**LEVEPAX®**

**LEVETIRACETAM**

LEVEPAX® 500

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Levetiracetam (Gránulos de recubrimiento entéricos)..... 500 mg

Excipientes……………………….....……………......……… c.p.s.

LEVEPAX® 750

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Levetiracetam (Gránulos de recubrimiento entéricos).... 750 mg

Excipientes……………………………………………......…. c.p.s.

LEVEPAX® 1000

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Levetiracetam (Gránulos de recubrimiento entéricos)..1000 mg

Excipientes…………………………………………….......... c.p.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiepilépticos

MECANISMO DE ACCIÓN Y DATOS FARMACOCINÉTICOS:

Propiedades Farmacodinámicas.

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX14.

El principio activo, Levetiracetam, es un derivado de pirrolidona (enantiómero S de α-etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida), químicamente no relacionado con las sustancias activas antiepilépticas existentes.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del Levetiracetam aún está por aclararse. Los experimentos in vitro e in vivo sugieren que el Levetiracetam no altera las características celulares básicas y la neurotransmisión normal.

Los estudios in vitro publicados en bibliografía científica demuestran que el Levetiracetam afecta los niveles de Ca+2 intraneuronal por inhibición parcial de las corrientes de Ca+2 de tipo N y al reducir la liberación de Ca+2 de las reservas intraneuronales. Además, revierte parcialmente las reducciones en las corrientes activadas por GABA y glicina inducidas por el zinc y las β-carbolinas. Este sitio de unión es la proteína 2A de la vesícula sináptica, que se cree que está involucrada en la fusión de vesículas y la exocitosis del neurotransmisor. El Levetiracetam y los análogos relacionados muestran un orden de rango de afinidad para unirse a la proteína 2A de la vesícula sináptica que se correlaciona con la potencia de su protección anticonvulsiva en el modelo audiogénico de la epilepsia en ratones. Este hallazgo sugiere que la interacción entre Levetiracetam y la proteína de la vesícula sináptica 2A parece contribuir al mecanismo de acción antiepiléptico del medicamento.

Efectos farmacodinámicos

El Levetiracetam induce la protección contra las convulsiones parciales y primarias generalizadas sin tener un efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo.

En el hombre, una actividad en condiciones de epilepsia tanto parcial como generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxística) ha confirmado el perfil farmacológico de amplio espectro de Levetiracetam.

Propiedades Farmacocinéticas.

El Levetiracetam es un compuesto altamente soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal con una baja variabilidad intra e inter-sujeto. No hay modificación del aclaramiento después de la administración repetida. No hay evidencia de ningún género relevante, raza o variabilidad circadiana. El perfil farmacocinético es comparable en pacientes sanos y en pacientes con epilepsia.

Debido a su absorción completa y lineal, los niveles plasmáticos se pueden predecir a partir de la dosis oral de Levetiracetam expresada en mg/kg de peso corporal. Por lo tanto, no hay necesidad de monitorizar el nivel de plasma de Levetiracetam.

Se ha demostrado una correlación significativa entre las concentraciones de saliva y plasma en adultos (la proporción de saliva/plasma osciló entre 1 y 1,7 para la formulación de comprimidos orales).

Adultos y adolescentes

Absorción

El Levetiracetam se absorbe rápidamente después de la administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100%.

Las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) se alcanzan 1,3 horas después de la administración. El estado estacionario se logra después de dos días de un programa de administración dos veces al día.

Las concentraciones máximas (Cmax) son típicamente 31 y 43 μg/mL después de una dosis única de 1.000 mg y una dosis repetida de 1.000 mg dos veces al día, respectivamente.

El grado de absorción es independiente de la dosis y no se altera por los alimentos.

Distribución

No se dispone de datos de distribución de tejidos en humanos.

Ni el Levetiracetam ni su metabolito primario están significativamente unidos a las proteínas plasmáticas (<10%).

