CALLEXE® XR

LEVETIRACETAM

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA

Venta Bajo Receta - Industria Argentina

Fórmulas
Comprimidos recubiertos de liberación extendida x 500 mg
Cada comprimido recubierto de liberación extendida contiene: LEVETIRACETAM 500,000 mg. Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa K 15 132,000 mg; fosfato tricálcico 15,790 mg; dióxido de silicio coloidal 3,300 mg; estearato de magnesio 8,910 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 6,000 mg; polietilenglicol 6000 2,800 mg; bióxido de titanio 5,200 mg; talco 5,000 mg; povidona K-30 1,000 mg.

Comprimidos recubiertos de liberación extendida x 750 mg
Cada comprimido recubierto de liberación extendida contiene: LEVETIRACETAM 750,000 mg. Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa K 15 198,000 mg; fosfato tricálcico 23,685 mg; dióxido de silicio coloidal 4,950 mg; estearato de magnesio 13,365 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 9,000 mg; polietilenglicol 6000 4,200 mg; bióxido de titanio 7,800 mg; talco 7,500 mg; povidona K-30 1,500 mg.

Acción Terapéutica: medicación antiepiléptica.

Indicaciones: terapia adyuvante en el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial en pacientes ≥ 16 años de edad con epilepsia.

Acción Farmacológica: el mecanismo preciso mediante el cual levetiracetam ejerce su efecto antiepiléptico es desconocido. La actividad antiepiléptica de levetiracetam se evaluó en un número de modelos animales de convulsiones epilépticas. Levetiracetam no inhibió convulsiones únicas inducidas por la estimulación máxima con corriente eléctrica o diferentes quicio-convulsivantes y mostró sólo una actividad mínima en la estimulación submáxima y en las pruebas de umbral. Se observó protección, sin embargo, contra la actividad generalizada secundariamente, a partir de convulsiones focales inducidas por pilocarpina y ácido kaínico, dos quimio-convulsivantes que inducen a convulsiones que mimetizan algunas características de las crisis de inicio parcial complejas en seres humanos con generalización secundaria. Levetiracetam también mostró propiedades inhibitorias en el modelo de activación inducida en ratas, otro modelo de crisis parciales complejas en seres humanos, ambas durante el desarrollo de la activación inducida y en el estado de activación inducida completa. El valor predictivo de estos modelos de animales para tipos específicos de epilepsia en seres humanos es incierto.
Registros in vitro e in vivo de la actividad epileptiforme del hipocampo demostraron que levetiracetam inhibe el disparo de ráfagas sin afectar la excitabilidad neuronal normal, lo que sugiere que levetiracetam puede prevenir en forma selectiva la hipersincronización del disparo de ráfagas epileptiformes y la propagación de la actividad convulsiva.
Levetiracetam con concentraciones de hasta 10 μM no demostró afinidad de unión para una variedad de receptores conocidos, tales como aquellos asociados con benzodiazepinas, GABA (ácido gamma aminobutírico), glicina, NMDA (N-metil-D-aspartato), sitios de recaptación y sistemas de segundo mensajero. Además, estudios in vitro no lograron encontrar un efecto de levetiracetam sobre las corrientes de sodio abiertas por voltaje neuronal o de calcio de tipo T y la dosis de levetiracetam no parece facilitar directamente la neurotransmisión GABAérgica. Sin embargo, estudios in vitro demostraron que levetiracetam se opone a la actividad de los moduladores negativos de las corrientes abiertas por GABA y glicina e inhibe parcialmente las corrientes de calcio de tipo N en las neuronas.
Se ha descripto un sitio de unión saturable y ester-reoeselectivo a neuronas en el tejido cerebral de la rata para levetiracetam. Los datos experimentales indican que este sitio de unión es la proteína de la vesícula sináptica SV2A, que se piensa está involucrada en la regulación de la exocitosis de la vesícula. Aunque la significación molecular de la unión de levetiracetam a la proteína de la vesícula sináptica SV2A no está entendida, levetiracetam y los análogos relacionados mostraron un orden de rango de afinidad para SV2A que se correlacionó con la potencia de su actividad anticonvulsiva en ratones con tendencia a las convulsiones audiogénicas. Estos hallazgos sugieren que la interacción de levetiracetam con la proteína SV2A podría contribuir al mecanismo de acción antiepiléptico de la droga.

