



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-11164259-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-11164259-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CALLEXE / LEVETIRACETAM, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LEVETIRACETAM 500 mg y 1000 mg, SOLUCIÓN ORAL / LEVETIRACETAM 100 mg/ml, y SOLUCIÓN INYECTABLE / LEVETIRACETAM 500 mg/ 5ml; y CALLEXE XR / LEVETIRACETAM, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA / LEVETIRACETAM 500 mg – 750 mg; aprobada por Certificado N° 53.872.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

## MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

### DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CALLEXE / LEVETIRACETAM, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LEVETIRACETAM 500 mg y 1000 mg, SOLUCIÓN ORAL / LEVETIRACETAM 100 mg / ml, y SOLUCIÓN INYECTABLE / LEVETIRACETAM 500 mg / 5 ml; y CALLEXE XR / LEVETIRACETAM, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA / LEVETIRACETAM 500 mg – 750 mg; los nuevos proyectos de prospectos obrantes en los documentos IF-2023-18982532-APN-DERM#ANMAT; IF-2023-18982523-APN-DERM#ANMAT; IF-2023-18982503-APN-DERM#ANMAT e IF-2023-18982484-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrantes en los documentos IF-2023-18982461-APN-DERM#ANMAT; IF-2023-18982443-APN-DERM#ANMAT e IF-2023-18982423-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.872, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-11164259-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### CONSULTE A SU MÉDICO

#### CALLEXE XR

#### LEVETIRACETAM, 500 y 750 mg

*Comprimidos recubiertos de liberación extendida*

**Venta Bajo Receta**

Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **CALLEXE XR** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

#### ***Fórmulas***

##### **CALLEXE XR, 500 mg**

Cada comprimido recubierto de liberación extendida contiene:

Levetiracetam 500,00 mg. Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa K 15, fosfato tricálcico, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa E 15, polietilenglicol 6000, dióxido de titanio, talco, povidona K 30.

##### **CALLEXE XR, 750 mg**

Cada comprimido recubierto de liberación extendida contiene:

Levetiracetam 750,00 mg. Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa K 15 , fosfato tricálcico, dióxido de silicio coloidal , estearato de magnesio , hidroxipropilmetilcelulosa E 15, polietilenglicol 6000 , dióxido de titanio , talco , povidona K 30.

#### **¿Qué es CALLEXE XR y para qué se usa?**

**CALLEXE XR** es una medicación destinada a tratar las crisis epilépticas (convulsiones de inicio parcial) como terapia adyuvante en pacientes de 16 años de edad o mayores con epilepsia.

#### **¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de CALLEXE XR?**

De forma similar que otros medicamentos antiepilépticos, es posible que CALLEXE XR ocasione pensamientos o acciones suicidas con una probabilidad de aproximadamente 1 en 500 persona que lo toman.

**Llame a su médico inmediatamente si usted tiene cualquiera de estos síntomas, especialmente, si son nuevos, empeoran o le preocupan:**

- Pensamientos acerca de suicidio o muerte.
- Intentos de cometer suicidio.
- Nueva depresión o que empeora.
- Nueva ansiedad o que empeora.
- Sentimientos de agitación o inquietud.
- Ataques de pánico.
- Problemas para dormir (insomnio).
- Nueva irritabilidad o que empeora.
- Actos de agresividad, enojo o violencia.
- Actos de acuerdo con impulsos peligrosos.
- Un incremento extremo en la actividad y conversación (manía).
- Otros cambios inusuales en la conducta o estado de ánimo.

**No deje de tomar CALLEXE XR sin consultar primero a su médico.**

- Dejar de tomar **CALLEXE XR** repentinamente puede ocasionar serios problemas. Dejar de tomar una medicina anticonvulsiva repentinamente puede ocasionar convulsiones que no se detendrán (status epilepticus).
- Los pensamientos o acciones suicidas pueden ser ocasionados por elementos distinto a estos medicamentos. Si usted tiene pensamientos o acciones suicidas, su médico podrá revisar otras causas.

**¿Cómo puedo buscar síntomas tempranos de pensamientos y acciones suicidas?**

- Ponga atención a cualquier cambio, especialmente a cambios repentinos en el estado de ánimo, conductas, pensamientos o sentimientos.
- Asista a todas las visitas de seguimiento que su médico le programe.
- Llame a su médico entre visitas, según lo necesite, especialmente si está preocupado por algún síntoma.

**Antes de usar CALLEXE XR**

***No use CALLEXE XR si***

Presenta hipersensibilidad al principio activo.

***Tenga especial cuidado con CALLEXE XR si***

- Tiene o ha tenido depresión, problemas de estado de ánimo o pensamientos o conductas suicidas.

- Le cambia la frecuencia o la intensidad de las crisis epilépticas. Este efecto paradójico puede aparecer durante el primer mes después del inicio o del aumento de la dosis de levetiracetam. Debe consultar a su médico de inmediato en caso de agravamiento de la epilepsia.
- Si tiene una alteración del electrocardiograma llamada prolongación del intervalo QTC o si toma en forma concomitante medicamentos que afecten el intervalo QTC o si tiene enfermedades cardíacas preexistentes o alteraciones de los electrolitos en sangre de importancia.
- Tiene problemas de riñón.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. No se conoce si **CALLEXE XR** dañara al bebé que está por nacer. Usted y su médico tendrán que decidir si debería tomar **CALLEXE XR** mientras está embarazada.
- Está en periodo de lactancia. **CALLEXE XR** puede pasar a través de la leche y podría dañar a su bebé. Usted y su médico deberán discutir si usted debería tomar **CALLEXE XR** o dar de mamar; no debe hacer ambas cosas.

#### ***Toma simultánea de otros medicamentos***

Comente a su médico sobre todas las medicaciones que usted toma, incluyendo las prescritas, las no prescritas, vitaminas y suplementos herbarios. Conozca las medicaciones que usted toma y mantenga una lista de ellas para mostrársela a su médico o farmacéutico cuando comience a tomar una medicación nueva.

Es poco probable que levetiracetam de liberación extendida produzca o este sujeto a interacciones con otros medicamentos, especialmente con otros antiepilépticos (fenitoina, valproato, carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, y primidona).

Levetiracetam de liberación extendida es poco probable que deteriore la eficacia anticonceptiva de los anticonceptivos administrados en forma simultánea.

Levetiracetam de liberación extendida no es afectado ni altera el efecto de la digoxina (medicamento para la insuficiencia cardíaca) o la warfarina (anticoagulante oral)

#### **¿Cómo usar CALLEXE XR?**

- Su médico le indicará cuanto levetiracetam de liberación extendida debe tomar y cuando debe hacerlo. Tome **CALLEXE XR** a la misma hora todos los días.
- Es probable que su médico cambie la dosis según su respuesta. No cambie su dosis sin hablar con su médico.
- Tome **CALLEXE XR** con o sin alimentos.
- Trague los comprimidos enteros. No los mastique, rompa o machaque.

