CALLEXE®

INYECTABLE I.V.

LEVETIRACETAM

Venta Bajo Receta - Industria Argentina

Fórmula: cada frasco ampolla x 5 ml contiene: levetiracetam 500,0 mg. Excipientes: acetato de sodio trihidrato 8,2 mg, cloruro de sodio 45,0 mg, ácido acético glacial solución 10% v/v c.s.p. pH 5,5, agua para inyectables c.s.p. 5,0 ml.

Acción Terapéutica: anticonvulsivante.

Indicaciones: CALLEXE inyectable es una alternativa para pacientes adultos (16 años o mayores) cuando, temporariamente, no es factible la administración oral .
Crisis de inicio parcial
CALLEXE está indicado como una terapia complementaria en el tratamiento de crisis de inicio parcial en adultos con epilepsia.
Convulsiones Mioclónicas en Pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil
CALLEXE está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de convulsiones mioclónicas en adultos con epilepsia mioclónica juvenil.
Convulsiones Tónico Clónicas Generalizadas Primarias
CALLEXE está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos con epilepsia generalizada idiopática.

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 de animales de convulsiones epilépticas. Levetiracetam no inhibió convulsiones únicas inducidas por la estimulación máxima con corriente eléctrica o diferentes quimio-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 epileptiforme y la propagación de la actividad convulsiva. Levetiracetam en 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 neuronales 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 estereoselectivo 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 significancia 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: dosis equivalentes de levetiracetam intravenoso (IV) y levetiracetam oral resultan en Cmax, Cmin, y exposición sistémica total a levetiracetam equivalentes cuando se administra levetiracetam como una infusión de 15 minutos.
Se ha estudiado la farmacocinética de levetiracetam en sujetos adultos sanos, pacientes adultos y pediátricos con epilepsia, sujetos geriátricos y sujetos con deterioro renal y hepático.
Perspectiva General
Levetiracetam se absorbe rápidamente y casi completamente después de la administración oral. Levetiracetam inyectable y comprimidos son bioequivalentes. 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. Aumenta en los pacientes geriátricos (principalmente debido a un deterioro del clearance renal) y en sujetos con deterioro renal.
Distribución
La equivalencia de levetiracetam inyectable y la formulación oral fue demostrada en un estudio de biodisponibilidad con 17 voluntarios sanos. En este estudio, se diluyeron 1.500 mg de levetiracetam en 100 ml de solución salina estéril al 0,9% y se infundió durante 15 minutos. La velocidad de infusión seleccionada proporcionó concentraciones plasmáticas de levetiracetam al final del período de infusión similares a las logradas en el Tmax después de una dosis oral equivalente. Se demostró que la infusión intravenosa de levetiracetam 1.500 mg es equivalente a levetiracetam comprimidos orales 3 x 500 mg. El perfil farmacocinético independiente del tiempo de levetiracetam se demostró luego de la infusión intravenosa de 1.500 mg durante 4 días con administración 2 veces por día. El AUC(0-12) en fase estable fue equivalente al AUCinf posterior a la dosis única equivalente. Levetiracetam y su principal metabolito se unen en menos del 10% a las proteínas plasmáticas; por lo tanto es poco probable que ocurran interacciones clínicamente significativas con otras drogas a través de la competencia de sitios de unión a proteínas.
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 [consulte Uso en Poblaciones Específicas y Dosificación y Administración].
Interacciones farmacocinéticas
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.
Las posibles interacciones farmacocinéticas de o con levetiracetam 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 [consulte Interacciones Medicamentosas].
Poblaciones especiales
Ancianos: la farmacocinética de levetiracetam se evaluó en 16 sujetos ancianos (de entre 61 a 88 años) con clearance de creatinina que se extendía de 30 a 74 mL/min. Después de la administración oral dos veces al día de la dosis, durante 10 días, el clearance corporal total disminuyó 38% y la vida media fue 2,5 horas más prolongada en los ancianos, comparada 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 la inyección de KEPPRA en pacientes menores de 16 años.
Sexo: Cmax y AUC de levetiracetam fueron 20% más elevados en las mujeres (N = 11) en comparación con los hombres (N = 12). Sin embargo, los clearances ajustados por el peso corporal fueron comparables.
Raza: no se han realizado estudios farmacocinéticos formales acerca de los efectos de la raza. Sin embargo, las comparaciones de estudios cruzados que involucraban a caucásicos (N = 12) y asiáticos (N = 12), demuestran que la farmacocinética de levetiracetam fue comparable entre las dos razas. Debido a que levetiracetam se excreta principalmente en forma renal y no existen diferencias raciales importantes en el clearance de creatinina, no se esperan diferencias farmacocinéticas debidas a la raza. Deterioro renal: Se estudió la disposición de levetiracetam 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 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 y, después de la diálisis, se deben administrar dosis complementarias a los pacientes [consulte Dosificación y Administración]. Insuficiencia Hepática: En sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) a moderada (Child-Pugh B), la farmacocinética de levetiracetam no sufrió cambios. En pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C), el clearance corporal total fue el 50% que el de los sujetos normales, pero la disminución del clearance renal representó la mayor parte de la disminución. No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Posología y Modo de administración
Información general
CALLEXE inyectable está indicado para uso intravenoso solamente y debe ser diluido previo a la administración. CALLEXE inyectable (500 mg/5 ml) debe ser diluido en 100 ml de un diluyente compatible [ver Posología y Administración] y administrado por vía intravenosa como una infusión IV de 15 minutos.
El producto con partículas o decoloración no debe ser utilizado. Cualquier porción sin usar del vial de CALLEXE inyectable debe ser descartado.
Exposición inicial a CALLEXE
Se puede iniciar el tratamiento con CALLEXE por administración tanto intravenosa como oral.
Crisis de inicio parcial:
En ensayos clínicos de levetiracetam oral, se mostró la efectividad de dosis diarias de 1.000 mg, 2.000 mg y 3.000 mg administradas como una dosificación de dos veces por día. Aunque en algunos estudios existió una tendencia hacia una mayor respuesta con dosis mayores, no se demostró un aumento constante en la respuesta con una dosis incrementada.
Se debe iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 1.000 mg/día, administrada como una dosificación dos veces por día (500 mg dos veces por día). Se pueden administrar incrementos de dosis adicionales (1.000 mg/día adicionales cada 2 semanas) hasta una dosis diaria máxima recomendada de 3.000 mg/día. Se utilizaron dosis mayores a 3.000 mg/día en estudios abiertos con levetiracetam comprimidos por períodos de 6 meses y más prolongados. No existe evidencia que dosis mayores a 3.000 mg/día confieran beneficios adicionales.
Convulsiones Mioclónicas en Pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil
Se debe iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 1.000 mg/día, administrada como una dosificación dos veces por día (500 mg dos veces por día). Se debe aumentar la dosis en 1.000 mg/día cada 2 semanas hastaa la dosis diaria recomendada de 3.000 mg. No se ha estudiado la efectividad de dosis inferiores a 3.000 mg/día.
Convulsiones Tónico-clónicas Generalizadas Primarias
Se debe iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 1.000 mg/día, administrada como una dosificación dos veces por día (500 mg dos veces por día). Se debe aumentar la dosis en 1.000 mg/día cada 2 semanas hasta la dosis diaria recomendada de 3.000 mg. No se ha estudiado en forma adecuada la efectividad de dosis inferiores a 3.000 mg/día.
Terapia de reemplazo
Al cambiar levetiracetam oral, la dosis intravenosa diaria total de levetiracetam debe ser equivalente a la dosis diaria total y a la frecuencia de levetiracetam oral y debe ser administrada como una infusión intravenosa de 15 minutos posterior a la dilución en 100 ml de un diluyente compatible.
Cambio a la Administración Oral
Al final del período de tratamiento intravenoso, se puede cambiar al paciente a la administración de levetiracetam oral en la dosis diaria y frecuencia equivalentes de la administración intravenosa.
Instrucciones de Dosificación
CALLEXE Inyectable está indicado para uso intravenoso solamente y debe ser diluido previo a la administración. Un vial de CALLEXE inyectable contiene 500 mg de levetiracetam (500 mg/5 ml). Ver la Tabla 1 para la preparación y administración recomendadas de CALLEXE inyectable para lograr una dosis de 500 mg, 1.000 mg o 1.500 mg.

