiracetam es un derivado sintético de la pirrolidona con propiedades anticonvulsivantes. Inhibe la descarga epileptiforme sin afectar la excitabilidad neuronal normal, lo cual sugiere que puede prevenir selectivamente la hipersincronización de la descarga epileptiforme y la propagación de la actividad convulsiva.

Aunque no se conoce con precisión su mecanismo de acción los resultados de la experimentación in vitro e in vivo plantean que podría estar relacionado con su unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas y consecuente modulación de la exocitosis de neurotransmisores. En modelos animales el grado de afinidad por estas proteínas se vincula con actividad antiepiléptica. Otros mecanismos propuestos incluyen disminución de la liberación de calcio de los depósitos intraneuronales, inhibición parcial de los canales de calcio tipo N y estabilización de los receptores GABA disfuncionales.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Luego de su administración oral el levetiracetam se absorbe rápido y casi en un 100% en el tracto gastrointestinal generando concentraciones plasmáticas máximas en 1,3 horas. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días con la pauta de administración de dos veces al día.

Los alimentos retardan la absorción, pero no afectan significativamente su magnitud.

Distribución

Se une a proteínas plasmáticas en un porcentaje inferior al 10% y exhibe un volumen de distribución de 0,5 – 0,7 L/kg. Se distribuye en la leche materna pero no se conoce si atraviesa la placenta.

Biotransformación

Se metaboliza parcialmente por hidrólisis enzimática (sin intervención del sistema microsomal hepático P-450) dando lugar a productos inactivos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Eliminación

Su vida media de eliminación es de aproximadamente un 7 ± 1 h no varió con la dosis, con la vía de administración o con la administración repetida. El aclaramiento corporal total medio fue de 0,96 mL/min/kg. La ruta mayoritaria de excreción fue por vía urinaria, alcanzando una media del 95% de la dosis (aproximadamente un 93% de la dosis se excretaba dentro de las primeras 48 horas). La excreción por vía fecal representaba solamente el 0,3% de la dosis. La excreción urinaria acumulada de levetiracetam y de su metabolito primario durante las primeras 48 horas alcanzó, respectivamente, el 66% y el 24% de la dosis.

Linealidad

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, grupo étnico o circadiana. El perfil farmacocinético en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable.

Insuficiencia renal

El aclaramiento corporal aparente está correlacionado con el aclaramiento de creatinina, tanto para levetiracetam como para su metabolito primario. Así, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de levetiracetam en base al aclaramiento de creatinina.

En pacientes adultos con patología renal terminal anúrica la vida media fue aproximadamente de 25 y de 3,1 horas durante los períodos interdiálisis e intradiálisis respectivamente.

La fracción de levetiracetam eliminada durante una sesión de diálisis normal de 4 horas fue de un 51%.

Insuficiencia hepática

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

Edad avanzada (≥ 65 años)

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

Edad pediátrica (≤ 18 años)

Niños (de 4 a 12 años)

Después de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media de levetiracetam fue de 6,0 horas. El aclaramiento corporal aparente ajustado al peso fue alrededor de un 30% más alto que en los adultos epilépticos.

Tras la administración de dosis orales repetidas (de 20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (de 4 a 12 años), levetiracetam se absorbió rápidamente. El pico de concentración plasmática se observó entre 0,5 y 1,0 horas después de la administración. Se observaron incrementos lineales y proporcionales a la dosis para los picos de concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva. La vida media de





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

eliminación fue aproximadamente de 5 horas. El aclaramiento corporal aparente fue de 1,1 mL/min/kg.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No hubo evidencia de carcinogenicidad ni mutagenicidad con levetiracetam en los ensayos respectivos.

En los estudios de toxicidad reproductiva con levetiracetam se evidenció fetotoxicidad y teratogénesis. En ratas con dosis orales equivalentes a las usadas en humanos se observaron anomalías esqueléticas fetales y retardo en el crecimiento pre y postnatal. Cuando se usaron dosis 6 veces superiores hubo un incremento en la mortalidad de la cría. En conejos con dosis orales entre 4 y 12 veces superiores a sus equivalentes en humanos se registraron reducciones en el peso fetal, aumento de mortalidad embriofetal y elevada incidencia de malformaciones esqueléticas. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad.

4. INDICACIONES

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

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

Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

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

Dosis Inicial: 250 mg cada 12 horas por 2 semanas, seguido por aumento a 500 mg cada 12 horas (dosis terapéutica mínima). A partir de allí incrementar 250 mg cada 12 horas a intervalos de 2 semanas hasta alcanzar la dosis clínicamente efectiva y tolerable por el paciente, sin exceder la dosis total de 1500 mg cada 12 horas.

Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y en niños mayores de 4 años con epilepsia

Adultos y adolescentes mayores de 16 años

Iniciar con 500 mg (oral o IV) cada 12 horas y, en caso de respuesta insuficiente, incrementar 500 mg cada 12 horas a intervalos de 2 semanas hasta alcanzar la dosis clínicamente efectiva y tolerable por el paciente, sin exceder la dosis total de 1500 mg cada 12 horas.

Niños de 4 a 16 años

Dosis inicial: 10 mg/kg por vía oral cada 12 horas y, en caso de respuesta insuficiente, incrementar 10 mg/kg cada 12 horas a intervalos de 2 semanas hasta





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

alcanzar la dosis clínicamente efectiva y tolerable por el paciente, sin exceder la dosis total de 30 mg/kg cada 12 horas.

En adolescentes con peso corporal superior a 50 kg se recomienda usar la dosis de adultos.