### ***Embarazo y lactancia***

No hay estudios adecuados sobre el uso de levetiracetam de liberación extendida en mujeres embarazadas. Usted y su médico tendrán que decidir si debería tomar **CALLEXE XR** mientras está embarazada, balanceando si el beneficio potencial para su condición justifica el riesgo potencial para su bebe.

**CALLEXE XR** puede pasar a través de la leche y podría dañar a su bebe. Usted y su médico deberán discutir si usted debiera tomar **CALLEXE XR** o dar de mamar; no debe hacer ambas cosas.

### ***Uso en niños***

No se ha establecido si levetiracetam de liberación extendida es eficaz y seguro en pacientes menores de 16 años de edad.

### ***Uso en ancianos***

Debido a que los pacientes ancianos tienen mayor probabilidad de tener una disminución de la función renal su médico deberá tener mucho cuidado en la selección de la dosis de levetiracetam de liberación extendida.

### ***Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos***

No maneje, no opere maquinaria ni haga actividades peligrosas hasta que sepa si **CALLEXE XR** lo afecta, ya que esta medicación puede producir mareos o somnolencia.

### **Uso apropiado del medicamento CALLEXE XR**

#### ***Si se olvidó de tomar CALLEXE XR***

Si no tomo una dosis de **CALLEXE XR**, tómela tan pronto como lo recuerde. Si ya es hora de la siguiente dosis, simplemente omita la dosis que olvidó. Tome la siguiente dosis a la hora que le correspondía. No tome dos dosis al mismo tiempo.

### **A tener en cuenta mientras toma CALLEXE XR**

#### ***Efectos indeseables (adversos)***

Consulte a su médico si presenta algunos de estos síntomas:

- Cambios de carácter y conducta como agresión, agitación, enojo, ansiedad, apatía, variaciones en el estado de ánimo, depresión, hostilidad e irritabilidad. Algunas personas podrían tener síntomas psicóticos como alucinaciones (ver o

escuchar cosas que realmente no existen), falsas ilusiones (pensamientos o creencias falsas o extrañas) y conducta inusual.

- Somnolencia, cansancio y debilidad extrema.
- Problemas con la coordinación muscular (problemas al caminar o moverse).

Los efectos secundarios más comúnmente vistos en personas que toman **CALLEXE XR** incluyen:

- Somnolencia.
- Debilidad.
- Mareo.
- Infección.

Estos efectos secundarios pueden ocurrir en cualquier momento, pero suceden más a menudo en las primeras 4 semanas del tratamiento. Informe a su médico si tiene un efecto secundario que le moleste o que no se le quite.

#### **¿Cómo conservar CALLEXE XR?**

- Conservar a temperatura menor a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

**Esta especialidad medicinal está libre de gluten.**

#### **Presentación**

Envases con 10, 30, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos de liberación extendida, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

#### ***Si Ud. toma dosis mayores de CALLEXE XR de las que debiera***

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.**

**No lo recomiende a otras personas”.**

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT**

**<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde**

**0800-333-1234”**

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA  
NACION.

Certificado N° 53.872

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



SANTARELLI Alejandro Daniel  
CUIL 20180985264



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-11164259 Inf PTE COMP LIB EXT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.02.21 08:37:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.02.21 08:37:40 -03:00

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**CONSULTE A SU MÉDICO**  
**CALLEXE**  
**LEVETIRACETAM 500 y 1000 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

**Venta Bajo Receta**

Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **CALLEXE** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

***Fórmula***

Callexe x 500 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Levetiracetam 500,00 mg; Excipientes: Almidón de maíz; Crospovidona; Povidona K30; Dióxido de Silicio Coloidal; Estearato de Magnesio; Bióxido de Titanio; Talco; Hidroxipropilmetilcelulosa E15; Polietilenglicol 6000.

Callexe x 1000 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Levetiracetam 1000,00 mg; Excipientes: Almidón de maíz; Crospovidona; Povidona K30; Dióxido de Silicio Coloidal; Estearato de Magnesio; Bióxido de Titanio; Talco; Hidroxipropilmetilcelulosa E15; Polietilenglicol 6000.

**¿Qué es CALLEXE y para qué se usa?**

**CALLEXE** comprimidos recubiertos es un medicamento antiepiléptico (un medicamento para el tratamiento de crisis en epilepsia).

***CALLEXE se utiliza:***

- en monoterapia (sin necesidad de otro medicamento antiepiléptico) en pacientes a partir de 16 años de edad con epilepsia diagnosticada recientemente para tratar las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria.
- conjuntamente con otros medicamentos antiepilépticos para tratar:
  - las crisis de inicio parcial con o sin generalización en pacientes a partir de 1 mes de edad
  - las crisis mioclónicas en pacientes mayores de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil.

- las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes a partir de 12 años de edad con epilepsia idiopática generalizada.

### **Antes de usar CALLEXE**

#### **No use CALLEXE si**

- Si es alérgico (hipersensible) a levetiracetam o a cualquiera de los demás componentes de **CALLEXE**.

#### **Tenga especial cuidado con CALLEXE**

- Si usted padece problemas de riñón, siga las instrucciones de su médico quien decidirá si debe ajustarle la dosis a tomar.
- Si observa cualquier disminución en el crecimiento de su hijo o un desarrollo de la pubertad inesperado, contacte con su médico.
- Si usted nota un aumento en la severidad de las crisis (p. ej. incremento del número), contacte con su médico.
- Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos tales como **CALLEXE** han tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Si tiene cualquier síntoma de depresión y/o pensamientos suicidas, contacte con su médico.
- Si aparecen cambios en el comportamiento como irritabilidad y agresividad o cambios de ánimos o personalidad. Si observa estos cambios en el comportamiento debe consultar a su médico para modificar el tratamiento o interrumpirlo de forma gradual.
- Si tiene una alteración en el electrocardiograma llamada prolongación del intervalo QTc o si tiene enfermedades cardíacas preexistentes o alteraciones electrolíticas en sangre de importancia

#### **Toma simultánea de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

#### **¿Cómo usar CALLEXE?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de **CALLEXE** indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

**CALLEXE** se debe tomar dos veces al día, una vez por la mañana y otra por la noche, aproximadamente a la misma hora cada día.

Tome el número de comprimidos que le haya recetado su médico.

## **Monoterapia**

### **Dosis en adultos y adolescentes (desde 16 años de edad):**

Dosis general: entre 1.000 mg y 3.000 mg al día (dosis máxima). Cuando empiece a tomar **CALLEXE**, su médico le prescribirá una *dosis inferior* durante dos semanas antes de administrarle la dosis general más baja.

### **Terapia concomitante**

**Dosis en adultos y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior:** Dosis general: entre 1.000 mg y 3.000 mg al día. *Por ejemplo: para una dosis diaria de 1.000 mg, usted debe tomar un comprimido 500 por la mañana y un comprimido 500 por la noche.*

### **Dosis en lactantes (de 6 a 23 meses), niños (de 2 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a los 50 kg:**

La dosis inicial es de 10 mg por kg de peso corporal 2 veces al día y se puede incrementar hasta 30 mg/kg dos veces al día. Se recomienda la Solución oral para el tratamiento inicial de niños menores a 6 años o que pesen menos de 25 kg.