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

Biotransformación

El Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La principal vía metabólica (24% de la dosis) es una hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La producción del metabolito primario, ucb L057, no es compatible con las isoformas hepáticas del citocromo P450. La hidrólisis del grupo de acetamida fue medible en un gran número de tejidos, incluidas las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

También se identificaron dos metabolitos menores. Uno se obtuvo por hidroxilación del anillo de pirrolidona (1,6% de la dosis) y el otro por apertura del anillo de pirrolidona (0,9% de la dosis).

Otros componentes no identificados representaron solo el 0.6% de la dosis.

No se evidenció ninguna interconversión enantiomérica in vivo para Levetiracetam o su metabolito primario.

In vitro , se ha demostrado que el Levetiracetam y su metabolito primario no inhiben las principales isoformas del citocromo P450 del hígado humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y hidroxipolasas de epóxido. Además, el Levetiracetam no afecta la glucuronidación in vitro del ácido valproico.

En hepatocitos humanos en cultivo, Levetiracetam tuvo poco o ningún efecto sobre CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. El Levetiracetam causó una leve inducción de CYP2B6 y CYP3A4. Los datos in vitro y los datos de interacción in vivo sobre anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera una inducción enzimática significativa in vivo. Por lo tanto, la interacción de Levetiracetam con otras sustancias, o viceversa, es poco probable.

Eliminación

La vida media plasmática en adultos fue de 7 ± 1 horas y no varió con la dosis, la vía de administración o la administración repetida. El aclaramiento corporal total medio fue de 0,96 mL/min/kg.

La principal vía de excreción fue a través de la orina, lo que representa una media del 95% de la dosis (aproximadamente el 93% de la dosis se excreta en 48 horas). La excreción por heces representó solo el 0.3% de la dosis.

La excreción urinaria acumulada de Levetiracetam y su metabolito primario representó el 66% y el 24% de la dosis, respectivamente, durante las primeras 48 horas.

El aclaramiento renal de Levetiracetam y ucb L057 es de 0,6 y 4,2 mL/min/kg respectivamente, lo que indica que el Levetiracetam se excreta por filtración glomerular con reabsorción tubular posterior y que el metabolito primario también se excreta por secreción tubular activa además de la filtración glomerular. La eliminación de Levetiracetam se correlaciona con el aclaramiento de creatinina.

Población geriátrica

En los ancianos, la vida media se incrementa en un 40% (10 a 11 horas). Esto se relaciona con la disminución de la función renal en esta población (Ver Posología y Modo de uso).

Insuficiencia renal

El aclaramiento corporal aparente de Levetiracetam y de su metabolito primario se correlaciona con el aclaramiento de creatinina. Por lo tanto, se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de Levetiracetam, según el aclaramiento de creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (ver Posología y Modo de uso).

En pacientes adultos con enfermedad renal en estado terminal, la vida media es de aproximadamente 25 y 3,1 horas durante los periodos interdialíticos e intradialíticos, respectivamente.

La eliminación fraccionada de Levetiracetam fue del 51% durante una sesión de diálisis típica de 4 horas.

Deterioro hepático

En pacientes con insuficiencia hepática leve y 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% debido a una insuficiencia renal concomitante (ver Posología y Modo de uso).

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes a partir de los 16 años con epilepsia recién diagnosticada.

Está indicado como terapia complementaria:

-En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes a partir de los 12 años con epilepsia mioclónica juvenil.

-En el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

POSOLOGÍA Y MODO DE USO:

Posología

Monoterapia para adultos y adolescentes a partir de los 16 años.

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, que se debe aumentar a una dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día después de dos semanas. La dosis puede aumentarse aún más en 250 mg dos veces al día cada dos semanas, dependiendo de la respuesta clínica. La dosis máxima es de 1500 mg dos veces al día.

Terapia complementaria para adultos (≥ 18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) que pesen 50 kg o más:

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis puede iniciarse el primer día de tratamiento.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis diaria se puede aumentar hasta 1,500 mg dos veces al día.