Farmacocinética: levetiracetam se absorbe casi completamente después de la administración oral. La farmacocinética de levetiracetam es lineal e invariable con el tiempo, con una baja variabilidad intra-sujeto e inter-sujeto. Levetiracetam no se une significativamente a las proteínas (<10% de unión) y su volumen de distribución es cercano al volumen de agua intracelular y extracelular. Sesenta y seis por ciento (66%) de la dosis es excretada sin cambios por vía renal. 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 se excretan por vía renal. La vida media plasmática de levetiracetam durante los estudios es aproximadamente de entre 6 a 8 horas. La vida media aumenta en los pacientes ancianos (principalmente debido a un deterioro del clearance renal) y en sujetos con deterioro renal.
Absorción y Distribución
La administración única de dos comprimidos de 500 mg de levetiracetam de liberación prolongada una vez por día produjo concentraciones plasmáticas máximas comparables y el área bajo la curva vs. tiempo iguales que con la administración de un comprimido de 500 mg de levetiracetam de liberación inmediata dos veces por día

en condiciones de ayuno., Luego de la ingesta de comprimidos de levetiracetam de liberación prolongada de dosis múltiples, el grado de exposición (AUC0-24) fue similar al grado de exposición después de la ingesta de comprimidos de levetiracetam de liberación inmediata. La Cmax y la Cmin fueron menores en 17% y 26% después de la ingesta de comprimidos de levetiracetam de liberación prolongada de múltiples dosis. La ingesta de un desayuno rico en grasas y calorías antes de la administración de los comprimidos de levetiracetam de liberación prolongada causó una concentración máxima mayor, y un tiempo promedio más prolongado hasta el máximo. El tiempo promedio hasta el máximo (Tmax) fue de 2 horas más con alimentos.
Dos comprimidos de 750 mg de levetiracetam de liberación prolongada fueron bioequivalentes a la administración única de 3 comprimidos de 500 mg de levetiracetam de liberación prolongada.
Metabolismo
Levetiracetam no se metaboliza ampliamente en seres humanos. La vía metabólica principal es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida, que produce el metabolito ácido carboxílico, ucb L057 (24% de la dosis) y no depende de ninguna isoenzima del citocromo P450 hepático. El principal metabolito es inactivo en modelos de convulsiones en animales. Se identificaron dos metabolitos menores 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 existe interconversión enantiomérica de levetiracetam o su metabolito principal.
Eliminación
La vida media plasmática de levetiracetam en adultos es 7 ± 1 hora y es inalterada por otra dosis, vía de administración o administración repetida. Levetiracetam se elimina de la circulación sistémica por excreción renal como una droga sin cambio que 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 una reabsorción tubular parcial posterior. El metabolito ucb L057 es excretado por la filtración glomerular y la secreción tubular activa con un clearance renal de 4 mL/min/kg. La eliminación de levetiracetam está correlacionada con el clearance de creatinina. El clearance de levetiracetam es reducido en pacientes con deterioro de la función renal [ver Uso en Poblaciones Específicas, Posología y Modo de Administración].
Interacciones Farmacocinética
Los datos in vitro sobre las interacciones metabólicas indican que es poco probable que el levetiracetam produzca, o esté sujeto a, interacciones farmacocinéticas. Levetiracetam y su principal metabolito, en concentraciones bien por encima de los niveles Cmax logrados dentro del rango de dosis terapéutica, no son inhibidores de ni sustratos de alta afinidad para las isoformas de citocromo P450 del hígado humano, la hidrolasa epoxídica o las enzimas de UDP-glucuronidación. Además, el levetiracetam no afecta a la glucuronidación in vitro del ácido valproico. La farmacocinética de levetiracetam de liberación inmediata es lineal con el rango de dosis de 500-5000 mg. Levetiracetam y su metabolito principales unen en menos del 10% a las proteínas plasmáticas. Por lo tanto, las interacciones clínicamente significativas con otras drogas durante la competición por los sitios de unión de proteínas no son probables.
Las posibles interacciones farmacocinéticas de o con levetiracetam de liberación inmediata se evaluaron en estudios farmacocinéticos clínicos (fenitoína, valproato, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales, probenecid) y a través de estudios farmacocinéticos en los estudios clínicos controlados con placebo en pacientes epilépticos [ver Interacciones Medicamentosas]. El potencial para interacciones medicamentosas para levetiracetam de liberación prolongada se espera que sea similar al de levetiracetam de liberación inmediata.
Poblaciones Especiales
Ancianos
Existen datos farmacocinéticos insuficientes para tratar específicamente el uso de levetiracetam de liberación prolongada en la población de ancianos.
La farmacocinética de levetiracetam de liberación inmediata se evaluó en 16 sujetos ancianos (de entre 61 a 88 años) con clearance de creatinina que oscilaba de 30 a 74 mL/min. Después de la administración oral dos veces por día de la dosis, durante 10 días, el clearance corporal total disminuyó un 38% y la vida media fue 2,5 horas más prolongada en los ancianos, en comparación con la de los adultos sanos. Esto probablemente se deba a la disminución en la función renal en estos sujetos.
Pacientes Pediátricos
No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de levetiracetam XR en pacientes menores de 16 años.
Sexo

La Cmax de levetiracetam de liberación prolongada fue 21-30% más elevada y la AUC fue 8-18% más alta en las mujeres (N = 12) en comparación con los hombres (N = 12). Sin embargo, los clearance ajustados por peso corporal fueron comparables.
Raza
No se han realizado estudios farmacocinéticos formales acerca de los efectos de la raza con levetiracetam de liberación prolongada o de liberación inmediata. Sin embargo, las comparaciones de estudios cruzados que involucraban a caucásicos (N = 12) y asiáticos (N = 12), muestran que la farmacocinética de levetiracetam de liberación inmediata fue comparable entre las dos razas.
Deterioro renal
El efecto de levetiracetam liberación prolongada en pacientes con deterioro renal no fue evaluado en estudios bien controlados. Sin embargo, se espera que el efecto en los pacientes tratados con levetiracetam liberación prolongada sea similar al observado en los estudios bien controlados de levetiracetam comprimidos de liberación inmediata. En pacientes con enfermedad renal terminal que realizan diálisis, se recomienda que levetiracetam de liberación inmediata se use en vez de levetiracetam liberación prolongada.
Se estudió la disposición de levetiracetam de liberación inmediata en sujetos adultos con grados variables de función renal. El clearance corporal total de levetiracetam es reducido en pacientes con deterioro de la función renal en un 40% en el grupo leve (CLcr = 50-80 ml/min), 50% en el grupo moderado (CLcr = 30-50 ml/min) y 60% en el grupo con deterioro renal severo (CLcr < 30 ml/min). El clearance de levetiracetam está correlacionado con el clearance de creatinina.
En pacientes anúricos (con enfermedad renal en etapa terminal), el clearance corporal total disminuyó 70% en comparación con los sujetos normales (CLcr > 80 ml/min). Aproximadamente 50% de la acumulación de

levetiracetam en el organismo se elimina durante un procedimiento estándar de hemodiálisis de 4 horas.
Se debe reducir la dosis en pacientes con deterioro de la función renal que reciben levetiracetam liberación prolongada; levetiracetam de liberación inmediata se debe administrar a los pacientes en diálisis [ver Posología y Modo de Administración].
Deterioro Hepático
En sujetos con deterioro hepático leve (Child-Pugh A) a moderado (Child-Pugh B), la farmacocinética de levetiracetam fue inalterada. En pacientes con deterioro hepático severo (Child-Pugh C), el clearance corporal total fue del 50% del de los sujetos normales, pero el clearance renal disminuido representó la mayoría de la disminución. No se necesita ajuste de la dosis para pacientes con deterioro hepático.

Posología y Modo de administración: los comprimidos deben tomarse enteros; no deben ser masticados, rotos, ni triturados. El tratamiento debe iniciarse con una dosis de 1000 mg una vez por día. La dosis diaria puede ser ajustada con aumentos de 1000 mg cada 2 semanas hasta una dosis diaria máxima recomendada de 3000 mg.
Pacientes Adultos con Deterioro de la Función Renal
Se debe individualizar la dosificación de levetiracetam liberación prolongada de acuerdo con el estado de la función renal del paciente. Las dosis recomendadas y el ajuste de la dosis para adultos se muestran en la Tabla 1. Para utilizar esta tabla de dosificación, se necesita un estimado del clearance de creatinina del paciente (CLcr) en ml/min. El CLcr en ml/min puede ser estimado a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula.

$$CLcr = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \times ^{1} 0,85$$

[1] para pacientes de sexo femenino

Luego, el CLcr se ajusta para el área de superficie corporal (BSA) de la siguiente manera:

$$CLcr\ (mL/\ min/1,73m2) = \frac{CLcr\ (mL/\ min)\ x}{BSA\ del\ sujeto\ (m^2)} \times 1,73$$

Tabla 1 - Régimen de ajuste de la dosis para pacientes adultos con deterioro de la función renal

Grupo	*Clearance* de Creatinina (mL/min/1,73m^2)	Dosis (mg)	Frecuencia
Normal	> 80	1000 a 3000	Cada 24 h
Leve	50 – 80	1000 a 2000	Cada 24 h
Moderado	30 – 50	500 a 1500	Cada 24 h
Severo	< 30	500 a 1000	Cada 24 h

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo.

Advertencias y Precauciones
Comportamiento e Ideas Suicidas
Las drogas antiepilépticas (AEDs), incluyendo levetiracetam liberación prolongada, aumentan el riesgo de comportamientos o pensamientos suicidas en pacientes que toman estas drogas para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier AED para cualquier indicación deben ser controlados por la aparición o empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamiento suicida y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o comportamiento.
Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos con control de placebo (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 AEDs diferentes mostraron que los pacientes randomizados para una de las AEDs tuvieron aproximadamente el doble de riesgo (Riesgo Relativo ajustado 1,8; IC del 95%:1,2; 2,7) de pensamiento o comportamiento suicida en comparación con los pacientes randomizados a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración de tratamiento promedio de 12 semanas, el índice de incidencia estimado de comportamiento o ideas suicidas entre 27.863 pacientes tratados con AED fue del 0,43%, en comparación con el 0,24% entre 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o comportamiento suicidas por cada 530 pacientes tratados. Existieron cuatro suicidios en pacientes tratados con la droga en los ensayos y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir alguna conclusión sobre el efecto de la droga en el suicidio.
El mayor riesgo de pensamientos o comportamiento suicida con AEDs se observó tan pronto como una semana después de comenzar el tratamiento farmacológico con AEDs y persistió durante todo el tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida después de las 24 semanas.
El riesgo de pensamientos o comportamiento suicida fue generalmente consistente entre las drogas en los datos analizados. El hallazgo del aumento del riesgo con AEDs de diferentes mecanismos de acción y entre una variedad de indicaciones sugiere el riesgo corresponde a todas las AED utilizadas en cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente por edad (de 5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados. La Tabla 2 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todas las AEDs evaluadas.

Tabla 2 - Riesgo por indicación para drogas antiepilépticas en los análisis agrupados

Indicación	Pacientes tratados con placebo con eventos cada 1000 Pacientes	Pacientes tratados con la droga con eventos cada 1000 Pacientes	Riesgo Relativo: Incidencia de eventos en pacientes tratados con la droga/ Incidencia en pacientes tratados con Placebo	Diferencia de riesgo: pacientes adicionales tratados con la droga con eventos cada 1000 pacientes
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Psiquiátrica	5,7	8,5	1,5	2,9
Otra	1,0	1,8	1,9	0,9
Total	2,4	4,3	1,8	1,9

El riesgo relativo de pensamientos o comportamiento suicida fue superior en los ensayos clínicos de epilepsia respecto de los ensayos clínicos de condiciones psiquiátricas o de otro tipo, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátricas.
Cualquiera que considere prescribir levetiratecam liberación prolongada o cualquier otra AED debe considerar el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida con respecto al riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben AEDs están asociadas por sí mismas con la morbilidad y mortalidad y con un aumento en el riesgo de pensamientos y comportamiento suicidas. Si aparecieran pensamientos y comportamiento suicidas durante el tratamiento, el médico que prescribe necesita considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente podría estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.
Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben estar informados acerca de que las AEDs aumentan el riesgo de pensamientos y comportamiento suicidas y se les debe notificar sobre la necesidad de estar alertas acerca de la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de la depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o comportamiento o la aparición de pensamientos y comportamiento suicidas o pensamientos relacionados con hacerse daño a sí mismos. Los comportamientos que preocupen deben informarse inmediatamente a los profesionales para el cuidado de la salud.
Reacciones Adversas Neuropsiquiátricas
Levetiracetam liberación prolongada
En algunos pacientes que experimentaron convulsiones de inicio parcial, levetiracetam liberación prolongada causa somnolencia, mareos y anormalidades en el comportamiento. En el ensayo controlado, a doble ciego, de levetiracetam liberación prolongada, llevado a cabo en pacientes que experimentaron convulsiones de inicio parcial, el 7,8% de los pacientes tratados con levetiracetam liberación prolongada experimentó somnolencia en comparación con el 2,5% de los pacientes tratados con placebo. Se informaron mareos en el 5,2% de los pacientes tratados con levetiracetam liberación prolongada en comparación con el 2,5% de los pacientes tratados con placebo.
Un total del 6,5% de los pacientes tratados con levetiracetam liberación prolongada experimentó trastornos de conducta no psicótica (informada como irritabilidad y agresión) en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. La irritabilidad se informó en el 6,5% de los pacientes tratados con levetiracetam liberación prolongada. Se informó agresión en el 1,3% de los pacientes tratados con levetiracetam liberación prolongada. Ningún paciente discontinuó el tratamiento ni tuvo que reducir una dosis como resultado de estas reacciones adversas. El número de pacientes expuestos a levetiracetam liberación prolongada fue considerablemente menor que el número de pacientes expuestos a levetiracetam comprimidos de liberación inmediata en ensayos controlados. Por lo tanto, ciertas reacciones adversas observadas en los ensayos controlados de levetiracetam de liberación inmediata también pueden ocurrir en pacientes que están recibiendo levetiracetam liberación prolongada.
Levetiracetam comprimidos de liberación inmediata
En ensayos controlados de LEVETIRACETAM comprimidos de liberación inmediata en pacientes que experimentaron convulsiones de inicio parcial, LEVETIRACETAM de liberación inmediata causa la aparición de reacciones adversas del sistema nervioso central que pueden clasificarse en las siguientes categorías: 1) somnolencia y fatiga, 2) dificultades en la coordinación, y 3) anormalidades en el comportamiento.
En ensayos controlados de pacientes adultos con epilepsia que experimentaron convulsiones de inicio parcial, el 14,8% de los pacientes tratados con Levetiracetam de liberación inmediata informó somnolencia, en comparación con el 8,4% de los pacientes tratados con placebo. No hubo una respuesta clara a la dosis de hasta 3000 mg/día.
En ensayos controlados de pacientes adultos con epilepsia que experimentaron convulsiones de inicio parcial, el 14,7% de pacientes tratados informó astenia, en comparación con el 9,1% de los pacientes tratados con placebo. Un total de 3,4% de los pacientes tratados con levetiracetam de liberación inmediata experimentó dificultades en la coordinación, (informadas como ataxia, marcha anormal y falta de coordinación) en comparación con el 1,6% de los pacientes tratados con placebo. Somnolencia, astenia y dificultades en la coordinación ocurrieron más frecuentemente en las primeras 4 semanas del tratamiento. En ensayos controlados de pacientes con epilepsia que experimentaron convulsiones de inicio parcial, 5 (0,7%) de los pacientes tratados con levetiracetam de liberación inmediata experimentaron síntomas psicóticos, en comparación con 1 (0,2%) de los pacientes tratados con placebo. Un total del 13,3% de los pacientes tratados con levetiracetam de liberación inmediata experimentó otros síntomas de comportamiento (informados como agresión, agitación, ira, ansiedad, apatía, despersonalización, depresión, labilidad emocional, hostilidad, irritabilidad, etc.) en comparación con el 6,2% de los pacientes tratados con placebo.
Convulsiones por abstinencia
Las drogas antiepilépticas, incluyendo Levetiracetam liberación prolongada, deben retirarse gradualmente para minimizar el potencial de aumento de la frecuencia de convulsiones.
Anormalidades Hematológicas

Aunque no hubo anormalidades hematológicas evidentes observadas en los pacientes tratados en el estudio controlado de levetiracetam liberación prolongada, el número limitado de pacientes hace que cualquier conclusión sea tentativa. Los datos de los pacientes con convulsiones parciales en los estudios controlados de levetiracetam de liberación inmediata deben considerarse como relevantes para los pacientes tratados con levetiracetam liberación prolongada.
En ensayos controlados de levetiracetam comprimidos de liberación inmediata en pacientes que experimentaron convulsiones de inicio parcial, se observaron disminuciones menores, pero estadísticamente significativas, en comparación con el placebo en el recuento total medio de glóbulos rojos (0,03 x 106/mm3), hemoglobina media (0,09 g/dL) y hematocrito medio (0,38%) en pacientes tratados con levetiracetam de liberación inmediata. Un total del 3,2% de los pacientes tratados y el 1,8% de los pacientes tratados con placebo tuvo por lo menos una reducción posiblemente significativa de glóbulos blancos (≤2,8 x 109/L), y el 2,4% de los pacientes tratados y el 1,4% de pacientes tratados con placebo tuvo por lo menos una reducción posiblemente significativa en el recuento de neutrófilos (≤1,0 x 109/L). De los pacientes tratados con un recuento bajo de neutrófilos, todos excepto uno llegaron hacia o hasta el nivel basal con tratamiento continuado. Ningún paciente fue discontinuado debido a bajos recuentos de neutrófilos.
Análisis de Laboratorio
Si bien los efectos en los análisis de laboratorio no fueron clínicamente significativos con el tratamiento de levetiracetam liberación prolongada, se espera que los datos de los estudios controlados realizados con levetiracetam comprimidos de liberación inmediata sean considerados relevantes para los pacientes tratados con levetiracetam liberación prolongada. Aunque la mayoría de los análisis de laboratorio no estén sistemáticamente alterados con el tratamiento con levetiracetam de liberación inmediata, se observaron anormalidades relativamente infrecuentes en los parámetros hematológicos y análisis de la función hepática.
Interacciones medicamentosas
Información General
Los datos in vitro sobre interacciones metabólicas indican que es poco probable que levetiracetam liberación prolongada produzca o esté sujeto a, interacciones farmacocinéticas. Levetiracetam y su metabolito principal, con concentraciones bien por encima de los niveles de Cmax logrados dentro del rango de dosis terapéutico, no son ni inhibidores ni sustratos de alta afinidad para las isoformas del citocromo P450 hepático humano, epóxido hidratasa o las enzimas UDP de glucuronización. Además, levetiracetam no afecta la glucuronización in vitro del ácido valproico. Levetiracetam circula principalmente no unido (<10% unido) a las proteínas plasmáticas; por lo tanto son poco probables interacciones clínicamente significativas con otras drogas a través la competencia por los sitios de unión a las proteínas.
Se evaluaron las interacciones farmacocinéticas potenciales en estudios clínicos farmacocinéticos (fenitoína, valproato, anticonceptivos orales, digoxina, warfarina, probenecid) y a través del screening farmacocinético en los estudios clínicos con control de placebo en pacientes con epilepsia. Los siguientes son los resultados de estos estudios. El potencial para interacciones medicamentosas para levetiracetam liberación prolongada se espera que sea esencialmente el mismo que con levetiracetam comprimidos de liberación inmediata.
Fenitoína
Levetiracetam comprimidos de liberación inmediata (3.000 mg diarios) no tuvo efecto sobre la disposición farmacocinética de fenitoína en pacientes con epilepsia refractaria. La farmacocinética de levetiracetam tampoco fue afectada por la fenitoína.
Valproato
Levetiracetam comprimidos de liberación inmediata (1.500 mg dos veces por día) no alteró la farmacocinética de valproato en voluntarios sanos. Valproato 500 mg dos veces por día no modificó el porcentaje o el grado de absorción de levetiracetam o su clearance plasmático o excreción urinaria.
Otras Drogas Antiepilépticas
Levetiracetam no tiene influencia en la concentración plasmática de otras AEDs (carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona y valproato) y estas AEDs no tienen influencia en la farmacocinética de levetiracetam.
Anticonceptivos Orales
Levetiracetam comprimidos de liberación inmediata (500 mg dos veces por día) no influenció la farmacocinética de un anticonceptivo oral que contenía 0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel, o de los niveles de hormona luteinizante y progesterona, indicando que es poco probable el deterioro de la eficacia anticonceptiva. La coadministración de este anticonceptivo oral no influenció la farmacocinética de levetiracetam.
Digoxina
Levetiracetam comprimidos de liberación inmediata (1.000 mg dos veces por día) no influenció la farmacocinética y la farmacodinámica (ECG) de la digoxina administrada como una dosis diaria de 0,25 mg. La coadministración de la digoxina no influenció la farmacocinética de levetiracetam.
Warfarina
Levetiracetam comprimidos de liberación inmediata (1.000 mg dos veces por día) no influenció la farmacocinética de R y S warfarina. El levetiracetam no se afectó el tiempo de protrombina. La coadministración de warfarina no afectó la farmacocinética de levetiracetam.
Probenecid
Probenecid, un agente bloqueante de la secreción tubular renal, administrado con una dosis de 500 mg cuatro veces por día, no cambió la farmacocinética de levetiracetam 1.000 mg dos veces por día. La Cssmax del metabolito ucb L057, fue aproximadamente el doble en la presencia de probenecid mientras que la fracción de la droga excretada sin cambios en orina permaneció igual. El clearance renal de ucb L057 en presencia de probenecid disminuyó en un 60%, probablemente relacionado a la inhibición competitiva de la secreción tubular de ucb L057. No se estudió el efecto de levetiracetam comprimidos de liberación inmediata sobre probenecid.
Embarazo
Categoría C de Embarazo
No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En estudios llevados a cabo en animales, levetiracetam evidenció toxicidad de desarrollo, incluyendo efectos teratogénicos, en dosis similares o mayores a las dosis terapéuticas en seres humanos. Levetiracetam liberación prolongada sólo debe ser usado durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.
Trabajo de Parto y Parto