### **Dosis en lactantes (de 1 mes a menos de 6 meses):**

**CALLEXE** 100 mg/ml solución oral es una presentación más apropiada para lactantes menores de 6 meses. La dosis inicial es de 7 mg/kg dos veces al día, dosis que puede incrementarse a 21 mg/kg dos veces por día.

## ***Embarazo y lactancia***

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Si está embarazada o piensa que pueda estarlo informe a su médico.

**CALLEXE** no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. Se desconoce el riesgo para el bebé durante el embarazo. En estudios con animales **CALLEXE** ha mostrado efectos no deseados en la reproducción a dosis mayores de las que usted puede necesitar para controlar sus crisis. No se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento.

## ***Uso en ancianos y pacientes con problemas de función renal.***

En general se administra dosis menores que las habituales.

## ***Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos***

**CALLEXE** puede alterar su capacidad para conducir o manejar herramientas o maquinaria, puesto que puede producirle sensación de sueño. Esto es más probable al inicio del tratamiento o cuando se aumenta la dosis. No debería conducir o utilizar

maquinaria hasta que se compruebe que su capacidad para realizar estas actividades no está afectada.

### ***Toma conjunta de CALLEXE con alimentos y bebidas***

Puede tomar **CALLEXE** con o sin las comidas. Como medida de seguridad no tome **CALLEXE** con alcohol.

### **Uso apropiado del medicamento CALLEXE**

#### ***Si se olvidó de tomar CALLEXE***

Contacte con su médico si ha dejado de tomar una o más dosis. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### ***Si interrumpe el tratamiento con CALLEXE:***

Al igual que sucede con otros medicamentos antiepilépticos, la finalización del tratamiento con **CALLEXE** debe efectuarse de forma gradual para evitar un incremento de las crisis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **A tener en cuenta mientras toma CALLEXE**

#### ***Efectos indeseables (adversos)***

Al igual que todos los medicamentos, **CALLEXE** puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Comunique a su médico si tiene alguno de los efectos adversos siguientes y le preocupa.

Algunos de los efectos adversos como sensación de sueño, sensación de debilidad y mareos pueden ser más frecuentes cuando se inicia el tratamiento o se aumenta la dosis. Sin embargo, estos efectos adversos deben disminuir con el tiempo.

La frecuencia de los posibles efectos adversos enumerados más abajo se define de la siguiente forma: *muy frecuentes* (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes);

*frecuentes* (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes);

*poco frecuentes* (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes);

*raros* (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes);

*muy raros* (afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes);

*frecuencia desconocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

#### ***Muy frecuentes:***

- somnolencia (sensación de sueño);
- astenia/fatiga (sensación de debilidad).

*Frecuentes:*

- infección, nasofaringitis;
- disminución del número de plaquetas;
- anorexia (pérdida de apetito), aumento de peso;
- agitación, depresión, inestabilidad emocional/cambios de humor, hostilidad o agresividad, insomnio, nerviosismo o irritabilidad, trastornos de la personalidad (problemas de comportamiento), pensamiento anormal (pensamiento lento, dificultad para concentrarse);
- mareos (sensación de inestabilidad), convulsiones, dolor de cabeza, hipercinesia (hiperactividad), ataxia (coordinación de los movimientos alterada), temblor (temblor involuntario), amnesia (pérdida de memoria), trastorno del equilibrio, alteraciones de la atención (pérdida de concentración), deterioro de la memoria (falta de memoria);
- diplopía (visión doble), visión borrosa;
- vértigo (sensación de rotación);
- tos (aumento de tos pre-existente);
- dolor abdominal, náuseas, dispepsia (digestión pesada, ardor y acidez), diarrea, vómitos;
- erupción en la piel, eczema, picor;
- mialgia (dolor muscular);
- lesión accidental.

*Frecuencia desconocida:*

- disminución de los glóbulos rojos y/o glóbulos blancos;
- pérdida de peso;
- comportamiento anormal, cólera, ansiedad, confusión, alucinaciones, alteraciones mentales, suicidio, intento de suicidio y pensamientos suicidas;
- parestesia (hormigueo);
- pancreatitis (inflamación del páncreas), insuficiencia hepática, hepatitis (inflamación del hígado), resultados anormales en las pruebas sobre la funcionalidad del hígado;
- pérdida de cabello, ampollas en la piel, en la boca, en los ojos y en el área genital, erupción cutánea.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

### **¿Cómo conservar CALLEXE?**

- Conservar a temperatura ambiente desde 15 °C hasta 30 °C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

**Esta especialidad medicinal está libre de gluten.**

### **Presentación**

*Comprimidos recubiertos x 500 y 1000 mg:* envases con 10, 20, 30, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

### ***Si Ud. toma dosis mayores de CALLEXE de las que debiera***

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.**

**No lo recomiende a otras personas”.**

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar**

**la ficha que está en la Página Web de la ANMAT**

**<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a**

**ANMAT responde 0800-333-1234”**

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

Certificado N° 53.872

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-11164259 INF PTE COMP REC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.02.21 08:37:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.02.21 08:37:57 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**CALLEXE XR**  
**LEVETIRACETAM, 500 y 750 mg**

*Comprimidos recubiertos de liberación extendida*

**Venta Bajo Receta**

Industria Argentina

**Fórmulas**

**CALLEXE XR, 500 mg**

Cada comprimido recubierto de liberación extendida contiene:

Levetiracetam 500,00 mg. Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa K 15 180,000 mg, fosfato tricálcico 27,400 mg, dióxido de silicio coloidal 2,880 mg, estearato de magnesio 9,720 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E 15 4,800 mg, polietilenglicol 6000 2,240 mg, dióxido de titanio 4,160 mg , talco 4,000 mg , povidona K 30 0,800 mg.

**CALLEXE XR, 750 mg**

Cada comprimido recubierto de liberación extendida contiene:

Levetiracetam 750,00 mg. Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa K 15 270,000 mg, fosfato tricálcico 41,100 mg, dióxido de silicio coloidal 4,320 mg, estearato de magnesio 14,580 mg , hidroxipropilmetilcelulosa E 15 7,200 mg , polietilenglicol 6000 3,360 mg , dióxido de titanio 6,240 mg , talco 6,000 mg , povidona K 30 1,200 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Medicación antiepiléptica.

**INDICACIONES**

Terapia adyuvante en el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial en pacientes  $\geq 16$  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 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 epileptiformes y la propagación de la actividad convulsiva.

Levetiracetam con concentraciones de hasta 10  $\mu\text{M}$  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 descrito 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 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 extendida 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 extendida de dosis múltiples, el grado de exposición ( $AUC_{0-24}$ ) fue similar al grado de exposición después de la ingesta de comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata. La  $C_{max}$  y la  $C_{min}$  fueron menores en 17% y 26% después de la ingesta de comprimidos de Levetiracetam de liberación extendida de múltiples dosis. La ingesta de un desayuno rico en grasas y calorías antes de la administración de los comprimidos de Levetiracetam de liberación extendida causó una concentración máxima mayor, y un tiempo promedio más prolongado hasta el máximo. El tiempo promedio hasta el máximo ( $T_{max}$ ) fue de 2 horas más con alimentos.