Tabla 1: Preparación y Administración de CALLEXE inyectable

Dosis	Volumen de retirada	Volumen del diluyente	Tiempo de infusión
500 mg	5 ml (una ampolla de 5 ml)	100 ml	15 minutos
1.000 mg	10 ml (dos ampollas de 5 ml)	100 ml	15 minutos
1.500 mg	15 ml (tres ampollas de 5 ml)	100 ml	15 minutos

Por ejemplo, para preparar una dosis de 1.000 mg, diluir 1 0 ml de CALLEXE inyectable en 100 ml de un diluyente compatible [ver Posología y Administración] y administrar por vía intravenosa una infusión de 15 minutos.
Pacientes Adultos con Deterioro de la Función Renal
Se debe individualizar la dosificación de CALLEXE de acuerdo al estado de la función renal del paciente. Las dosis recomendadas y el ajuste de la dosis para adultos se muestran en la Tabla 2. 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.

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

1 *para pacientes del sexo femenino*

Tabla 2: Régimen de Ajuste de Dosis para Pacientes Adultos con Deterioro de la Función Renal

Grupo	Clearance de Creatinina (ml/min)	Dosis (mg)	Frecuencia
Normal	> 80	500 a 1.500	Cada 12 h
Leve	50 – 80	500 a 1.000	Cada 12 h
Moderado	30 – 50	250 a 750	Cada 12 h
Seve ro	< 30	250 a 500	Cada 12 h
Pacientes con enfermedad renal en etapa terminal bajo diálisis	-----	500 a 1.000	Cada 12 h

1 *Posterior a la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.*

Compatibilidad y Estabilidad
Se encontró que levetiracetam Inyectable era físicamente compatible y químicamente estable cuando se lo mezcló con los siguientes diluyentes y drogas antiepilépticas durante al menos 24 horas y se lo conservó en bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) a temperatura ambiente controlada de 15-30ºC (59-85ºF).
Diluyentes
Solución de cloruro de sodio (al 0,9%) inyectable, USP
Solución Ringer Lactato
Solución de dextrosa al 5% inyectable, USP
Otras Drogas Antiepilépticas
Lorazepam
Diazepam