Se desconoce el efecto de levetiracetam liberación prolongada sobre el trabajo de parto y el parto.
Lactancia: levetiracetam se excreta por la leche materna. Debido a las potenciales reacciones adversas serias para los lactantes a cuya madre se les estuviera administrando levetiracetam liberación prolongada, se debe decidir discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, tomando en consideración la importancia de la droga para la madre.
Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad y la efectividad de levetiracetam liberación prolongada en pacientes menores a los 16 años de edad.
Uso en geriatría: existen cantidades insuficientes de sujetos ancianos en ensayos controlados de epilepsia para evaluar de manera adecuada la eficacia de levetiracetam liberación prolongada en estos pacientes. Se espera que la seguridad de levetiracetam liberación prolongada en los pacientes ancianos de 65 años de edad y mayores sea compatible con la seguridad observada con levetiracetam comprimidos de liberación inmediata. Del número total de sujetos en estudios clínicos de levetiracetam de liberación inmediata, 347 tenían 65 o más años. No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad entre estos sujetos y sujetos más jóvenes. Hubo un número insuficiente de sujetos ancianos en ensayos controlados de epilepsia para evaluar de manera adecuada la efectividad de levetiracetam de liberación inmediata en estos pacientes.
Debido a que los pacientes ancianos tienen una mayor probabilidad de tener una disminución de la función renal, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y puede ser útil monitorear la función renal.
Uso en Pacientes con Deterioro de la Función Renal
Se debe tener precaución al administrar a pacientes con deterioro renal moderado y severo y en pacientes que realizan hemodiálisis. Se debe reducir la dosificación en pacientes con deterioro de la función renal que reciben levetiracetam liberación prolongada [ver Posología y Modo de Administración].
El clearance de levetriracetam de liberación inmediata disminuye en pacientes con deterioro renal y está correlacionado con el clearance de creatinina.
ABUSO DE DROGAS Y DROGADEPENDENCIA
No se ha evaluado el potencial de abuso y dependencia de levetiracetam liberación prolongada en estudios en seres humanos.

Reacciones adversas
Levetiracetam comprimidos de liberación prolongada
En el estudio clínico bien controlado que se realizó utilizando levetiracetam liberación prolongada en pacientes con convulsiones de inicio parcial, las reacciones adversas más frecuentemente informadas en pacientes que recibieron levetiracetam liberación prolongada en combinación con otras AEDs, que no se observaron con una frecuencia equivalente entre los pacientes tratados con placebo, fueron irritabilidad y somnolencia.
La Tabla 3 enumera las reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes con epilepsia tratados con levetiracetam liberación prolongada que participaron en el estudio con control de placebo y que fueron numéricamente más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo. En este estudio, se agregó tanto levetiracetam liberación prolongada como placebo a la terapia de AED concurrente. Las reacciones adversas fueron generalmente de intensidad leve a moderada.

Tabla 3: - Incidencia (%) de reacciones adversas emergentes del tratamiento en el estudio complementario con control de placebo por Sistema Corporal (reacciones adversas ocurridas en al menos el 5% de los pacientes tratados con levetiracetam liberación prolongada y que ocurrieron con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo).

Sistema Corporal/ Reacción Adversa	Levetiracetam liberación prolongada (N = 77) %	Placebo (N = 79) %
Trastornos Gastrointestinales		
Náuseas	5	3
Infecciones e infestaciones		
Gripe	8	4
Nasofaringitis	7	5
Trastornos del Sistema Nervioso		
Somnolencia	8	3
Mareos	5	3
Trastornos Psiquiátricos		
Irritabilidad	7	0

Discontinuación o reducción de la dosis en El Estudio Clínico Bien Controlado de levetiracetam liberación prolongada
En el estudio clínico bien controlado que se realizó utilizando levetiracetam liberación prolongada, el 5,2% de los pacientes que estaban recibiendo levetiracetam liberación prolongada y el 2,5% de los que recibieron placebo discontinuaron su uso como resultado de un evento adverso. Las reacciones adversas que causaron discontinuación y que ocurrieron más frecuentemente en pacientes tratados con levetiracetam liberación prolongada que en los pacientes tratados con placebo fueron astenia, epilepsia, ulceración en la boca, rash e insuficiencia respiratoria. Cada una de estas reacciones adversas causó la discontinuación de un paciente tratado con levetiracetam liberación prolongada y en ninguno de los pacientes tratados con placebo.
La Tabla 4 enumera las reacciones adversas observadas en los estudios bien controlados de levetiracetam comprimidos de liberación inmediata en pacientes adultos que experimentaron convulsiones de inicio parcial. Se espera que las reacciones adversas para levetiracetam liberación prolongada sean similares a las que se observaron con levetiracetam comprimidos de liberación inmediata.

Tabla 4: - Incidencia (%) de reacciones adversas emergentes del tratamiento en estudios complementarios con

control de placebo en adultos que experimentaron convulsiones de inicio parcial por Sistema Corporal (reacciones adversas ocurridas en al menos el 1% de los pacientes tratados con levetiracetam de liberación inmediata y que ocurrieron con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con Placebo).

Sistema Corporal / Reacción Adversa	Levetiracetam de liberación inmediata (N = 769) %	Placebo (N = 439) %
Cuerpo como Unidad		
Astenia	15	9
Dolor de cabeza	14	13
Infección	13	8
Dolor	7	6
Sistema Digestivo		
Anorexia	3	2
Sistema Nervioso		
Somnolencia	15	8
Mareos	9	4
Depresión	4	2
Nerviosismo	4	2
Ataxia	3	1
Vértigo	3	1
Amnesia	2	1
Ansiedad	2	1
Hostilidad	2	1
Parestesia	2	1
Labilidad emocional	2	0
Sistema Respiratorio		
Faringitis	6	4
Rinitis	4	3
Aumento de la tos	2	1
Sinusitis	2	1
Sentidos Especiales		
Diplopía	2	1

Además, las siguientes reacciones adversas se observaron en otros estudios bien controlados de levetiracetam comprimidos de liberación inmediata: trastorno del equilibrio, trastornos en la atención, eccema, hiperquinesia, deterioro de la memoria, mialgia, trastornos de la personalidad, prurito y visión borrosa.
Experiencia Posterior a la Comercialización
Además de las reacciones adversas enumeradas anteriormente [ver Reacciones Adversas], se han informado los siguientes eventos adversos durante el uso posterior a la aprobación de levetiracetam comprimidos de liberación inmediata. Debido a que estos eventos se informan de manera voluntaria de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga. El listado es alfabetizado: prueba de función hepática anormal, insuficiencia hepática, hepatitis, leucopenia, neutropenia, pancreatitis, pancitopenia (con supresión de la médula ósea identificada en alguno de estos casos), trombocitopenia y pérdida de peso. Se ha informado alopecia con el uso de levetiracetam de liberación inmediata, se observó una recuperación en la mayoría de los casos en que se discontinuó levetiracetam de liberación inmediata.

Sobredosificación
Signos, Síntomas y Hallazgos de Laboratorio de Sobredosis Aguda en Seres Humanos
Los signos y síntomas de una sobredosis de levetiracetam liberación prolongada se esperan que sean similares a aquellos observados con levetiracetam comprimidos de liberación inmediata. La dosis más alta conocida de levetiracetam de liberación inmediata oral recibida en el programa de desarrollo clínico fue de 6.000 mg/día. Aparte de somnolencia, no existieron reacciones adversas en los pocos casos conocidos de sobredosis en los ensayos clínicos. Se observaron casos de somnolencia, agitación, agresión, nivel de conciencia deprimido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam de liberación inmediata en el uso posterior a la comercialización.
Tratamiento o Manejo de la Sobredosis
No existe un antídoto específico para la sobredosis con levetiracetam liberación prolongada. Si está indicado, se debe intentar la eliminación de la droga sin absorber por emesis o por lavado gástrico; se deben cumplir con las precauciones habituales para conservar las vías respiratorias. Se indica el tratamiento de apoyo general del paciente incluyendo el control de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Se debe contactar a un Centro de Control Toxicológico Certificado para obtener información actualizada sobre el tratamiento de la sobredosis con levetiracetam liberación prolongada.
Hemodiálisis
Los procedimientos estándares de hemodiálisis causan un clearance significativo de levetiracetam (aproximadamente el 50% en 4 horas) y deben ser considerados en casos de sobredosis. Aunque no se ha realizado hemodiálisis en los pocos casos conocidos de sobredosis, puede indicarse según el estado clínico

del paciente o en pacientes con un deterioro renal significativo.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación extendida.
Fecha de última revisión: marzo 2012

Forma de conservación
- Conservar a temperatura inferior a 30ºC.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.
MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado N° 53.872
Laboratorios CASASCO S.A.I.C.
Boyacá 237- Buenos Aires

E-1980-01 / D2291 / Act.02/2012

CASASCO