Dos comprimidos de 750 mg de Levetiracetam de liberación extendida fueron bioequivalentes a la administración única de 3 comprimidos de 500 mg de Levetiracetam de liberación extendida.

### 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  $7 \pm 1$  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.

### 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  $C_{max}$  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 principal 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. El potencial para interacciones medicamentosas para Levetiracetam de liberación extendida 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 extendida 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 extendida 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  $C_{max}$  de Levetiracetam de liberación extendida 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 extendida 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 extendida 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 extendida 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 extendida.

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 extendida; Levetiracetam de liberación inmediata se debe administrar a los pacientes en diálisis .

#### 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**

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 extendida 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.

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

<sup>1</sup> para pacientes de sexo femenino

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

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

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

<b>Grupo</b>	<b>Clearance de Creatinina (mL/ min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dosis (mg)</b>	<b>Frecuencia</b>
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 extendida, 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 que 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**

<b>Indicación</b>	<b>Pacientes tratados con placebo con eventos cada 1000 Pacientes</b>	<b>Pacientes tratados con la droga con eventos cada 1000 Pacientes</b>	<b>Riesgo Relativo: Incidencia de eventos en pacientes tratados con la droga/ Incidencia en pacientes tratados con Placebo</b>	<b>Diferencia de riesgo: pacientes adicionales tratados con la droga con eventos cada 1000 pacientes</b>
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 Levetiracetam liberación extendida 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 extendida

En algunos pacientes que experimentaron convulsiones de inicio parcial, Levetiracetam liberación extendida causa somnolencia, mareos y anormalidades en el comportamiento. En el ensayo controlado, a doble ciego, de Levetiracetam liberación extendida, llevado a cabo en pacientes que experimentaron convulsiones de inicio parcial, el 7,8% de los pacientes tratados con Levetiracetam liberación extendida 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 extendida en comparación con el 2,5% de los pacientes tratados con placebo.

Un total del 6,5% de los pacientes tratados con Levetiracetam liberación extendida 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 extendida. Se informó agresión en el 1,3% de los pacientes tratados con Levetiracetam liberación extendida. 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 extendida 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 extendida.

### 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.

### **Comportamiento anómalos y agresivos**

Levetiracetam puede causar síntomas psicóticos y anomalías en el comportamiento, como irritabilidad y agresividad. Los pacientes tratados con levetiracetam deben ser controlados por si desarrollan síntomas psiquiátricos que indiquen cambios de ánimo y/o personalidad. Si se observan estos comportamientos, se debe modificar el tratamiento o interrumpirlo de forma gradual.

### **Empeoramiento de las crisis epilépticas**

Como sucede en el caso de otros tipos de antiepilépticos, levetiracetam puede agravar, en raras ocasiones. La frecuencia o la intensidad de las crisis epilépticas. Este efecto paradójico se notificó principalmente durante el primer mes después del inicio o del aumento de la dosis de levetiracetam y fue reversible tras la interrupción o la reducción de la dosis del fármaco. Se debe advertir a los pacientes que consulten a su médico de inmediato en caso de agravamiento de la epilepsia.

### **Convulsiones por abstinencia**

Las drogas antiepilépticas, incluyendo Levetiracetam liberación extendida, deben retirarse gradualmente para minimizar el potencial de aumento de la frecuencia de convulsiones.

### **Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma**

Se han observado casos raros de prolongación del intervalo QT en el ECG durante la post-comercialización. Levetiracetam se debe usar con cuidado en pacientes con

prolongación del intervalo QTc, en pacientes tratados de forma concomitante con fármacos que afecten al intervalo QTC o en pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes o alteraciones electrolíticas de importancia.

### **Anormalidades Hematológicas**

Aunque no hubo anomalías hematológicas evidentes observadas en los pacientes tratados en el estudio controlado de Levetiracetam liberación extendida, 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 extendida.

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 ( $0,03 \times 10^6/\text{mm}^3$ ), 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 ( $\leq 2,8 \times 10^9/\text{L}$ ), 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 ( $\leq 1,0 \times 10^9/\text{L}$ ). 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 extendida, 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 extendida. Aunque la mayoría de los análisis de laboratorio no estén sistemáticamente alterados con el tratamiento con Levetiracetam de liberación inmediata, se observaron anomalías 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 extendida produzca o esté sujeto a, interacciones farmacocinéticas. Levetiracetam y su metabolito principal, con concentraciones bien por encima de los niveles de  $C_{max}$  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 extendida 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 influyó 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  $C_{max}^{ss}$  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 extendida 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 extendida 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 extendida, 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 extendida 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 extendida en estos pacientes. Se espera que la seguridad de Levetiracetam liberación extendida 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 extendida.

El *clearance* de Levetiracetam 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 extendida en estudios en seres humanos.

## REACCIONES ADVERSAS

### Levetiracetam comprimidos de liberación extendida

En el estudio clínico bien controlado que se realizó utilizando Levetiracetam liberación extendida en pacientes con convulsiones de inicio parcial, las reacciones adversas más frecuentemente informadas en pacientes que recibieron Levetiracetam liberación extendida 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 extendida 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 extendida 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 extendida y que ocurrieron con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo).

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

*Discontinuación o reducción de la dosis en El Estudio Clínico Bien Controlado de Levetiracetam liberación extendida*

En el estudio clínico bien controlado que se realizó utilizando Levetiracetam liberación extendida, el 5,2% de los pacientes que estaban recibiendo Levetiracetam liberación extendida 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 extendida 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 extendida 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 extendida 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).

<b>Sistema Corporal / Reacción Adversa</b>	<b>Levetiracetam de liberación inmediata (N = 769) %</b>	<b>Placebo (N = 439) %</b>
<b>Cuerpo como Unidad</b>		
Astenia	15	9
Dolor de cabeza	14	13
Infección	13	8
Dolor	7	6
<b>Sistema Digestivo</b>		
Anorexia	3	2
<b>Sistema Nervioso</b>		
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
<b>Sistema Respiratorio</b>		

<b>Sistema Corporal / Reacción Adversa</b>	<b>Levetiracetam de liberación inmediata (N = 769) %</b>	<b>Placebo (N = 439) %</b>
Faringitis	6	4
Rinitis	4	3
Aumento de la tos	2	1
Sinusitis	2	1
<b>Sentidos Especiales</b>		
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, 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 alfabético: 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 extendida 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 extendida. 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 extendida.

#### 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 de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

**Esta especialidad medicinal está libre de gluten.**

#### **PRESENTACIÓN**

Envases con 10, 30, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos de liberación extendida, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: .././..

#### **FORMA DE CONSERVACIÓN**

- Conservar a temperatura menor a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA  
NACION.

