

**Levetiracetam 1000 mg** Genfar

**COMPRIADOS RECUBIERTOS**

1. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**  
Cada comprimido recubierto contiene:  
Levetiracetam.....1000 mg  
Excipientes .....c.s.

2. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**  
Levetiracetam está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes de 16 años de edad o mayores con un nuevo diagnóstico de epilepsia.  
Levetiracetam está indicado como terapia concomitante

- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad 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.

2.2. **Dosis y vía de administración**  
**Vía de administración:** oral  
**Forma de administración:** oral

**Posología**  
*Monoterapia En adultos y adolescentes mayores de 16 años*  
La dosis inicial recomendada es de 500 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día.

*Terapia concomitante 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 1.500 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.

**Insuficiencia hepática**  
Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)  
Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida (ver "Insuficiencia renal").

Insuficiencia renal  
La dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal.  
La tabla siguiente indica cómo debe ajustarse la dosificación en pacientes adultos. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del aclaramiento de creatinina (ClCr), en ml/min, del paciente. El ClCr, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más utilizando la fórmula siguiente:

$$Cl_{cr} (ml/min) = \frac{1140 \cdot edad^{0.739} \cdot peso^{0.724}}{72 \cdot creatinina\ sérica (mg/dl)} \times 0,85$$

(×0,85 para mujeres)

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

$$Cl_{cr} (ml/min/1,73m^2) = \frac{Cl_{cr} (ml/min)}{ASC\ del\ sujeto (m^2)} \times 1,73$$

Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50 kg con insuficiencia renal:

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50 – 79	500 a 1.000 mg dos veces al día
Moderada	30 – 49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día <sup>10)</sup>
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis <sup>11)</sup>	-	500 a 1.000 mg una vez al día <sup>12)</sup>

<sup>10)</sup> Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.  
<sup>11)</sup> Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

**TIRO**

280 mm

110mm APROX.

Espacio para Pharmacode

10mm

990

1 mm

5 mm

300 mm

RETIRO

280 mm

990

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Trastornos gastrointestinales

Trastornos hepatobiliares

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Trastornos generales alteraciones en y lugar de administración

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Tos

Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas

Pruebas anormales de la función hepática

Fallo hepático, hepatitis

Rash

Alopecia, eczema, prurito.

Debilidad muscular, migaja

Astenia/ fatiga

Lesión

Tratamiento de la sobredosificación  
En la sobredosis aguda puede vaciarse el contenido del estómago por lavado gástrico o por inducción de la emesis. No hay un antidoto específico para levetiracetam. El tratamiento de la sobredosificación será sintomático y puede incluir hemodilísis. La eficacia de la eliminación por diálisis es del 60 % para el levetiracetam y del 74 % para el metabolito primario.

3. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**  
**3.1 Propiedades farmacodinámicas**  
Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, Código ATC: N03AX14.  
El principio activo, levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de α -etil-2-oxo-1- pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

**Mecanismo de acción**  
El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar, pero parece ser diferente de los mecanismos de acción de los antiepilépticos actuales. Los estudios *in vivo* e *in vitro* sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula.

Estudios *in vitro* muestran que levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de Ca<sup>2+</sup>, mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca<sup>2+</sup> tipo N, y reduciendo la liberación de Ca<sup>2+</sup> de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y β-carbolinas.

Por otra parte, estudios *in vitro* muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral de roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiógeno de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

**Efectos farmacodinámicos**  
Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y de generalizada primaria sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo.

En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal), ha confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico de levetiracetam.

**3.2 propiedades farmacocinéticas**  
Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra- e inter-individual. No hay modificación del aclaramiento después de la administración repetida. No hay evidencia de variabilidad relevante de género, raza o circadiana. El perfil farmacocinético en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable.

Debido a que su absorción es completa y lineal, se pueden predecir los niveles plasmáticos, expresados como mg/kg de peso corporal, tras la administración oral de levetiracetam. Por consiguiente, no se necesita monitorizar los niveles plasmáticos de levetiracetam.

En adultos y niños se ha mostrado una correlación significativa entre las concentraciones en saliva y en plasma (tasa de concentraciones salivaplasma van de 1 a 1,7 para la formulación de comprimidos y para la formulación de solución oral tras 4 horas después de la dosis).

Adultos y adolescentes  
**Absorción**  
Levetiracetam se absorbe rápidamente después de su administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100 %.

El pico de nivel plasmático (C<sub>max</sub>) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días con la pauta de administración de dos veces al día. Los valores normales del pico plasmático (C<sub>max</sub>) después de una dosis simple de 1.000 mg y de una dosis repetida de 1.000 mg dos veces al día son del 31 y 43 µg/ml respectivamente.

El grado de absorción es dosis-independiente y no está alterado por los alimentos.

Se no dispone de datos de distribución tisular en humanos. Ni levetiracetam ni su metabolito primario se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (< 10 %). El volumen de distribución del levetiracetam es aproximadamente de 0,5 a 0,7 l/kg, valor cercano al volumen total del agua corporal.