Los cambios de dosis se pueden hacer en 500 mg dos veces al día incrementos o disminuciones cada dos a cuatro semanas.

Discontinuación

Si debe suspenderse el uso de Levetiracetam, se recomienda retirarlo gradualmente (p. Ej. En adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: 500 mg disminuyen dos veces al día cada dos a cuatro semanas).

Poblaciones especiales

Adultos mayores (65 años y mayores)

Se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes ancianos con función renal comprometida (ver "Insuficiencia renal" a continuación).

Insuficiencia renal

La dosis diaria debe ser individualizada de acuerdo con la función renal.

Para pacientes adultos, consulte la siguiente tabla y ajuste la dosis como se indica. Para utilizar esta tabla de dosificación, se necesita una estimación del aclaramiento de creatinina (CLcr) del paciente en mL/min. La CLcr en mL/min puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dL), para adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más, la siguiente fórmula:



Luego Clcr se ajusta para el área de la superficie del cuerpo (BSA) de la siguiente manera:



Ajuste de la dosis para pacientes adultos y adolescentes que pesan más de 50 kg con insuficiencia renal:



(1)Se recomienda una dosis de carga de 750 mg el primer día de tratamiento con Levetiracetam.

(2)Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar la insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50% de la dosis diaria de mantenimiento cuando el aclaramiento de creatinina es <60 mL/min/1,73m2.

Monoterapia

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

No hay datos disponibles.

Método de Administración

Los comprimidos recubiertos deben tomarse por vía oral, tragarse con una cantidad suficiente de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo u otros derivados de pirrolidona o a algunos de los excipientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Insuficiencia renal

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 seleccionar la dosis (ver Posología y Modo de Uso).

Lesión renal aguda

El uso de Levetiracetam se puede asociar muy raramente a una lesión renal aguda, con un tiempo de inicio que va desde unos pocos días hasta varios meses.

Recuento de células sanguíneas

Se puede presentar casos raros de recuentos sanguíneos disminuidos (neutropenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) en asociación con la administración de Levetiracetam, generalmente al inicio del tratamiento. Se recomienda el recuento completo de células sanguíneas en pacientes con debilidad importante, pirexia, infecciones recurrentes o trastornos de la coagulación (ver Reacciones Adversas)

Suicidio

Se puede presentar casos de suicidio, intento de suicidio, ideación suicida y comportamiento en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluido Levetiracetam). Por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos de depresión y/o ideas y comportamientos suicidas, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben buscar al médico en caso de que aparezcan signos de depresión y/o ideación o comportamiento suicida.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Las reacciones adversas que se presentan con mayor frecuencia son nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareos. El perfil de seguridad de Levetiracetam es generalmente similar en todos los grupos de edad (pacientes adultos y pediátricos) y en todas las indicaciones de epilepsia.

Las reacciones adversas se enumeran en la siguiente tabla por Clase de órganos del sistema y por frecuencia. Las reacciones adversas se presentan en el orden de disminución de la gravedad y su frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes (≥1/10); común (≥1/100 a <1/10); poco común (≥1/1,000 a <1/100); raro (≥1/10,000 a <1/1,000) y muy raro (<1/10,000).



Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de Farmacovigilancia: farmacovigilancia@quimfa.com.py

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:

Medicamentos antiepilépticos

El Levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos existentes (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de Levetiracetam.

Al igual que en adultos, no hay evidencia de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que reciben hasta 60 mg/kg/día de Levetiracetam.

Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en pacientes pediátricos con epilepsia confirmó que el tratamiento complementario con Levetiracetam administrado por vía oral no influyó en las concentraciones séricas en el estado estacionario de carbamazepina y valproato administrados concomitantemente. Sin embargo, los datos sugieren un 20% más de aclaramiento de Levetiracetam en niños que toman medicamentos antiepilépticos inductores de enzimas. No se requiere ajuste de dosis.