Certificado N° 53.872

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-11164259 PROSP COMP LIB EXT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.02.21 08:38:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.02.21 08:38:06 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**CALLEXE**  
**LEVETIRACETAM, 500 mg/5ml**  
*Inyectable*

**Venta Bajo Receta**

Industria Argentina

**FÓRMULA**

Cada frasco ampolla x 5 ml contiene:

Levetiracetam 500 mg. Excipientes: acetato de sodio trihidrato 8,2 mg, cloruro de sodio 45 mg, ácido acético glacial solución 10% V/V c.s.p. pH 5,5, agua para inyectables c.s.p. 5 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  $\mu\text{M}$  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 descrito 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  $C_{max}$ ,  $C_{min}$ , 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  $T_{max}$  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  $AUC_{inf}$  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  $7 \pm 1$  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.

### 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  $C_{max}$  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:*  $C_{max}$  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 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/días 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 hasta 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**

<b>Dosis</b>	<b>Volumen de retirada</b>	<b>Volumen del diluyente</b>	<b>Tiempo de infusión</b>
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 10 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.

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

<sup>1</sup> 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
Severo	< 30	250 a 500	Cada 12 h
Pacientes con enfermedad renal en etapa terminal bajo diálisis	-----	500 a 1.000	Cada 12 h

<sup>1</sup> 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 15-30°C (59-85°F).

#### 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 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 descrito. 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 anomalías 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 pacientes 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.

### **Empeoramiento de las crisis epilépticas**

Como sucede en el caso de otros tipos de antiepilépticos, levetiracetam puede agravar, en raras ocasiones. La frecuencia o la intensidad de las crisis epilépticas. Este efecto paradójico se notificó principalmente durante el primer mes después del inicio o del aumento de la dosis de levetiracetam y fue reversible tras la interrupción o la reducción de la dosis del fármaco. Se debe advertir a los pacientes que consulten a su médico de inmediato en caso de agravamiento de la epilepsia.

### **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) ( $0,03 \times 10^6/\text{mm}^3$ ), hemoglobina media ( $0,09 \text{ g/dL}$ ), 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 ( $\leq 2,8 \times 10^9/\text{L}$ ), 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 ( $\leq 1,0 \times 10^9/\text{L}$ ) 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 anomalías 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.

### **Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma**

Se han observado casos raros de prolongación del intervalo QT en el ECG durante la post-comercialización. Levetiracetam se debe usar con cuidado en pacientes con prolongación del intervalo QTc, en pacientes tratados de forma concomitante con fármacos que afecten al intervalo QTc o en pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes o alteraciones electrolíticas de importancia.

### **Anormalidades Hepáticas**

No se observaron cambios significativos en las pruebas de función hepática (LFT) medias en ensayos controlados en pacientes adultos; las anomalías 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 anomalías en las 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 anomalías 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  $C_{max}$  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 coadministración 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  $C_{\text{max}}^{\text{ss}}$  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 anomalías esqueléticas fetales menores y crecimiento retardado pre y/o postnatal de las crías con dosis de  $\geq 350$  mg/kg/día (aproximadamente equivalente a la dosis máxima recomendada en seres humanos de 3.000 mg (MRHD) sobre la base de  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) y con un aumento de mortalidad al nacer y alteraciones de conducta de las crías con una dosis de 1.800 mg/kg/día (6 veces la MRHD sobre la base de  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). La dosis que no afectó el desarrollo fue de 70 mg/kg/día (0,2 veces la MRHD sobre la base de  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). 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  $\geq 600$  mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la MRHD sobre la base de mg/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>). La dosis que no afectó el desarrollo fue de 200 mg/kg/día (1,3 veces la MRHD sobre la base de mg/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup>).

#### 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 durante 10 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.

#### 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  $\text{mg}/\text{m}^2$  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  $\text{mg}/\text{m}^2$  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.

#### Mutaagénesis

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 mutágenos en la 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/m<sup>2</sup> 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 aquellas informadas para los comprimidos y solución oral de levetiracetam.

Las dosis equivalentes de levetiracetam intravenoso (IV) y levetiracetam oral resultan en  $C_{max}$ ,  $C_{min}$ , 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 en 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.

<b>Sistema Corporal/ Reacción Adversa</b>	<b>Levetiracetam (N = 769)</b>	<b>Placebo (N = 439)</b>
<b>Organismo en su totalidad</b>		
Astenia	15	9
Dolor de Cabeza	14	13
Infección	13	8
Dolor	7	6
<b>Sistema Digestivo</b>		
Anorexia	3	2
<b>Sistema Nervioso</b>		
Somnolencia	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

<b>Sistema Corporal/ Reacción Adversa</b>	<b>Levetiracetam (N = 769)</b>	<b>Placebo (N = 439)</b>
Parestesia	2	1
Labilidad Emocional	2	0
<b>Sistema Respiratorio</b>		
Faringitis	6	4
Rinitis	4	3
Aumento de Tos	2	1
Sinusitis	2	1
<b>Sentidos Especiales</b>		
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).

<b>Sistema Corporal/ Reacción Adversa</b>	<b>Levetiracetam (N = 60) %</b>	<b>Placebo (N = 60) %</b>
<b>Trastornos del oído y laberíntico</b>		
Vértigo	5	3
<b>Infecciones e Infestaciones</b>		
Faringitis	7	0

<b>Sistema Corporal/ Reacción Adversa</b>	<b>Levetiracetam (N = 60) %</b>	<b>Placebo (N = 60) %</b>
Influenza	5	2
<b>Trastornos musculoqueléticos y del tejido conectivo</b>		
Dolor de cuello	8	2
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Somnolencia	12	2
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Depresión	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 en comparación 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).

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

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.

<b>Reacción Adversa</b>	<b>Levetiracetam (N = 769)</b>	<b>Placebo (N = 439)</b>
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

<b>Reacción Adversa</b>	<b>Levetiracetam (N = 60) n (%)</b>	<b>Placebo (N = 60) n (%)</b>
Ansiedad	2 (3,3%)	1 (1,7%)
Estado de ánimo deprimido	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 aquellas 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 alfabético: 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. Ha habido informes de conductas suicidas (incluyendo un suicidio completado, intentos de suicidio e ideas suicidas) con levetiracetam comercializado.

## **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 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 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  $\geq 50\%$  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)	Levetiracetam 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  $\geq 50\%$  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  $\geq 50\%$  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 $\geq 50\%$ 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 ( $\geq 50\%$  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 de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

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.

**Esta especialidad medicinal está libre de gluten.**

## **PRESENTACIÓN**

Envases con 1, 3 y 5 ampollas.

Fecha de última revisión: .../.../...

## **FORMA DE CONSERVACIÓN**

- Conservar a temperatura menor a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N° 53.872

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La elaboración de los frascos ampollas y acondicionamiento primario se realizará en: Estados Unidos 5105, Área de Promoción “El Triángulo”, Pdo de Malvinas Argentinas; Provincia de Buenos Aires. El acondicionamiento secundario del inyectable será realizado en Av. Boyacá 237/241, Buenos Aires, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-11164259 PROSP INY

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.02.21 08:38:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.02.21 08:38:15 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**CALLEXE**  
**LEVETIRACETAM 100 mg/ml**  
*Solución Oral*

**Venta Bajo Receta**

Industria Argentina

**FÓRMULA**

Cada ml contiene:

Levetiracetam 100,00 mg. Excipientes: glicerina 150,00 mg, esencia de uva 2,00 mg, sorbitol solución 70% 150,00 mg, ácido cítrico anhidro 1,50 mg, citrato de sodio dihidrato 5,50 mg, metilparabeno 1,50 mg, propilparabeno 0,15 mg, propilenglicol 100,00 mg, sacarina sódica 2,00 mg, sucralosa 2,00 mg, agua purificada c.s.p 1,00 ml.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Anticonvulsivante.

**INDICACIONES**

**CALLEXE** Solución oral, es un medicamento antiepiléptico (un medicamento para el tratamiento de crisis en epilepsia).

**CALLEXE** se utiliza

- En monoterapia (sin necesidad de otro medicamento antiepiléptico) en pacientes a partir de 16 años de edad con epilepsia diagnosticada recientemente para tratar las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria.
- Conjuntamente con otros medicamentos antiepilépticos para tratar:
  - las crisis de inicio parcial con o sin generalización en pacientes a partir de 1 mes de edad.
  - Las crisis mioclónicas en pacientes mayores de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil.
  - Las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes a partir de 12 años de edad con epilepsia idiopática generalizada.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

Levetiracetam es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de  $\alpha$ -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

### Mecanismos de acción

El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar, pero parece ser diferente de los mecanismos de acción de los antiepilépticos actuales. Los estudios in vivo e in vitro sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula. Estudios in vitro muestran que levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de  $Ca^{2+}$  mediante inhibición parcial de las corrientes de  $Ca^{2+}$  tipo N, y reduciendo la liberación de  $Ca^{2+}$  de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducida por zinc y  $\beta$ -carbolinas. Por otra parte, estudios in vitro muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral de roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

### Efectos farmacodinámicos

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

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

### **FARMACOCINÉTICA**

Es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intro e interindividual.

El perfil farmacocinético en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable.

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

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

#### *Adultos y adolescentes*

##### *Absorción*

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

El pico de nivel plasmático ( $C_{m\acute{a}x}$ ) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días con la pauta de administración de dos veces al día.

Los valores normales del pico plasmático ( $C_{m\acute{a}x}$ ) después de una dosis simple de 1.000 mg y de una dosis repetida de 1.000 mg dos veces al día son del 31 y 43 g/ml respectivamente.

El grado de absorción es dosis-dependiente y no está alterado por la ingesta de alimentos.

##### *Distribución*

No se dispone de datos de distribución tisular en humanos.

Ni levetiracetam ni su metabolito primario se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (< 10%).

El volumen de distribución del levetiracetam es aproximadamente de 0,5 a 0,7 l/kg valor cercano al volumen total del agua.

##### *Biotransformación*

Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. Los metabolitos no tienen actividad farmacológica conocida. No depende del citocromo P450 hepático.

##### *Eliminación*

La vida media plasmática del levetiracetam en adultos fue de  $7 \pm 1$  horas, aumenta en los ancianos, y sujetos con deterioro de la función renal.

Se excreta principalmente por vía urinaria, al igual que sus metabolitos. La excreción por vía fecal representa solamente el 0,35 de la dosis.

### *Niños (de 4 a 12 años)*

Después de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media de levetiracetam fue de 6,0 horas.

La aclaramiento corporal aparente ajustado al peso fue alrededor de un 30% más alto que en los adultos epilépticos.

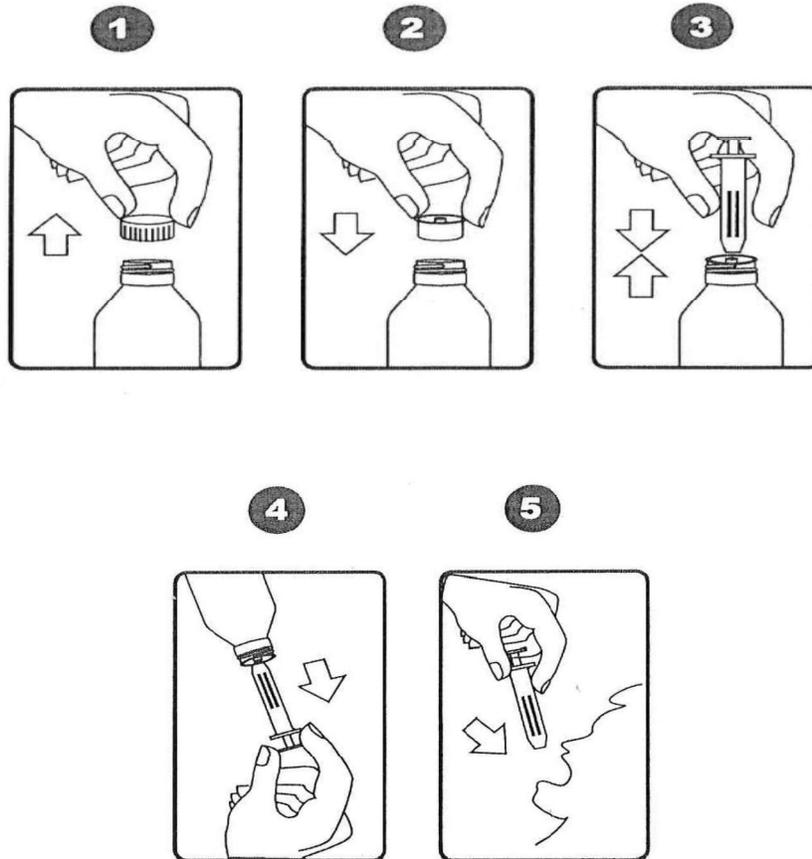
Tras la administración de dosis orales repetidas (de 20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (de 4 a 12 años), levetiracetam se absorbió rápidamente. El pico de concentración plasmática se observó entre 0,5 y 1,0 horas después de la administración. Se observaron incrementos lineales y proporcionales a la dosis para los picos de concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva. La vida media de eliminación fue aproximadamente de 5 horas. La aclaramiento corporal aparente fue de 1,1 ml/min/kg.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La solución oral es la formulación preferida para uso en niños por las facilidades de dosificación. La presentación en solución oral contiene 100 mg de levetiracetam por mililitro. La administración se debe efectuar con el dosificador bucal graduado incluido en el envase del producto.

Se deben seguir exactamente las instrucciones de administración de este medicamento detalladas en este prospecto:

Abrir el frasco (figura 1) e introducir el inserto en el interior de la boca del frasco (figura 2). Luego se debe colocar el dosificador bucal en el inserto (figura 3). Utilizando este dosificador bucal se debe extraer del frasco la cantidad prescrita de levetiracetam (figura 4). Luego administrar al paciente (figura 5). El dosificador bucal posee una escala graduada cada 0,5 ml. El dosificador bucal deberá limpiarse y secarse después de cada uso. Una vez que el frasco esté vacío, el dosificador bucal debe ser desechado. La solución oral puede tomarse sin diluir o puede diluirse en un vaso de agua y puede administrarse con o sin alimentos. La posología diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.



### ***Monoterapia***

#### **Adultos y adolescentes mayores de 16 años**

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día.

### ***Terapia concomitante***

#### **Uso en adultos (mayores 18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior**

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos o cuatro semanas.

### Uso en ancianos (65 años y mayores)

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes ancianos con función renal comprometida (ver "Uso en pacientes con insuficiencia renal").

### Uso en niños entre los 4 y los 11 años de edad y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg

La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg dos veces al día.

En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis hasta los 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deberían exceder de aumentos/reducciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se debe utilizar la menor dosis eficaz.

La dosificación en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

El médico debe prescribir la forma farmacéutica y concentración más apropiada de acuerdo con el peso y la dosis.

#### Dosificación recomendada para niños y adolescentes

Peso	Dosis inicial	Dosis máxima
	10 mg/kg dos veces al día	30 mg/kg dos veces al día
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg dos veces al día	450 mg dos veces al día
20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg dos veces al día	600 mg dos veces al día
25 kg	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
A partir de 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg dos veces al día	1.500 mg dos veces al día

<sup>(1)</sup> Niños con un peso de 20 kg o inferior deberían preferiblemente iniciar el tratamiento con Callexe 100 mg/ml solución oral

<sup>(2)</sup> La dosificación en niños y adolescentes con un peso de 50 kg o superior es lo mismo que en adultos.

### *Uso en niños de edad inferior a los 4 años*

CALLEXE no está recomendado para uso en niños menores de 4 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

*Uso en pacientes con insuficiencia renal:* la dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal.

La tabla siguiente indica como debe ajustarse la dosificación en pacientes adultos. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del clearance de creatinina (CLcr), en ml/min, del paciente. E CLc, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) utilizando la fórmula siguiente:

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

#### Ajuste de la dosificación en pacientes adultos con insuficiencia renal

Grupo	Aclaración de creatinina (ml/min)	Dosis	Frecuencia (mg)
Normal	> 80	500 a 1.500	Cada 12 hs
Leve	50-80	500 a 1.000	Cada 12 hs
Moderada	30-50	250 a 750	Cada 12 hs
Severo	< 30	250 a 500	Cada 12 hs
ESRD pacientes Dializados	---	500 a 1.000	Cada 24 hs (*)

(\*) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg

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

#### *Uso en pacientes con insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50% de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento es < 70 ml/min.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al levetiracetam, a otros derivados de la pirrolidona o a cualquier componente de la formulación.

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Si se ha de suprimir la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual, disminuyendo la dosis hasta su total supresión.

La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal requiere el ajuste de dosis según se detalla en la posología del producto.

Efectos adversos como: somnolencia y fatiga, dificultades de coordinación y anomalías de comportamiento ocurren con más frecuencia durante las primeras cuatro semanas de tratamiento.

### **Comportamiento anómalos y agresivos**

Levetiracetam puede causar síntomas psicóticos y anomalías en el comportamiento, como irritabilidad y agresividad. Los pacientes tratados con levetiracetam deben ser controlados por si desarrollan síntomas psiquiátricos que indiquen cambios de ánimo y/o personalidad. Si se observan estos comportamientos, se debe modificar el tratamiento o interrumpirlo de forma gradual.

### **Empeoramiento de las crisis epilépticas**

Como sucede en el caso de otros tipos de antiepilépticos, levetiracetam puede agravar, en raras ocasiones. La frecuencia o la intensidad de las crisis epilépticas. Este efecto paradójico se notificó principalmente durante el primer mes después del inicio o del aumento de la dosis de levetiracetam y fue reversible tras la interrupción o la reducción de la dosis del fármaco. Se debe advertir a los pacientes que consulten a su médico de inmediato en caso de agravamiento de la epilepsia.

### **Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma**

Se han observado casos raros de prolongación del intervalo QT en el ECG durante la post-comercialización. Levetiracetam se debe usar con cuidado en pacientes con prolongación del intervalo QTc, en pacientes tratados de forma concomitante con fármacos que afecten al intervalo QTC o en pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes o alteraciones electrolíticas de importancia.

### **Conducción y uso de máquinas**

Se recomienda precaución si tiene que conducir o manejar herramientas o máquinas puesto que levetiracetam puede producirle sensación de sueño. Esto es más probable al inicio del tratamiento o cuando se aumenta la dosis.

### **Interacciones medicamentosas**

Levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y a su vez estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

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

Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endócrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2 g de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

No se disponen de datos sobre la influencia de los antiácidos sobre la absorción del levetiracetam.

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

No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

### Embarazo y lactancia

No hay datos concluyentes del uso de levetiracetam en la mujer embarazada. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductora. No se conoce el riesgo potencial en humanos. No debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. La retirada de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

Levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda su uso durante el período de la lactancia.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### *Convulsiones parciales*

En estudios adecuadamente controlados, en adultos con convulsiones parciales, los eventos adversos frecuentemente reportados asociados con el uso de levetiracetam en combinación con otras drogas antiepilépticas, no observados con frecuencia equivalente en los pacientes tratados con placebo, fueron somnolencia, astenia, infección y mareos.

En el estudio adecuadamente controlado clínico pediátrico, en niños de 4 a 16 años de edad con convulsiones parciales, los eventos adversos más frecuentemente reportados, con el uso de levetiracetam en combinación con otros antiepilépticos, no observados con una frecuencia equivalente en aquellos pacientes tratados con placebo consistieron en somnolencia, injuria ocular, hostilidad, nerviosismo y astenia.

Otros eventos reportados por al menos el 1% de los pacientes adultos, tratados con levetiracetam, pero tan frecuentes como el grupo con placebo, fueron dolor abdominal, ambliopía, artralgia, dolor lumbar, bronquitis, dolor de pecho, confusión, constipación, convulsión, diarrea, incremento de niveles de droga, dispepsia, equimosis, fiebre, síndrome gripal, infección micótica, gastroenteritis, gingivitis, convulsión tipo Gram Mal, insomnio, náusea, otitis media, rash, pensamientos anormales, temblor, infección del tracto urinario, vómitos y aumento de peso.

Otros eventos adversos presentados en al menos el 2% de los pacientes pediátricos tratados con levetiracetam, pero tanto o más frecuentes en el grupo placebo fueron los siguientes: dolor abdominal, reacción alérgica, ataxia, convulsión, epistaxis, fiebre, cefalea, hiperkinesia, infección, insomnio, náusea, otitis media, sinusitis, status epilépticus, pensamiento anormal, temblor e incontinencia urinaria.

#### *Convulsiones mioclónicas*

En el estudio clínico adecuadamente controlado, que incluyó tanto adolescentes (de 12 a 16 años de edad) y pacientes adultos con convulsiones mioclónicas, los eventos adversos más frecuentemente reportados asociados con el uso de levetiracetam, en combinación con otros antiepilépticos, no observados con una frecuencia equivalente en los pacientes tratados con placebo, fueron somnolencia, dolor cervical y faringitis.