Valproato sódico
No existen datos para respaldar la compatibilidad física de levetiracetam inyectable con drogas antiepilépticas que no están arriba enumeradas.
Los productos medicinales parenterales deben ser inspeccionados en forma visual para detectar partículas y decoloración previo a la administración siempre y cuando lo permitan la solución y el envase.
Contraindicaciones: no posee.
Advertencias y Precauciones
Reacciones Adversas Neuropsiquiátricas
Crisis de inicio parcial
En algunos adultos que experimentan crisis de inicio parcial, levetiracetam causa reacciones adversas del sistema nervioso central que se pueden clasificar en las siguientes categorías: 1) somnolencia y fatiga, 2) dificultades en la coordinación y 3) anormalidades de conducta.
En ensayos controlados de pacientes adultos con epilepsia que experimentan crisis de inicio parcial, el 14,8% de los pacientes tratados con levetiracetam informaron somnolencia, en comparación con el 8,4% de los pacientes tratados con placebo. No hubo una respuesta clara a la dosis de hasta 3.000 mg/día. En un estudio donde no existió titulación, alrededor del 45% de los pacientes que recibieron 4.000 mg/día informaron somnolencia. La somnolencia fue considerada seria en el 0,3% de los pacientes tratados, en comparación con el 0% en el grupo tratado con placebo. Aproximadamente el 3% de los pacientes tratados con levetiracetam discontinuaron el tratamiento debido a la somnolencia, en comparación con el 0,7% de los pacientes tratados con placebo. En el 1,4% de los pacientes tratados y en el 0,9% de los pacientes tratados con placebo se redujo la dosis, mientras que el 0,3% de los pacientes tratados fueron hospitalizados debido a somnolencia.
En ensayos controlados de pacientes adultos con epilepsia que experimentaban crisis de inicio parcial, el 14,7% de los pacientes tratados informó astenia, en comparación con el 9,1% de los pacientes tratados con placebo. Se discontinuó el tratamiento en el 0,8% de los pacientes tratados en comparación con el 0,5% de los pacientes tratados con placebo. En el 0,5% de los pacientes tratados y en el 0,2% de los pacientes tratados con placebo se redujo la dosis.
Un total del 3,4% de los pacientes tratados con levetiracetam experimentaron dificultades de coordinación (informados como ataxia, marcha anormal o incoordinación) en comparación con el 1,6% de los pacientes tratados con placebo. Un total del 0,4% de los pacientes en ensayos controlados discontinuó el tratamiento con levetiracetam debido a ataxia, en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. En el 0,7% de los pacientes tratados y en el 0,2% de los pacientes tratados con placebo se redujo la dosis debido a dificultades de coordinación, mientras que uno de los pacientes tratados fue hospitalizado debido al empeoramiento de la ataxia preexistente.
Ocurrieron somnolencia, astenia y dificultades de coordinación con mayor frecuencia dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento. En ensayos controlados de pacientes con epilepsia que experimentaban crisis de inicio parcial, 5 (0,7%) de los pacientes tratados con levetiracetam experimentaron síntomas psicóticos en comparación a 1 (0,2%) paciente tratado con placebo. Dos (0,3%) de los pacientes tratados con levetiracetam fueron hospitalizados y se discontinuó su tratamiento. Ambos eventos, informados como psicosis, se desarrollaron dentro de la primera semana del tratamiento y se resolvió dentro de 1 a 2 semanas posterior a la discontinuación del tratamiento. Otros dos eventos, informados como alucinaciones, ocurrieron después de 1 a 5 meses y se resolvieron dentro de los 2 a 7 días mientras que los pacientes permanecieron en tratamiento. En un paciente que experimentó depresión psicótica que ocurrió dentro de un mes, los síntomas se resolvieron dentro de los 45 días mientras que el paciente continuó el tratamiento. Un total del 13,3% de los pacientes tratados con levetiracetam experimentó otros síntomas de conducta (informados como agresión, agitación, enojo, ansiedad, apatía, despersonalización, depresión, labilidad emocional, hostilidad, irritabilidad, etc.), en comparación al 6,2% de los pacientes tratados con placebo. Aproximadamente la mitad de estos pacientes informaron estos eventos dentro de las primeras 4 semanas. Un total del 1,7% de los pacientes tratados discontinuó el tratamiento debido a estos eventos, en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con placebo. La dosis de tratamiento se redujo en el 0,6% de los pacientes tratados y en el 0,5% de los pacientes tratados con placebo. Un total del 0,6% de los pacientes tratados tuvo un evento de conducta serio (en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con placebo) y fueron hospitalizados.
Además, 4 (0,5%) de los pacientes tratados tuvieron intentos de suicidio en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. Uno de estos pacientes completó el suicidio. En los otros 3 pacientes, los eventos no llevaron a la discontinuación o a la reducción de la dosis. Los eventos ocurrieron después que los pacientes habían sido tratados entre 4 semanas y 6 meses.
Convulsiones Mioclónicas
Durante el desarrollo clínico, el número de pacientes con convulsiones mioclónicas expuestos a levetiracetam fue considerablemente menor que el número con crisis parciales. Por lo tanto, era más probable que ocurra un subregistro de ciertas reacciones adversas en la población con convulsiones mioclónicas. En algunos pacientes que experimentan convulsiones mioclónicas, levetiracetam causó somnolencia y anormalidades de conducta. Se espera que los eventos observados en pacientes con crisis parciales podrían ocurrir en pacientes con EMJ.
En el ensayo controlado doble ciego en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil que experimentaban convulsiones mioclónicas, el 11,7% de los pacientes tratados con levetiracetam experimentaron somnolencia en comparación al 1,7% de los pacientes tratados con placebo. Ningún paciente discontinuó el tratamiento debido a la somnolencia. En el 1,7% de los pacientes tratados con levetiracetam y en el 0% de los pacientes tratados con placebo se redujo la dosis debido a la somnolencia.
Ocurrieron trastornos de conducta no psicóticos (informados como agresión e irritabilidad) en el 5% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. Ocurrieron trastornos del estado de ánimo no psicóticos (informados como ánimo deprimido, depresión y cambios en el estado de ánimo) en el 6,7% de los pacientes tratados con placebo en comparación con el 3,3% de los pacientes tratados con placebo. Un total del 5.0% de los pacientes tratados con levetiracetam tuvieron una reducción en la dosis o discontinuaron el tratamiento debido a eventos de conducta o psiquiátricos (informados como ansiedad, ánimo deprimido, depresión, irritabilidad, y nerviosismo), en comparación al 1,7% de los pacientes tratados con placebo.
Convulsiones Tónico-Clónicas Generalizadas Primarias
Durante el desarrollo clínico, el número de pacientes con epilepsia tónico-clónica generalizada expuesto a levetiracetam fue considerablemente menor que el número con epilepsia parcial, arriba descripto. Al igual que en los pacientes con crisis parcial, los síntomas de conducta parecieron estar asociados con el tratamiento con levetiracetam. También se describieron trastornos en la marcha y somnolencia en el estudio con convulsiones generalizadas primarias, pero sin diferencias entre los grupos tratados con placebo y con levetiracetam y sin discontinuaciones considerables. Aunque se puede esperar que los eventos relacionados con la droga observados en pacientes con crisis parcial se observarían en pacientes con epilepsia generalizada primaria (por ejemplo, somnolencia y trastornos de la marcha), estos eventos pueden no haber sido observados debido al menor tamaño de la muestra.
En algunos pacientes que experimentan convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias, levetiracetam causa anormalidades de conducta.
En el ensayo controlado doble ciego en pacientes con epilepsia generalizada idiopática que experimentaban convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias, el evento psiquiátrico informado con mayor frecuencia fue la irritabilidad, que ocurrió en el 6,3% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 2,4% de los paciente tratados con placebo. Además, ocurrieron trastornos de conducta no psicóticos (informados como conducta anormal, agresión, trastornos de conducta e irritabilidad) en el 11,4% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 3,6% de los pacientes tratados con placebo. De los pacientes tratados con levetiracetam que experimentaron trastornos de conducta no psicóticos, un paciente discontinuó el tratamiento debido a la agresión.
Trastornos del estado de ánimo no psicóticos (informados como enojo, apatía, depresión, alteración del estado de ánimo, cambios en el estado de ánimo, negativismo, ideas suicidas y llanto) ocurrieron en el 12,7% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 8,3% de pacientes tratados con placebo. Ningún paciente tratado con levetiracetam discontinuó o tuvo una reducción de la dosis como resultado de estos eventos. Un paciente tratado con levetiracetam experimentó ideas suicidas. Un paciente experimentó conductas delirantes que requirió una disminución de la dosis de levetiracetam. En un estudio abierto a largo plazo que examinó pacientes con diferentes formas de epilepsia generalizada primaria, junto con los trastornos de conducta no psicóticos, 2 de los 192 pacientes estudiados exhibieron conducta de tipo psicótica. La conducta, en un caso, se caracterizó por alucinaciones auditivas e ideas suicidas y llevó a la discontinuación de levetiracetam. El otro caso se describió como un empeoramiento de esquizofrenia preexistente y no llevó a la discontinuación de la droga.
Convulsiones por retirada
Las drogas antiepilépticas, incluyendo levetiracetam, deben ser retiradas gradualmente para minimizar el potencial del aumento de la frecuencia de las convulsiones.
Anormalidades Hematológicas
Crisis de inicio parcial
Se observaron disminuciones menores, pero estadísticamente significativas, en comparación con el placebo en el recuento total de glóbulos rojos medio (RBC) (0,03 x 106/mm3), hemoglobina media (0,09 g/dL), y hematocrito medio (0,38%) en los pacientes tratados con levetiracetam en los ensayos controlados.
Un total del 3,2% de los pacientes tratados y del 1,8% de los pacientes tratados con placebo tuvieron al menos una disminución del recuento de glóbulos blancos (WBC) posiblemente significativa (≤2,8 x 109/L, y el 2,4% de los pacientes tratados y el 1,4% de los pacientes tratados con placebo tuvieron al menos un recuento de neutrófilos disminuido (≤ 1,0 x 109/L) posiblemente significativo. De los pacientes tratados con un bajo recuento de neutrófilos, todos con excepción de uno se acercaron o llegaron a los valores iniciales con el tratamiento continuo. Ningún paciente fue discontinuado debido al bajo recuento de neutrófilos.
Epilepsia Mioclónica Juvenil
Aunque no se observaron anormalidades hematológicas obvias en pacientes con EMJ, el número limitado de pacientes puede conducir a cualquier conclusión tentativa. Los datos de los pacientes con crisis parciales deben ser considerados relevantes para pacientes con EMJ.
Anormalidades Hepáticas
No se observaron cambios significativos en las pruebas de función hepática (LFT) medias en ensayos controlados en pacientes adultos; las anormalidades menores en las LFT fueron similares en los pacientes tratados con la droga y los pacientes tratados con placebo en estudios controlados (1,4%). Ningún paciente fue discontinuado de los ensayos controlados para anormalidades en los LFT excepto en 1 (0,07%) paciente adulto con epilepsia que recibía un tratamiento abierto.
Análisis de Laboratorio
Aunque la mayoría de los análisis de laboratorio no estén sistemáticamente alterados con el tratamiento con levetiracetam, se observaron anormalidades relativamente infrecuentes en los parámetros hematológicos y las pruebas de la función hepática.
Interacciones medicamentosas:
Información General
Los datos in vitro sobre interacciones metabólicas indican que es poco probable que levetiracetam produzca o esté sujeto a, interacciones farmacocinéticas. El levetiracetam y su metabolito principal, a 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 enzimas 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 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.
Fenitoína
Levetiracetam (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 (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. Tampoco existió un efecto sobre la exposición a y a la excreción del metabolito primario, ucb L057.
Otras Drogas Antiepilépticas (DAE)
También se evaluaron interacciones medicamentosas potenciales entre levetiracetam y otras DAEs (carbamazepina, gabapentina, lamorigina, fenobarbital, fenitoína, primidona y valproato) mediante el análisis de las concentraciones séricas de levetiracetam y estas DAEs durante los estudios clínicos con control de placebo. Estos datos indican que levetiracetam no influencia las concentraciones plasmáticas de otras DAEs y que estas DAEs no interfieren en la farmacocinética de levetiracetam.
Anticonceptivos Orales
Levetiracetam (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 coadminsitración de este anticonceptivo oral no influenció la farmacocinética de levetiracetam.
Digoxina
Levetiracetam (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 (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 a 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 sobre probenecid.
Embarazo: Categoría de embarazo C: no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En estudios en animales, levetiracetam evidenció toxicidad de desarrollo, incluyendo efectos teratogénicos, en dosis similares o mayores a las dosis terapéuticas en seres humanos. Levetiracetam sólo debe ser usado durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Al igual que con otras drogas antiepilépticas, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de levetiracetam. Se pueden hallar informes sobre la disminución de la concentración de levetiracetam durante el embarazo. La discontinuación de los tratamientos antiepilépticos puede resultar en un empeoramiento de la enfermedad, que puede ser dañina a la madre y al feto.
La administración a ratas hembra a lo largo del embarazo y la lactancia llevó a un aumento en la incidencia de anormalidades esqueléticas fetales menores y crecimiento retardado pre y/o postnatal de las crías con dosis de ≥350 mg/kg/día (aproximadamente equivalente a la dosis máxima recomendada en seres humanos de 3.000 mg (MRHD) sobre la base de mg/m²) y con un aumento de mortalidad al nacer y alteraciones de conducta de las crías con una dosis de de 1.800 mg/kg/día (6 veces la MRHD sobre la base de mg/m²). La dosis que no afectó el desarrollo fue de 70 mg/kg/día (0,2 veces la MRHD sobre la base de mg/m²). No existió toxicidad materna manifiesta en las dosis utilizadas en este estudio.
El tratamiento de conejas embarazadas durante el período de organogénesis resultó en un aumento de la mortalidad embriofetal y un aumento en la incidencia de anormalidades esqueléticas fetales menores en dosis ≥600 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la MRHD sobre la base de mg/m²) y en una disminución en el peso fetal y un aumento en la incidencia de malformaciones fetales en una dosis de 1.800 mg/kg/día (12 veces la MRHD sobre la base de mg/m²). La dosis que no afectó el desarrollo fue de 200 mg/kg/día (1,3 veces la MRHD sobre la base de mg/m²). También se observó toxicidad materna con 1.800 mg/kg/día.
Cuando se trataron ratas embarazadas durante el período de organogénesis, disminuyeron los pesos fetales y la incidencia de variaciones esqueléticas fetales aumentó en una dosis de 3.600 mg/kg/día (12 veces la MRHD). 1.200 mg/kg/día (4 veces la MRHD) fue la dosis que no afectó el desarrollo. No existió evidencia de toxicidad materna en este estudio.
El tratamiento de las ratas durante el último tercio de gestación y durante la lactancia no produjo eventos adversos del desarrollo o efectos maternos en dosis de hasta 1.800 mg/kg/día (6 veces la MRHD sobre la base de mg/m²).
Trabajo de Parto y Parto
Se desconoce el efecto de levetiracetam sobre el trabajo de parto y el parto.
Lactancia: levetiracetam se excreta por la leche materna. Debido a las potenciales reacciones adversas severas para los lactantes a cuya madre se le estuviera administrando levetiracetam, se debe tomar una decisión si 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 inyectable en pacientes menores a los 16 años de edad.
Uso en geriatría: del número total de sujetos en estudios clínicos de levetiracetam, 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 de edad avanzada en ensayos controlados de epilepsia para evaluar en forma adecuada la efectividad de levetiracetam en estos pacientes. Un estudio en 16 sujetos de edad avanzada (de 61-88 años de edad) con la administración oral de una dosis única y dosis múltiples dos veces por día durante10 días no mostró diferencias farmacocinéticas relacionadas sólo con la edad. Se conoce que Levetiracetam es excretado sustancialmente por el riñón y el riesgo de reacciones adversas a esta droga puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Debido a que los pacientes geriátricos 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
El clearance de levetiracetam disminuye en pacientes con deterioro renal y está correlacionado con el clearance de creatinina. Se debe tener precaución en la dosificación de los pacientes con deterioro renal moderado y severo y en pacientes sometidos a hemodiálisis. Se debe reducir la dosis en pacientes con deterioro de la función renal que reciben levetiracetam y se deben administrar dosis suplementarias a los pacientes después de la diálisis [ver Farmacología clínica y Posología y Administración].
Abuso de drogas y droga dependencia
No se ha evaluado el potencial de abuso y dependencia de levetiracetam en estudios en seres humanos.
Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad
Carcinogénesis
Se administraron dosis de levetiracetam en la dieta de ratas durante 104 semanas, en dosis de 50, 300 y 1800 mg/kg/día. La dosis más alta corresponde a 6 veces la dosis humana diaria máxima recomendada (MRHD) de 3000 mg en base a mg/m² y también proporcionó una exposición sistémica (AUC) de, aproximadamente, 6 veces la lograda en humanos que reciben la MRHD. No hubo evidencia de carcinogenicidad. Se realizó un estudio en el que ratones recibieron levetiracetam en la dieta durante 80 semanas, en dosis de 60, 240 y 960 mg/kg/día (la dosis alta es el equivalente a 2 veces la MRHD en base a mg/m² o la exposición). A pesar de que no se observó ningún indicio de carcinogenicidad, el potencial para una respuesta carcinogénica no ha sido completamente evaluado en esa especie debido a que no se han estudiado las dosis adecuadas.

Mutagénesis
Levetiracetam no era mutágeno en la prueba de Ames ni en las células de mamíferos in vitro en la prueba de locus HGPRT/ovarios de hámster chinos. No era clastogénico en un análisis in vitro de los cromosomas de metafase obtenidos de las células de ovario del hámster chino ni en un estudio de micronúcleos in vivo en ratones. El producto de hidrólisis y el principal metabolito humano de levetiracetam (ucb L057) no eran mutagénicos en el prueba de Ames ni en el ensayo de linfoma de ratón in vitro.
Deterioro de la fertilidad
No se observaron efectos adversos en la fertilidad masculina o femenina ni en el desempeño reproductivo en ratas, en dosis de hasta 1800 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m2 o exposición).
Toxicología y/o Farmacología Animal
En estudios en animales, levetiracetam evidenció toxicidad en el desarrollo, en dosis similares o mayores que las dosis terapéuticas humanas.
Reacciones adversas
Experiencia de Estudios Clínicos
Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones que varían ampliamente, los porcentajes de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de una droga no pueden ser comparados directamente a los porcentajes de ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar los porcentajes observados en la práctica.
Las reacciones adversas resultantes del uso de levetiracetam inyectable incluyen todas aquéllas informadas para los comprimidos y solución oral de levetiracetam. Las dosis equivalentes de levetiracetam intravenoso (IV) y levetiracetam oral resultan en Cmax, Cmin, y exposición sistémica total a levetiracetam equivalentes cuando se administra levetiracetam IV como una infusión de 15 minutos.
El personal sanitario que prescribe debe tener conocimiento que los números de incidencia de las reacciones adversas en las siguientes tablas, obtenidas cuando se agregó levetiracetam a la terapia con drogas antiepilépticas (DAE) concurrente; no pueden ser utilizados para predecir la frecuencia de experiencias adversas en el curso de la práctica médica habitual donde las características del paciente y otros factores pueden diferir de los prevalentes durante los estudios clínicos. De manera similar, las frecuencias citadas no pueden ser comparadas directamente con los números obtenidos de otras investigaciones clínicas que involucran distintos tratamientos, usos, o investigadores. Una inspección de estas frecuencias, sin embargo, proporciona al médico una base para estimar la contribución relativa de factores relacionados y no relacionados con la droga con la incidencia de reacciones adversas en la población estudiada.
Crisis de inicio parcial
En estudios clínicos bien controlados utilizando levetiracetam comprimidos en adultos con crisis de inicio parcial, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con levetiracetam en combinación con otras DAEs , no observadas con una frecuencia equivalente entre los pacientes tratados con placebo, fueron somnolencia, astenia, infección y mareos.
De las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en estudios con control de placebo utilizando levetiracetam comprimido sen adultos que experimentaban crisis de inicio parcial, astenia, somnolencia y mareos parecieron ocurrir predominantemente durante las primeras 4 semanas del tratamiento con levetiracetam.
La Tabla 3 enumera las reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes adultos con epilepsia tratados con levetiracetam comprimidos que participaron en estudios con control de placebo y que fueron numéricamente más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo. En estos estudios, se agregó tanto levetiracetam como placebo a la terapia de DAE concurrente. Las reacciones adversas fueron generalmente de intensidad leve a moderada.

Tabla 3: Incidencia (%) de Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento en Estudios Complementarios con Control de Placebo en Adultos que Experimentaban Crisis de inicio parcial por Sistema Corporal (Reacciones Adversas Ocurridas en Al Menos el 1% de los Pacientes Tratados con Levetiracetam y que Ocurrieron con Mayor Frecuencia que en los Pacientes Tratados con Placebo.

Sistema Corporal/ Reacción Adversa	Levetiracetam (N = 769)	Placebo (N = 439)
Organismo en su totalidad		
Astenia	15	9
Dolor de Cabeza	14	13
Infección	13	8
Dolor	7	6
Sistema Digestivo		
Anorexia	3	2
Sistema Nervioso		
Som nolencia	16	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 Tos	2	1
Sinusitis	2	1
Sentidos Especiales		
Diplopía	2	1

Convulsiones Mioclónicas
Aunque el patrón de reacciones adversas en este estudio parece algo diferente del observado en pacientes con crisis parciales, esto es probablemente debido al número mucho más pequeño de pacientes en este estudio comparado con los estudios de crisis parciales. Se espera que el patrón de reacciones adversas para pacientes con EMJ sea esencialmente el mismo que para pacientes con crisis parciales.
En el estudio clínico bien controlado utilizando levetiracetam comprimidos en pacientes con convulsiones mioclónicas, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en pacientes que utilizan levetiracetam en combinación con otras AEDs, no observadas con una frecuencia equivalente entre los pacientes tratados con placebo, fueron somnolencia, dolor de cuello y faringitis.
La Tabla 4 enumera reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes con epilepsia mioclónica juvenil que experimentaban convulsiones mioclónicas tratadas con levetiracetam comprimidos y que fueron numéricamente más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo. En este estudio, se agregó levetiracetam o placebo a la terapia concurrente con DAEs. Las reacciones adversas fueron habitualmente de intensidad leve a moderada.

Tabla 4: Incidencia (%) de Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento en Un Estudio Complementario con Control de Placebo en Pacientes con Convulsiones Mioclónicas por Sistema Corporal (Reacciones Adversas Ocurridas en Al Menos el 5% de los Pacientes Tratados con Levetiracetam y que Ocurrieron con Mayor Frecuencia que en los Pacientes Tratados con Placebo).

Sistema Corporal/ Reacción Adversa	Levetiracetam (N = 60) %	Placebo (N = 60) %
Trastornos del oído y laberíntico		
Vértigo	5	3
Infecciones e Infestaciones		
Faringitis	7	0
Influenza	5	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de cuello	8	2
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia	12	2
Trastornos psiquiátricos		
Depre sión	5	2

Convulsiones Tónico-Clónicas Generalizadas Primarias
Aunque el patrón de las reacciones adversas en este estudio parece algo diferente del observado en pacientes con crisis parciales, esto probablemente se debe al número mucho más pequeños de pacientes en este estudio comparado con los estudios de crisis parciales. Se espera que el patrón de reacciones adversas con convulsiones TCGP sea esencialmente igual al de pacientes con crisis parciales.
En el estudio clínico bien controlado que incluyó a pacientes de 4 años de edad y mayores con convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias (TCGP), la reacción adversa informada con mayor frecuencia asociada con el uso de levetiracetam en combinación con otras DAEs, no observada con una frecuencia equivalente entre los pacientes tratados con placebo, fue nasofaringitis.

Tabla 5: Incidencia (%) de Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento en Un Estudio Complementario con Control de Placebo en Pacientes de 4 Años de Edad o Mayores con Convulsiones TCGP por Clase de Órganos y Sistema MedDRA (Reacciones Adversas Ocurridas en Al Menos el 5% de los Pacientes Tratados con Levetiracetam y que Ocurrieron con Mayor Frecuencia que en los Pacientes Tratados con Placebo).

Sistema Corporal/ Reacción Adversa	Levetiracetam (N = 79) %	Placebo (N = 84) %
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	8	7
Trastornos generales y condiciones del sitio de la administración		
Fatiga	10	8
Infecciones e Infestaciones		
Nasofaringitis	14	5
Trastornos psiquiátricos		
Irritabilidad	6	2
Cambios de ánimo	5	1

Discontinuación o Reducción de la Dosis en Estudios Clínicos Bien Controlados
Crisis de inicio parcial
En estudios clínicos bien controlados en adultos que utilizaron levetiracetam comprimidos, el 15,0% de los pacientes que recibieron levetiracetam y el 11,6% de los pacientes que recibieron placebo discontinuaron o tuvieron una reducción de la dosis como resultado de un evento adverso. La Tabla 6 enumera las reacciones adversas más frecuentes (>1%) que resultaron en la discontinuación o la reducción de la dosis y que ocurrieron más frecuentemente en los pacientes tratados con levetiracetam que en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 6: Reacciones Adversas que Más Frecuentemente Condujeron a la Discontinuación o la Reducción de la Dosis que Ocurrieron Más Frecuentemente en Pacientes tratados con Levetiracetam en Estudios con Control de Placebo en Pacientes Adultos que Experimentan Crisis de inicio parcial.

Reacción Adversa	Levetiracetam (N = 769)	Placebo (N = 439)
Astenia	10 (1,3%)	3 (0,7%)
Mareos	11 (1,4%)	0
Somnolencia	34 (4,4%)	7 (1,6%)

Convulsiones Mioclónicas: en el estudio con control de placebo que utilizó levetiracetam comprimidos, el 8,3% de los pacientes que recibieron levetiracetam y el 1,3% de los pacientes que recibieron placebo discontinuaron o tuvieron una reducción de la dosis como resultado de un evento adverso. Las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación o reducción de la dosis en el estudio bien controlado y que ocurrieron más frecuentemente en los pacientes tratados con levetiracetam que en los pacientes tratados con placebo se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7: Reacciones Adversas que Condujeron a la Discontinuación o la Reducción de la Dosis que Ocurrieron con Mayor Frecuencia en los Pacientes Tratados con Levetiracetam en el Estudio con Control de Placebo en Pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil

Reacción Adversa	Levetiracetam (N = 60) n (%)	Placebo (N = 60) n (%)
Ansiedad	2 (3,3%)	1 (1,7%)
Estado de ánimo deprim ido	1 (1,7%)	0
Depresión	1 (1,7%)	0
Diplopía	1 (1,7%)	0
Hipersomnio	1 (1,7%)	0
Insomnio	1 (1,7%)	0
Irritabilidad	1 (1,7%)	0
Nerviosismo	1 (1,7%)	0
Somnolencia	1 (1,7%)	0

Convulsiones Tónico-Clónicas Generalizadas Primarias
En el estudio con control de placebo, el 5,1% de los pacientes que recibieron levetiracetam y el 6,3% de los pacientes que recibieron placebo discontinuaron o tuvieron una reducción de la dosis durante el período de tratamiento como resultado de una reacción adversa emergente del tratamiento.
Este estudio fue demasiado pequeño para caracterizar en forma adecuada las reacciones adversas que llevan a la discontinuación. Se espera que las reacciones adversas que podrían llevar a la discontinuación en esta población serían similares a aquéllas resultantes en la discontinuación en otros ensayos de epilepsia (ver tablas 6 - 7).
Comparación de Sexo, Edad y Raza
El perfil general de experiencias adversas de levetiracetam fue similar entre pacientes del sexo femenino y masculino. No existen datos suficientes para respaldar una declaración con respecto a la distribución de informes de experiencias adversas por edad y por raza.
Experiencia Posterior a la Comercialización
Los siguientes eventos adversos han sido identificados durante el uso de levetiracetam posterior a la aprobación. Debido a que una población de tamaño incierto informa voluntariamente estos eventos, no siempre es posible estimar su frecuencia en forma confiable o establecer una relación causal a la exposición a la droga.
Además de las reacciones adversas arriba enumeradas [ver Reacciones Adversas)], se han informado los siguientes eventos adversos en pacientes que recibieron levetiracetam comercializado alrededor del mundo. El listado es alfabetizado: prueba de funcionamiento hepático 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, se observó una recuperación en la mayoría de los casos en que se discontinuó levetiracetam. Han habido informes de conductas suicidas (incluyendo un suicidio completado, intentos de suicidio e ideas suicidas)

con levetiracetam comercializado [ver Información de Asesoría al Paciente].