Terapia concomitante en el tratamiento de la crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil

Iniciar con 500 mg (oral o IV) cada 12 horas y, en caso de respuesta insuficiente, incrementar 500 mg cada 12 horas a intervalos de 2 semanas hasta alcanzar la dosis clínicamente efectiva y tolerable por el paciente, sin exceder la dosis total de 1500 mg cada 12 horas.

5.2. Dosis máxima

Adultos y adolescentes mayores de 16 años: 3.000 mg/día.

Niños de 4 años hasta adolescentes de 16 años: 60 mg/kg/día.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se debe ajustar la dosificación con base en la tasa de depuración de creatinina del paciente, de acuerdo al siguiente esquema:

Depuración de creatinina > 80 mL/min: dosis usual (500 - 1500 mg cada 12 horas)

Depuración de creatinina de 50 - 80 mL/min: 500 - 1000 mg cada 12 horas

Depuración de creatinina de 30 - 50 mL/min: 250 - 750 mg cada 12 horas

Depuración de creatinina < 30 mL/min: 250 - 500 mg cada 12 horas.

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de dosificación.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Ajustar dosis en base a la depuración de creatinina, en caso necesario.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con o sin las comidas y preferiblemente a las mismas horas todos los días

Solución oral (100 g/mL): La dosis diaria de la solución oral para pacientes pediátricos puede determinarse a partir de la siguiente fórmula:

Dosis total diaria (mL/día) = dosis diaria (mg/kg/día) x peso del niño (kg) / 100 mg/mL.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes (≥1/10)
- Frecuentes (≥1/100, <1/10)
- Poco frecuentes (≥1/1000, <1/100)





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Trombocitopenia, leucopenia.

Raras: Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacción de hipersensibilidad con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Anorexia.

Poco frecuentes: Pérdida de peso.

Raras: Hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: Somnolencia.

Frecuentes: Depresión, letargo, hostilidad, agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo, irritabilidad.

Poco frecuentes: Ideación suicida, intento de suicidio, alteraciones psicóticas, alucinaciones, cólera, confusión, ataques de pánico, inestabilidad emocional, pérdida de la memoria, déficit de atención.

Raras: Suicidio consumado, trastornos de personalidad, pensamientos anormales.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Trastornos del equilibrio, mareo, temblor, convulsión.

Poco frecuentes: Trastornos de coordinación, ataxia, parestesia.

Raras: Coreoatetosis, disquinesia, hiperquinesia.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Diplopía, visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Vértigo.

Poco frecuentes: Dolor de oído.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Nasofaringitis.

Frecuentes: Tos, rinitis, congestión nasal.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, diarrea.

Poco frecuentes: Constipación.

Raras: Pancreatitis.

Trastornos hepato biliares

Poco frecuentes: Alteración en las pruebas de función hepática.

Raras: Hepatitis, falla hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción.

Poco frecuentes: Eczema, prurito, alopecia.

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Mialgias, artralgias, dolor de cuello, debilidad muscular.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Astenia, fatiga.

Poco frecuentes: Influenza.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han reportado interacciones clínicamente relevantes con levetiracetam.

Los datos disponibles indican que levetiracetam no altera las concentraciones plasmáticas de los antiepilépticos convencionales (como: fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que, a su vez, éstos tampoco influyen en la farmacocinética de levetiracetam. Iguales resultados fueron también observados con digoxina, warfarina y anticonceptivos orales.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.





8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Los antiepilépticos en general, y entre ellos el levetiracetam, pueden generar en algunos pacientes pensamientos anormales e ideación suicida. Por lo tanto, durante el tratamiento se debe prestar particular atención a la ocurrencia de depresión (o a su agravamiento si ya existía), inestabilidad emocional y cambios o alteraciones repentinas de conducta, e informar al médico si ello sucede. Se debe advertir de tal posibilidad e involucrar en la vigilancia a los familiares, acompañantes, cuidadores o responsables del paciente.

Dado que con el levetiracetam se han reportado reacciones dermatológicas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, se debe considerar tal posibilidad si durante el tratamiento se desarrolla erupción de etiología no determinada. Así mismo, se debe advertir a los pacientes la importancia de informar inmediatamente al médico tratante si se presenta alguna manifestación cutánea inusual con el uso del producto.

Debido a que la suspensión brusca del tratamiento con levetiracetam puede generar una crisis epiléptica, se recomienda hacerlo (en caso de ser necesaria la retirada) de manera gradual, reduciendo 1 g/día a intervalos de 2 - 4 semanas.

Se debe advertir a los pacientes la necesidad de tomar el medicamento con apego estricto al horario que se establezca y a no alterar las dosis o suspender el tratamiento sin el conocimiento del médico.

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

8.2. Embarazo

En los ensayos experimentales con levetiracetam se ha evidenciado daño fetal y no hay estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia.

8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como el levetiracetam puede ocasionar mareos, somnolencia, letargia y trastornos de coordinación, podría también afectar negativamente la capacidad de concentración y la habilidad para conducir vehículos y operar maquinarias. Se debe advertir a los pacientes tal posibilidad.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al levetiracetam o a los excipientes de la fórmula.
No se administre durante el embarazo o cuando sospeche de su existencia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Durante la post-comercialización se han reportado casos de sobredosificación de levetiracetam con manifestaciones que incluyen: somnolencia, agitación, agresividad, depresión central, depresión respiratoria y coma.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se deben practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte. La hemodiálisis permite remover hasta un 50% del fármaco absorbido en 4 horas.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Este producto puede ocasionar somnolencia. Durante su administración evítense actividades que impliquen coordinación y estados de alerta mental. Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita, ni suspenda o interrumpa el tratamiento sin el consentimiento del médico

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

PRECAUCIONES:

En conductores de vehículos y operadores de maquinarias.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Mayo de 2017



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