**Biотransformación**  
Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24 % de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario, urch L057, no está soportada por las isoformas del citocromo P450

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 levetiracetam. La retirada de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

**Lactancia**  
Levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda la lactancia natural. Sin embargo, si durante el periodo de lactancia es necesario el tratamiento con levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniendo en cuenta la importancia de la lactancia natural.

**Fertilidad**  
En los estudios en animales no se detectó impacto sobre la fertilidad. No hay datos clínicos disponibles, se desconoce el posible riesgo en humanos.

2.7 **Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria**  
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Por tanto, se recomienda precaución a los pacientes cuando realicen tareas que requieran habilidad específica, p. ej. conducir vehículos o utilizar maquinaria. Se aconseja a los pacientes no conducir o utilizar maquinaria hasta que se compruebe que su capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

2.8 **Reacciones adversas**  
**Resumen del perfil de seguridad**  
El perfil de acontecimientos adversos que se muestra más abajo se basa en el análisis del conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo en todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3.416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos se complementan con el uso de levetiracetam en los correspondientes ensayos de extensión abierta, así como con la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de seguridad de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad (adultos y pacientes pediátricos) y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia.

**Lista tabulada de reacciones adversas**  
A continuación se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes, niños y lactantes mayores de 1 mes) y en la experiencia post-comercialización de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. La frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (< 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000).

Clasificación por órganos del sistema MedDRA	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis			Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia, leucopenia	Panцитopenia, neutropenia, agranulocitosis	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción al fármaco con esofimilia y síntomas sistémicos (DRESS)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia	
Trastornos psiquiátricos	Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad	Intento de suicidio, ideación suicida, alteraciones psicóticas, comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación	Suicidio consumado, trastornos de personalidad, pensamiento anormal	
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/miastenia, parresias, alteración de la atención	Coreoatetosis, discinesia, hiperkinesia
Trastornos oculares			Diplopía, visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo			

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y debe 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 o comportamientos suicidas.

**Población pediátrica**  
La formulación en comprimidos no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. Los datos disponibles en niños no sugieren ningún 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 levetiracetam no han sido evaluadas en profundidad en lactantes con epilepsia menores de 1 año. Solo 35 lactantes menores de 1 año con crisis de inicio parcial estuvieron expuestos en los ensayos clínicos, de los cuales sólo 13 eran < 6 meses.

2.5 **interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**  
**Medicamentos antiepilépticos**  
Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de Levetiracetam.

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam. Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato. Sin embargo los datos sugieren un incremento del aclaramiento de levetiracetam del 20 % en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean derivados enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

**Probenecid**  
Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día, agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. Con todo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos. Es de esperar que otros fármacos que se excretan por secreción tubular activa puedan reducir también el aclaramiento renal del metabolito. No se ha estudiado el efecto del levetiracetam sobre el probenecid y no se conoce el efecto de levetiracetam sobre otros fármacos secretados activamente, p. ej. AINES, sulfonamidas y metotrexato.

**Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas**  
Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influcioneran la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influcioneran la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

**Antiácidos**  
No se dispone de datos sobre la influencia de los antiácidos sobre la absorción del levetiracetam.

**Laxantes**  
Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam. Por ello, no se debe tomar macrogol por vía oral al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

**Alimentos y alcohol**  
El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente. No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

2.6 **Fertilidad, embarazo y lactancia**  
**Embarazo**  
Los datos postcomercialización de varios registros de embarazo prospectivos han documentado hallazgos en alrededor de 1000 mujeres expuestas a levetiracetam en monoterapia durante el primer trimestre del embarazo. En general, estos datos no sugieren un aumento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas graves, aunque no se puede excluir completamente el riesgo teratogénico. El tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos está asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia y por tanto se debe considerar la monoterapia. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.  
Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea clínicamente necesario.  
Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar a las concentraciones de levetiracetam. Se ha observado la disminución de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam durante el

Insuficiencia renal

Insuficiencia hepática

2.3 **Contraindicaciones**  
Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 4.1.

2.4 **Advertencias y Precauciones**  
**Suspensión del tratamiento**  
De acuerdo con la práctica clínica habitual, si se ha de suprimir la medicación con Levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en lactantes mayores de 6 meses, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de dosis no deberían exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas; en los lactantes menores de 6 meses: las reducciones de dosis no deberían exceder de los 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

**Insuficiencia renal**  
La administración de Levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis (ver la sección 2.2.)

**Suicidio**  
Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis 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.

01

02

03

04

CELESTINE D19/2.1

01

02

03

04

Referencia:  
Ins. Levetiracetam 1000 mg Comprimidos recubiertos Genfar

Código SAP: CLES56214E

Código de Arte: I219

Versión: 2 Revisión: 1

Código de Monografía: AEMPS

Fecha Revisión/Versión: N/A

Dimensiones: 280 x 300 mm

Pharmacode: 990 

Tintas: 1 Pantone NEGRO U

País: PERÚ

Fecha: 17 Septiembre 2019

Histórico:  
Nuevo SAP y Pharmacode Versión 2.1 sustituye a 1.2 Cambio de fabricante Cód SAP: CLES56027E Fecha: 05 Mayo 2016

Nota: Verifique cuidadosamente el contenido de esta muestra antes de enviarla a impresión.

Genfar