ESTUDIOS CLÍNICOS
En todos los ensayos de eficacia se utilizaron formulaciones orales. La recomendación para la formulación parenteral se basa en estos estudios así como también en la demostración de la biodisponibilidad comparable de la formulación oral y parenteral.
En los siguientes estudios, la importancia estadística versus el placebo indica un valor p < 0,05.
Crisis de inicio parcial
Efectividad en Crisis de inicio parcial en Adultos con Epilepsia
La efectividad de levetiracetam como terapia complementaria (agregada a otras drogas antiepilépticas) en adultos se estableció en tres estudios clínicos randomizados a doble ciego, multicéntricos, con control de placebo, en pacientes que tenían convulsiones refractarias de inicio parcial con o sin generalización secundaria. En todos estos estudios se utilizó la formulación en comprimidos. En estos estudios, 904 pacientes fueron randomizados a placebo: 1000 mg, 2000 mg ó 3000 mg/día. Los pacientes inscritos en el Estudio 1 o el Estudio 2 tuvieron convulsiones refractarias de inicio parcial durante, al menos, dos años y habían tomado dos o más DAE clásicas. Los pacientes reclutados en el Estudio 3 tuvieron convulsiones refractarias de inicio parcial durante al menos 1 año y habían tomado una DAE clásica. Al momento del estudio, los pacientes estaban tomando un régimen de dosis estable, de al menos una DAE y podían tomar hasta un máximo de dos DAE. Durante el período de admisión, los pacientes tenían que haber experimentado, al menos, dos crisis de inicio parcial durante cada período de 4 semanas.
El criterio para la importancia estadística en todos los estudios fue p < 0,05.
Estudio 1: El Estudio 1 fue un estudio a doble ciego, con control de placebo, en grupos paralelos, realizado en 41 centros en los Estados Unidos, en el que se comparaba levetiracetam 1000 mg/día (N = 97), 3000 mg/día (N = 101) y placebo (N = 95) administrados dos veces al día en dosis divididas equitativamente. Después de un período prospectivo de admisión de 12 semanas, los pacientes fueron randomizados a uno de los tres grupos de tratamiento descritos anteriormente. El período de tratamiento de 18 semanas consistió en un período de titulación de 6 semanas, seguido por un período de evaluación de dosis fija, de 12 semanas, durante el cual los regímenes de DAEconcomitantes se mantuvieron constantes. La medida primaria de efectividad fue una comparación entre grupos de la reducción en porcentaje de la frecuencia semanal de las crisis parciales en relación con el placebo sobre todo el período de tratamiento randomizado (titulación + período de evaluación). Las variables de resultado secundarias incluyeron el índice de respuesta (la incidencia de pacientes con ≥ 50% de reducción en la frecuencia de las crisis de inicio parcial desde la admisión). Los resultados del análisis del Estudio 1 se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Reducción en la Media Sobre el Placebo en la Frecuencia Semanal de las Crisis de inicio parcial en el Estudio 1

	Placebo (N = 95)	Levetiracetam 1000 mg/día (N = 97)	Levetiracetam 3000 mg/día (N = 101)
Reducción de porcentaje en la frecuencia de crisis parciales sobre placebo	-	26,1% *	30,1% *

* *Estadísticamente significativo versus placebo*

Índice de respuesta (Reducción de >50% desde el Inicio) en el Estudio 1
% de Pacientes, Placebo (N = 95): 7,4%; Levetiracetam 1000 mg/día (N = 97): 37,1% *; Levetiracetam 3000 mg/día (N = 101): 39,6% *
* *Estadísticamente significativo versus placebo*
Estudio 2: El Estudio 2 fue un estudio a doble ciego, controlado con placebo y cruzado que se realizó en 62 centros en Europa, en los que se comparó levetiracetam 1000 mg/día (N = 106), levetiracetam 2000 mg/día (N = 105) y placebo (N = 111) administrados dos veces al día en dosis divididas equitativamente.
El primer período del estudio (Período A) se diseñó para ser analizado como un estudio de grupo en paralelo. Después de un período de admisión prospectivo de hasta 12 semanas, los pacientes fueron randomizados a uno de los tres grupos de tratamiento antes descritos. El período de tratamiento de 16 semanas consistió en un período de titulación de 4 semanas seguido por un período de evaluación de dosis fija de 12 semanas, durante el cual los regímenes de DAE concomitantes se mantuvieron constantes. La medida primaria de efectividad fue una comparación entre grupos de la reducción en porcentaje de la frecuencia semanal de crisis parciales en relación con el placebo sobre todo el período de tratamiento randomizado (titulación + período de evaluación). Las variables de resultado secundarias incluyeron el índice de respuesta (la incidencia de pacientes con >50% de reducción en la frecuencia de las crisis de inicio parcial desde la admisión). Los resultados del análisis del Período A se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Reducción en la Media Sobre el Placebo en la Frecuencia Semanal de las Crisis de inicio parcial en el Estudio 2, Período A:

	Placebo (N = 111)	Le vetiracetam 1000 mg/día (N = 106)	Levetiracetam 2000 mg/día (N = 105)
Reducción de porcentaje en la frecuencia de crisis parciales sobre placebo	-	17,1% *	21,4% *

* *Estadísticamente significativo versus placebo*

Índice de respuesta (Reducción de ≥50% desde la Admisión) en el Estudio 2 Período A
% de Pacientes; Placebo (N = 111): 6,3%; Levetiracetam 1000 mg/día (N = 106): 20,8% *; Levetiracetam 2000 mg/día (N = 105): 35,2% *
* *Estadísticamente significativo versus placebo*
La comparación de levetiracetam 200 mg/día con levetiracetam 1000 mg/día para el índice de respuesta, fue estadísticamente significativa (P = 0,02). El análisis del ensayo como un estudio cruzado arrojó resultados similares.
Estudio 3: El Estudio 3 fue un estudio a doble ciego, controlado con placebo en grupos paralelos, que se realizó en 47 centros en Europa, en los que se comparó Levetiracetam 3000 mg/día (N = 180) y placebo (N = 104) en pacientes con convulsiones refractarias de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, que recibían sólo una DAE concomitante. La droga del estudio se administró en dos dosis divididas. Después de un período de admisión prospectivo de 12 semanas, los pacientes fueron randomizados a uno de los dos grupos de tratamiento antes descritos. El período de tratamiento de 16 semanas consistió en un período de titulación de 4 semanas, seguido por un período de evaluación de dosis fija, de 12 semanas, durante el cual las dosis de DAE concomitantes se mantuvieron constantes. La medida primaria de efectividad fue una comparación entre grupos de la reducción en porcentaje de la frecuencia semanal de convulsiones en relación con el placebo sobre todo el período de tratamiento randomizado (titulación + período de evaluación). Las variables de resultado secundarias incluyeron el índice de respuesta (la incidencia de pacientes con ≥50% de reducción en la frecuencia de las crisis de inicio parcial desde la admisión). La Tabla 10 muestra los resultados del análisis del Estudio 3.

Tabla 10:
Reducción en la Media Sobre el Placebo en la Frecuencia Semanal de las Crisis de inicio parcial en el Estudio 3

	Placebo (N = 104)	Levetiracetam 3000 mg/día (N = 108)
Reducción de porcentaje en la frecuencia de crisis parciales sobre placebo	-	23,0% *

* *Estadísticamente significativo versus placebo*

Índice de respuesta (Reducción de ≥50% desde la Admisión) en el Estudio 3
% de Pacientes; Placebo (N = 104): 14,4%; Levetiracetam 3000 mg/día (N = 180): 39,4% *
* *Estadísticamente significativo versus placebo*
Convulsiones Mioclónicas en Pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil
Efectividad en Convulsiones Mioclónicas en Pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ)
La efectividad de levetiracetam como terapia complementaria (agregada a otras drogas antiepilépticas) en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) que experimentan convulsiones mioclónicas se estableció en un estudio randomizado, a doble ciego, con control de placebo y multicéntrico, realizado en 37 centros en 14 países. De los 120 pacientes reclutados, 113 tenían un diagnóstico de EMJ confirmado o sospechado. Los pacientes elegibles con una dosis estable de 1 droga antiepiléptica (DAE) que experimentaban una o más convulsiones mioclónicas por día durante, al menos, 8 días durante el período de admisión prospectivo de 8 semanas, fueron randomizados a levetiracetam o placebo (levetiracetam N = 60, placebo N = 60). Los pacientes fueron titulados en 4 semanas a una dosis objetivo de 3000 mg/día y tratados con una dosis estable de 3000 mg/día durante 12 semanas (período de evaluación). La droga del estudio se administró en 2 dosis divididas.
La medida primaria de efectividad fue la proporción de pacientes con, al menos, 50% de reducción en la cantidad de días, por semana, con una o más convulsiones mioclónicas durante el período de tratamiento (período de titulación + período de evaluación) en comparación con la admisión. La Tabla 11 muestra los resultados para los 113 pacientes con EMJ en este estudio.

Tabla 11: Índice de respuesta (≥50% de Reducción desde la Admisión) en los Días de Convulsiones Mioclónicas por Semana para los Pacientes con EMJ

	Placebo (N = 59)	Levetiracetam (N = 54)
Porcentaje de pacientes que respondieron	23,7%	60,4% *

* *Estadísticamente significativo versus placebo*

Convulsiones Tónico-clónicas Generalizadas en Forma Primaria
La efectividad de levetiracetam como terapia complementaria (agregada a otras drogas antiepilépticas) en pacientes con epilepsia idiopática generalizada que experimentan convulsiones tónico-clónicas generalizadas en forma primaria (TCGP), se estableció en un estudio a doble ciego, randomizado con control de placebo y multicéntrico, realizado en 50 centros en 8 países. Los pacientes elegibles con una dosis estable de 1 o 2 drogas antiepilépticas (DAEs) que experimentaron al menos 3 convulsiones TCGP durante el período de admisión combinado de 8 semanas (al menos una convulsión TCGP durante las 4 semanas previas al período de admisión prospectivo y al menos una convulsión TCGP durante el período de admisión prospectivo de 4 semanas) fueron randomizados a levetiracetam o a placebo. El período de admisión combinado de 8 semanas se denomina "admisión" en el resto de esta sección. La población incluyó 164 pacientes (levetiracetam N = 80, placebo N = 84) con epilepsia idiopática generalizada (predominantemente epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia de ausencia juvenil, epilepsia de ausencia infantil o epilepsia con convulsiones de Gran Mal al despertar) que experimentaban convulsiones tónico-clónicas con generalización primaria. Cada uno de estos síntomas de epilepsia idiopática generalizada estuvo bien representado en esta población de pacientes. Los pacientes fueron titulados en 4 semanas a una dosis objetivo de 3000 mg/día para adultos o a una dosis objetivo pediátrica de 60 mg/kg/día y tratados con una dosis estable de 3000 mg/día (o 60 mg/kg/día para los niños) durante 20 semanas (período de evaluación). La droga del estudio se administró en 2 dosis diarias divididas equitativamente.
La medida primaria de efectividad fue la reducción de porcentaje desde la admisión en la frecuencia semanal de convulsiones TCGP para los grupos de tratamiento de levetiracetam y placebo durante el período de tratamiento (períodos de titulación + evaluación). Hubo una disminución estadísticamente significativa desde la admisión en la frecuencia de TCGP en los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Tabla 12: Reducción del Porcentaje Promedio desde la Admisión, en la Frecuencia de Convulsiones de TCGP por Semana

	Placebo (N = 84)	Levetiracetam (N = 79)
Porcentaje de reducción en la frecuencia de convulsiones de TCGP	44,6%	77,6% *

* *Estadísticamente significativo versus placebo*

Índice de Respuesta (≥50% de Reducción desde la Admisión) en la Frecuencia de Convulsiones de TCGP por Semana
% de pacientes; Placebo (N = 84): 45,2%; levetiracetam (N = 79): 72,2%*
* Estadísticamente significativo versus placebo
Sobredosificación
Signos, Síntomas y Hallazgos de Laboratorio de Sobredosis Aguda en Seres Humanos
La dosis más alta conocida de levetiracetam oral recibida en el programa de desarrollo clínico fue de 6.000 mg/día. Aparte de letargo, 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 en el uso posterior a la comercialización.
Tratamiento o Manejo de la Sobredosis
No existe un antídoto específico para la sobredosis con levetiracetam. 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.
Hemodiálisis
Los procedimientos estándar de hemodiálisis resultan en un clearance significativo de levetiracetam (aproximadamente el 50% en 4 horas) y debe ser considerado 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.
Se debe aconsejar a las pacientes que notifiquen a su médico si están embarazadas antes de la terapia.
Se debe informar a los pacientes que CALLEXE puede provocar mareos y somnolencia. En consecuencia, se aconseja a los pacientes que no conduzcan, operen maquinaria pesada ni lleven a cabo otras actividades riesgosas hasta que hayan adquirido experiencia suficiente con respecto a CALLEXE para evaluar si afecta negativamente su desempeño en estas actividades.
Se debe informar a los pacientes que CALLEXE puede causar cambios en el comportamiento (por ejemplo, agresión, agitación, ira, ansiedad, apatía, depresión, hostilidad e irritabilidad) y, en raras ocasiones, los pacientes pueden experimentar síntomas psicóticos.
Se debe aconsejar a los pacientes que informen inmediatamente sobre cualquier síntoma de depresión y/o pensamientos suicidas a los médicos que realizan la receta, dado que se han informado suicidios, intentos de suicidio y pensamientos suicidas en pacientes tratados con levetiracetam.

Presentación: envases con 5 ampollas.
Fecha de última revisión: junio de 2010.

Forma de conservación
- Conservar en lugar seco 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
La elaboración de los frascos ampollas se realizará en: LABORATORIOS GEMEPE, G. de Jovellanos 886, Buenos Aires, Argentina.
El acondicionamiento secundario del inyectable (estuche, prospecto, cunas y etiquetas autoadhesivas) será realizado en LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., Av. Boyacá 237/241, Buenos Aires, Argentina.

E-1666-01 / D1952 / Act.: 07/20010

CASASCO