Probenecid

El probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueador de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario, pero no de Levetiracetam. Sin embargo, la concentración de este metabolito permanece baja.

Metotrexato

La administración concomitante de Levetiracetam y metotrexato puede disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que resulta en un aumento/prolongación de la concentración de metotrexato en la sangre hasta niveles potencialmente tóxicos. Los niveles de metotrexato en sangre y Levetiracetam deben monitorizarse cuidadosamente en pacientes tratados concomitantemente con los dos fármacos.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas.

Levetiracetam 1,000 mg al día no influye en la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestadiol y levonorgestrel); los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona) no son modificados. Levetiracetam 2,000 mg al día no influye en la farmacocinética de digoxina y warfarina; Los tiempos de protrombina no son modificados. La administración conjunta con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no influye en la farmacocinética de Levetiracetam.

Laxantes

Puede disminuir la eficacia de Levetiracetam cuando el macrogol laxante osmótico se administra concomitantemente con Levetiracetam oral. Por lo tanto, no se debe tomar macrogol por vía oral durante una hora antes y durante una hora después de tomar Levetiracetam.

Comida y alcohol

El grado de absorción de Levetiracetam no es alterado por los alimentos, pero la tasa de absorción se redujo ligeramente.

No hay datos disponibles sobre la interacción de Levetiracetam con alcohol.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Síntomas

Se puede presentar en caso de sobredosis somnolencia, agitación, agresión, nivel de conciencia deprimido, depresión respiratoria y coma.

Tratamiento

Después de una sobredosis aguda, el estómago se puede vaciar por lavado gástrico o por inducción de emesis. No existe un antídoto específico para el Levetiracetam. El tratamiento de una sobredosis será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficiencia de extracción del dializador es del 60% para Levetiracetam y del 74% para el metabolito primario.

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de Toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011)

RESTRICCIONES DE USO

Trastornos de la fertilidad: No se dispone de datos clínicos, se desconoce el riesgo potencial para humanos.

Mujeres en edad fértil: El tratamiento con Levetiracetam debe revisarse cuando una mujer planea quedar embarazada. Al igual que con todos los medicamentos antiepilépticos, debe evitarse la interrupción repentina del Levetiracetam, ya que esto puede llevar a convulsiones de gran avance que podrían tener graves consecuencias para la mujer y el feto.

Embarazo: Levetiracetam puede usarse durante el embarazo, si después de una evaluación cuidadosa se considera clínicamente necesario. En tal caso, se recomienda la dosis efectiva más baja. Se debe garantizar un manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas tratadas con Levetiracetam.

Pasaje de la droga a leche materna: El Levetiracetam se excreta en la leche materna humana. Por lo tanto, la lactancia materna no es recomendable. Sin embargo, si se necesita el tratamiento con Levetiracetam durante la lactancia, el beneficio/riesgo del tratamiento debe sopesarse considerando la importancia de la lactancia materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se recomienda precaución en aquellos pacientes al realizar tareas especializadas, como conducir vehículos o manejar maquinaria. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan o utilicen máquinas hasta que se establezca que su capacidad para realizar tales actividades no se ve afectada.

CONSERVACIÓN:

Almacenar a temperatura entre 15° y 30 °C.

PRESENTACIÓN

LEVEPAX® 500

Caja conteniendo 10 comprimidos recubiertos

Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos

LEVEPAX® 750

Caja conteniendo 10 comprimidos recubiertos

Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos

LEVEPAX® 1000

Caja conteniendo 10 comprimidos recubiertos

Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos

Estos medicamentos deben ser utilizados únicamente por prescripción médica y no podrán repetirse sin nueva indicación del facultativo. En caso de uso de estos medicamentos sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables será de exclusiva responsabilidad de quién lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma estos productos sin consultar a su médico.

D.T.: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Prof. N° 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS