

DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL

Nº PR: 2486/03

SECCIÓN REGISTRO

FOLLETO DE INFORMACION MEDICA

LEVETIRACETAM 500 y 1000 mg

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

03 MAR 2004

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA

Departamento de Control Nacional

Registro Nº 7-13525/04

Se desconoce el mecanismo de acción exacto mediante el cual levetiracetam ejerce su efecto antiepiléptico, pero éste no parece derivar de ninguna interacción con mecanismos conocidos involucrados en la neurotransmisión inhibitoria y excitatoria. Las experiencias in vitro e in vivo sugieren que este fármaco no altera las características celulares básicas y la neurotransmisión normal. El enlazamiento estereoselectivo de levetiracetam fue confinado a las membranas plasmáticas sinápticas en el sistema nervioso central, sin que ocurra enlazamiento en el tejido periférico. Levetiracetam 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.

Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y generalizada primaria. En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal), han confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico preclínico.

FARMACOCINETICA:

Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. Éste se absorbe rápida y casi completamente después de la administración oral. El perfil farmacocinético es lineal e invariable en el tiempo, presentando poca variabilidad intra- e inter-individual. La magnitud de la biodisponibilidad de levetiracetam no es afectada por los alimentos. Levetiracetam no se une a las proteínas (< 10% unido) y su volumen de distribución es igual al volumen de agua intra y extracelular. El 66% de la dosis es renalmente excretada en forma inalterada. La vía metabólica principal de levetiracetam (24% de la dosis) es una hidrólisis enzimática del grupo acetamida; no es dependiente del citocromo P450 hepático. Los metabolitos no tienen actividad farmacológica conocida y son renalmente excretados. La vida media plasmática de levetiracetam es de aproximadamente 6 a 8 horas. Ésta aumenta en los ancianos (debido principalmente a la disminución del clearance renal) y en sujetos con daño renal.

Absorción y Distribución:

La absorción de levetiracetam es rápida, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 1 hora después de la administración oral en sujetos en ayunas. La biodisponibilidad oral de levetiracetam comprimidos es del 100%. Los alimentos no afectan la magnitud de la absorción, pero éstos disminuyen la C_{máx} en un 20% y retardan el T_{máx} en 1,5 horas. El perfil farmacocinético de levetiracetam es lineal en el rango de dosis de 500 - 5000 mg. El estado estacionario es alcanzado después de 2 días de

dosificación múltiple dos veces al día. Levetiracetam y su metabolito principal se unen en menos de un 10% a las proteínas plasmáticas, por lo tanto, las interacciones clínicamente significativas con otras drogas, mediante la competencia por los sitios de unión a las proteínas, son poco probables.

Metabolismo:

Levetiracetam no es extensamente metabolizado en humanos. La vía metabólica principal es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida, la cual produce el metabolito ácido carboxílico, ucb L057 (24%), cuyo proceso no es dependiente de cualquier isoenzima citocromo P450 hepática. El metabolito principal es farmacológicamente inactivo, según lo evidenciado por los modelos experimentales en animales. Dos metabolitos secundarios fueron identificados como el producto de la hidroxilación del anillo 2-oxo-pirrolidina (2% de la dosis) y la apertura del anillo 2-oxo-pirrolidina en la posición 5 (1% de la dosis). No hay interconversión enantiomérica de levetiracetam o de sus metabolitos principales.

Eliminación:

La vida media plasmática de levetiracetam en adultos es de 7 ± 1 hora y no es afectada por la administración única o repetida. Levetiracetam es eliminado de la circulación sistémica por excreción renal como droga inalterada, la cual representa el 66% de la dosis administrada. El clearance corporal total es de 0,96 ml/min/kg y el clearance renal es de 0,6 ml/min/kg. El mecanismo de excreción es la filtración glomerular con la subsecuente reabsorción tubular parcial. El metabolito ucb L057 es excretado por filtración glomerular y secreción tubular activa con un clearance renal de 4 ml/min/kg. La eliminación de levetiracetam es correlacionada con el clearance de creatinina. El clearance de levetiracetam se reduce en pacientes con disfunción renal.

Datos in vitro sobre las interacciones metabólicas indican que es poco probable que levetiracetam produzca o sea sujeto de interacciones farmacocinéticas. Levetiracetam y su metabolito principal, a concentraciones muy superiores a los niveles de $C_{\text{máx}}$ alcanzados dentro del rango de dosis terapéutica, no son ni inhibidores ni sustratos de alta afinidad por las isoformas de citocromo P450 hepático humano, enzimas epóxido hidrolasa o UDP-glucuronidación. Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación in vitro del ácido valproico.

Poblaciones especiales:

- Ancianos: Se evaluó la farmacocinética de levetiracetam en 16 sujetos ancianos (edad: 61-88 años) con un clearance de creatinina que fluctuaba entre 30 y 74 ml/min. Después de la administración oral de una dosificación 2 veces al día por 10 días, el clearance corporal total disminuyó en un 38% y la vida media fue 2,5 horas más prolongada en los ancianos comparado con los adultos sanos. Es más probable que esto se deba a la disminución de la función renal en estos sujetos.
- Pacientes pediátricos: La farmacocinética de levetiracetam fue evaluada en 24 pacientes pediátricos (edad: 6-12 años) después de una dosis única (20 mg/kg). El clearance aparente de levetiracetam fue aproximadamente un 40% más alto que en los adultos.
- Sexo: $C_{\text{máx}}$ y AUC de levetiracetam fueron 20% más altos en mujeres (N=11) comparado con hombres (N=12). Sin embargo, los clearances ajustados según el peso corporal fueron comparables.

- **Disfunción renal:** Se estudió la disposición de levetiracetam en sujetos con distintos grados de función renal. El clearance corporal total de levetiracetam es reducido en pacientes con disfunción renal en un 40% en el grupo leve ($CL_{cr} = 50-80$ ml/min), 50% en el grupo moderado ($CL_{cr} = 30-50$ ml/min) y 60% en el grupo de disfunción renal severa ($CL_{cr} < 30$ ml/min). El clearance de levetiracetam se correlaciona con el clearance de creatinina.
En pacientes anúricos (enfermedad renal de estado terminal), el clearance corporal total disminuyó un 70% comparado con los sujetos normales ($CL_{cr} > 80$ ml/min). Aproximadamente el 50% del pool corporal de levetiracetam es eliminado mediante un procedimiento standard de hemodiálisis de 4 horas.
La dosis de levetiracetam debe ser reducida en pacientes con disfunción renal y se deben administrar dosis suplementarias a los pacientes después de una diálisis.
- **Disfunción hepática:** En sujetos con disfunción hepática leve a moderada, el perfil farmacocinético de levetiracetam fue inalterado. En pacientes con disfunción hepática severa, el clearance corporal total fue de un 50% del de sujetos normales, pero el clearance renal disminuido dio cuenta de la mayor parte de esta reducción. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática.

INDICACIONES:

Su uso está indicado en los pacientes adultos con epilepsia como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis convulsivas de inicio parcial, con o sin generalización secundaria.

POSOLOGIA:

Vía de administración: Oral. Este medicamento se puede administrar con o sin los alimentos.

Dosis habitual en adultos y adolescentes de más de 16 años:

El tratamiento debe ser iniciado con una dosis de 500 mg 2 veces al día como una terapia concomitante. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia, se pueden realizar incrementos de dosis de 1000 mg al día cada 2 semanas hasta una dosis máxima de 3000 mg/día.

Uso en ancianos (a partir de los 65 años):

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes ancianos con función renal comprometida.

Uso en niños:

No se dispone de datos suficientes para recomendar el uso de levetiracetam en niños y adolescentes de menos de 16 años de edad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal:

La dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal. La siguiente tabla indica como debe ajustarse la dosificación en los pacientes con disfunción renal.

Grupo	Clearance de Creatinina (ml/min)	Dosis (mg)	Frecuencia
Normal	> 80	500 a 1500	Cada 12 horas
Leve	50 a 80	500 a 1000	Cada 12 horas
Moderada	30 a 50	250 a 750	Cada 12 horas
Grave	< 30	250 a 500	Cada 12 horas

Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del clearance de creatinina (CLcr) del paciente. El CLcr (ml/min) se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl), utilizando la siguiente fórmula:

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

Uso en pacientes con enfermedad renal en estado terminal, quienes se dializan: 500 a 1000 mg cada 24 horas con una dosis suplementaria de 250 a 500 mg después de la diálisis.

Nota: Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

Uso en pacientes con 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 el grado de insuficiencia renal. Así, se recomienda una reducción del 50% de la dosis de mantención diaria cuando el clearance de creatinina es < 70 ml/min.

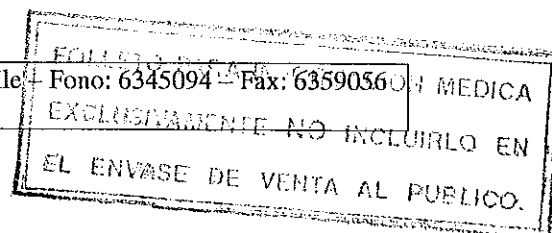
Límite de prescripción usual en adultos:

Hasta 3000 mg al día.

CONTRAINDICACIONES:

Su uso se encuentra contraindicado en los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al levetiracetam o a otros derivados de la pirrolidona, o alguno de los excipientes de la fórmula.

Laboratorios Recalcine S.A. – Av. Vicuña Mackenna 1094, Santiago, Chile
JIA



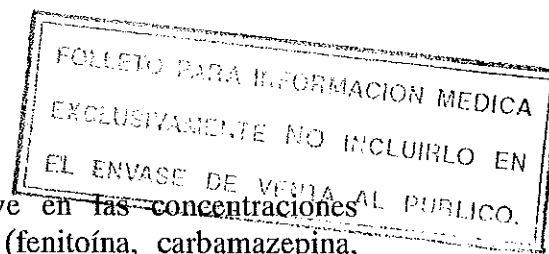
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- De acuerdo con la práctica clínica habitual, si se ha de suprimir la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (por ej., reducciones de 500 mg dos veces al día cada 2 a 4 semanas), con el objeto de minimizar el riesgo potencial de aumento de la frecuencia de las crisis epilépticas. No hay datos suficientes sobre la suspensión del medicamento antiepiléptico concomitante y la continuación de la monoterapia con levetiracetam, una vez que se ha alcanzado el control de la crisis con la terapia conjunta.
- La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir un ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda evaluar la función renal antes de la selección de la dosis. No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.
- Embarazo: No hay datos concluyentes sobre el uso de levetiracetam en la mujer embarazada. Los estudios en animales han evidenciado que el medicamento produce toxicidad durante el proceso de reproducción. No se conoce el riesgo potencial en humanos, por lo cual este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que sea estrictamente necesario. Por otra parte, se debe considerar que la suspensión de los tratamientos antiepilépticos durante el embarazo puede dar lugar a un deterioro de la enfermedad, perjudicando a la madre y al feto.
- Lactancia: Los datos en animales demostraron que levetiracetam se excreta en la leche materna. No se dispone de datos en humanos sobre la presencia de levetiracetam en la leche materna, por lo que no se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento.
- Pacientes pediátricos: La seguridad y eficacia no han sido establecidos, pues no se han realizado estudios apropiados sobre la relación existente entre la edad y los efectos de levetiracetam en la población pediátrica (niños de hasta 16 años de edad).
- No se han realizado estudios de los efectos de levetiracetam sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual, algunos pacientes pueden experimentar, al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis, somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes tengan precaución al realizar actividades que requieran un estado de alerta mental, como conducir un vehículo u operar maquinarias.

INTERACCIONES:

Los datos disponibles indican que levetiracetam no influye en las concentraciones plasmáticas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que, a su vez, estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), agente bloqueador de la secreción tubular renal, inhibe el clearance renal del metabolito principal, sin afectar el



clearance de levetiracetam. De todos modos, los niveles de este metabolito se mantienen bajos. Es de esperar que otros fármacos que se excretan por secreción tubular activa también puedan reducir el clearance renal del metabolito. No se ha estudiado el efecto de levetiracetam sobre probenecid y no se conoce el efecto de levetiracetam sobre otros fármacos activamente secretados (por ej., AINEs, sulfonamidas y metotrexato).

Dosis diarias de 1000 mg de levetiracetam no afectaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona) no fueron modificados. Dosis diarias de 2000 mg de levetiracetam no afectaron la farmacocinética de la digoxina y warfarina; el tiempo de protrombina no fue modificado. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética de levetiracetam.

El grado de absorción de levetiracetam no fue alterado por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente.

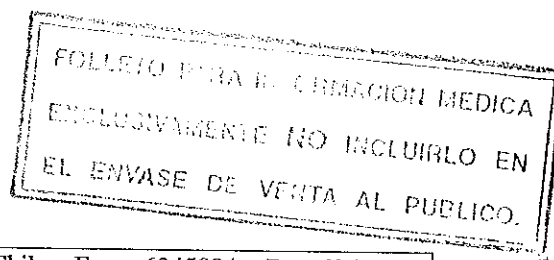
REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:

- Incidencia menos frecuente: Ataxia (torpeza o tambaleo; problemas con el control o coordinación muscular); diplopía (visión doble); infección (fiebre o escalofríos; tos o ronquera; dolor del costado o de la parte inferior de la espalda; dolor o dificultad para orinar); cambios de ánimo o mentales, incluyendo agitación, amnesia, ansiedad, apatía, depresión, inestabilidad emocional, hostilidad y nerviosismo; sinusitis (dolor o sensibilidad alrededor de los ojos o pómulos; fiebre; congestión o aumento de la secreción nasal; dolor de cabeza; tos; dificultad para respirar; estrechez en el pecho).

También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

- Incidencia más frecuente: Astenia (pérdida de la fuerza o energía; dolor o debilidad muscular; sensación de debilidad inusual), mareos, somnolencia - que ocurren predominantemente durante las primeras cuatro semanas de tratamiento; dolor de cabeza; dolor; faringitis (tos; sequedad o dolor de garganta; fiebre; ronquera; aumento de la secreción nasal; sensibilidad e hinchazón de las glándulas del cuello; dificultad para tragar; cambios de la voz).
- Incidencia menos frecuente: Anorexia (pérdida del apetito; pérdida de peso); aumento de la tos; parestesia (sensación de ardor, prurito, adormecimiento, hormigueo o punzadas); rinitis (estornudos; congestión nasal; aumento de la secreción nasal); vértigo.



SOBREDOSIS:

La experiencia con la sobredosis de levetiracetam es muy limitada. La dosis más alta ingerida fue de 6000 mg y el único síntoma reportado en los pocos casos conocidos de sobredosis ha sido la somnolencia.

No hay un antídoto específico para la sobredosis de levetiracetam, por lo que el tratamiento de la sobredosis consiste en lo siguiente:

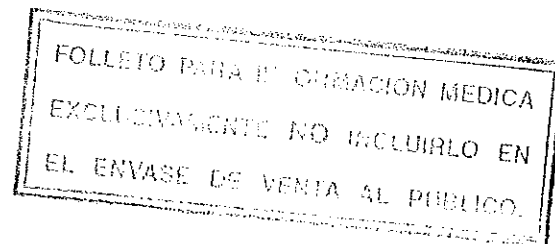
- Para disminuir la absorción: En la sobredosis aguda puede vaciarse el contenido del estómago por lavado gástrico o por inducción de emesis.
- Para mejorar la eliminación: La hemodiálisis standard debe ser considerada, particularmente en los pacientes seleccionados de acuerdo al estado clínico o daño renal. Aproximadamente el 50% de la dosis es eliminada en 4 horas.
- Monitoreo: Se deben monitorear los signos vitales y el estado clínico.
- Cuidado de soporte general: Tratamiento sintomático del paciente.

PRESENTACION:

Envases de xx comprimidos recubiertos.

ALMACENAMIENTO:

Guardar en un lugar fresco y seco, al abrigo de la luz y fuera del alcance de los niños.



BIBLIOGRAFIA

- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 22nd Edition, Vol. I., Eds. Micromedex, Inc, Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2002, p. 1873-1876.
- "USP DI, Advice for the Patient", 22nd Edition, Vol. II, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2002, p.
- "AHFS Drug Information", Gerald K. McEvoy, Eds. The American Society of Health-System Pharmacists, Inc., Bethesda, U.S.A., 2001, p. 2159-2160.
- "Physicians' Desk Reference", 56th Edition, Eds. Medical Economics Company, Inc., Montvale, New Jersey, U.S.A., 2002, p. 3314-3317.
- RxList, The Internet Drug Index, Patient Monographs.
<http://www.rxlist.com/>