Otros eventos ocurridos en al menos 5% de los pacientes tratados con levetiracetam con convulsiones mioclónicas, pero tanto o más frecuentemente observados en el grupo placebo fueron las siguientes: astenia y cefalea.

#### *Tiempo de aparición de eventos adversos en convulsiones parciales*

Los eventos adversos mayormente reportados, en adultos con convulsiones parciales se presentaron, predominantemente, durante los primeros 4 meses de tratamiento con levetiracetam.

#### *Comparación de género, edad y raza*

De acuerdo a toda la experiencia de eventos adversos, no se observaron diferencias entre mujeres y hombres. No se cuenta con suficiente información para establecer la distribución de los eventos adversos, en cuanto a edad y raza.

### *Experiencia post marketing*

Los efectos adversos reportados, en los pacientes que recibieron levetiracetam, en todo el mundo se detallan a continuación:

Parámetros de disfunción hepática, hepatitis, leucopenia, neutropenia, pancreatitis, pancitopenia, (con supresión medular, en algunos casos), trombocitopenia, y pérdida de peso.

Alopecia fue reportada con el uso de levetiracetam; se observó recuperación, en la mayoría de los casos al discontinuar el levetiracetam.

Se reportaron casos de ideación suicida (incluyendo suicidio consumado) con el uso de levetiracetam en el mercado.

Se ha reportado el riesgo potencial de desarrollo de injuria renal aguda, que se define como la pérdida brusca de función renal, incluyendo nefritis intersticial.

Los datos acerca de la experiencia post-comercialización son insuficientes para estimar su incidencia o determinar su causalidad.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Se ha observado somnolencia, agitación, agresión, nivel de consciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

La administración se debe hacer con el dosificador bucal incluido en el producto. Cuando se mide la dosis de la solución oral, los padres y cuidadores deben usar sólo el dosificador bucal incluido en el envase. Adicionalmente, debe dar indicaciones claras a los cuidadores sobre la dosificación del medicamento, así como alertar sobre posibles efectos adversos como dificultad para respirar o somnolencia recurrente. Se han reportado casos de sobredosis accidental en niños de edades entre 6 meses y 11 años por el uso de jeringas de 10 ml en lugar de aplicadores de menor volumen.

#### *Tratamiento de la sobredosificación*

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

## **PRESENTACIÓN**

Envases con 100 ml, 250 ml y 300 ml con dosificador.

## **FORMA DE CONSERVACIÓN**

- Conservar a temperatura inferior a 30°C. Una vez abierto puede utilizarse dentro de los 6 meses.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

Certificado N° 53.872

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-11164259 PROSP SC ORAL

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.02.21 08:38:23 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.02.21 08:38:24 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**CALLEXE**  
**LEVETIRACETAM 500 y 1000 mg**  
*Comprimidos recubiertos*

**Venta Bajo Receta**

Industria Argentina

**FÓRMULAS**

Callexe x 500 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Levetiracetam 500,00 mg; Excipientes: Almidón de maíz 87,600 mg; Crospovidona 45,500 mg; Povidona K30 11,800 mg; Dióxido de Silicio Coloidal 3,250 mg; Estearato de Magnesio 2,600 mg; Bióxido de Titanio 3,900 mg; Talco 3,750 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa E15 4,500 mg; Polietilenglicol 6000 2,100 mg

Callexe x 1000 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Levetiracetam 1000,00 mg; Excipientes: Almidón de maíz 175,200 mg; Crospovidona 91,000 mg; Povidona K30 23,600 mg; Dióxido de Silicio Coloidal 6,500 mg; Estearato de Magnesio 5,200 mg; Bióxido de Titanio 7,800 mg; Talco 7,500 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa E15 9,000 mg; Polietilenglicol 6000 4,200 mg;

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Anticonvulsivante.

**INDICACIONES**

**CALLEXE** comprimidos recubiertos, es un medicamento antiepiléptico (un medicamento para el tratamiento de crisis en epilepsia).

**CALLEXE se utiliza**

- en monoterapia (sin necesidad de otro medicamento antiepiléptico) en pacientes a partir de 16 años de edad con epilepsia diagnosticada recientemente para tratar las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria.
- conjuntamente con otros medicamentos antiepilépticos para tratar:
  - las crisis de inicio parcial con o sin generalización en pacientes a partir de 1 mes de edad
  - las crisis mioclónicas en pacientes mayores de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil.

- las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes a partir de 12 años de edad con epilepsia idiopática generalizada.

### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

Levetiracetam es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de  $\alpha$ -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

### **MECANISMOS DE ACCIÓN**

El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar, pero parece ser diferente de los mecanismos de acción de los antiepilépticos actuales. Los estudios in vivo e in vitro sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula. Estudios in vitro muestran que levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de  $\text{Ca}^{2+}$  mediante inhibición parcial de las corrientes de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo N, y reduciendo la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducida por zinc y  $\beta$ -carbolinas. Por otra parte, estudios in vitro muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral de roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

### **EFFECTOS FARMACODINÁMICOS**

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

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

## **FARMACOCINÉTICA**

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

El pico de nivel plasmático (C<sub>max</sub>) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días con la pauta de administración de dos veces al día.

El grado de absorción es dosis-dependiente y no está alterado por la ingesta de alimentos.

### *Distribución*

No se dispone de datos de distribución tisular en humanos.

Ni levetiracetam ni su metabolito primario se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (< 10%).

El volumen de distribución del levetiracetam es aproximadamente de 0,5 a 0,7 l/kg valor cercano al volumen total del agua corporal.

### *Biotransformación*

Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24% de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario no está soportada por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue medible en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito es farmacológicamente inactivo.

Se identificaron también dos metabolitos minoritarios. Uno estaba formado por la hidroxilación del anillo de la pirrolidona (1,6% de la dosis) y el otro por la apertura del anillo de la pirrolidona (0,9% de la dosis).

Otros compuestos no identificados representaban solamente el 0,6 % de la dosis.

Levetiracetam no causó inducción enzimática en cultivos de hepatocitos humanos. Por consiguiente, es muy poco probable la interacción de levetiracetam con otras sustancias, o viceversa.

### *Eliminación*

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

La ruta mayoritaria de excreción fue por vía urinaria, alcanzando una media del 95% de la dosis (aproximadamente un 93% de la dosis se excretaba dentro de las primeras 48 horas). La excreción por vía fecal representa solamente el 0,3% de la dosis.

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

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos se administran por vía oral, con una cantidad suficiente de líquido y pueden administrarse con o sin alimentos. La posología diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

### Monoterapia

#### Dosis en adultos y adolescentes (desde 16 años de edad):

Dosis general: entre 1.000 mg y 3.000 mg al día (dosis máxima). Cuando empiece a tomar **CALLEXE**, su médico le prescribirá una *dosis inferior* durante dos semanas antes de administrarle la dosis general más baja.

#### Terapia concomitante

**Dosis en adultos y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior:** Dosis general: entre 1.000 mg y 3.000 mg al día. *Por ejemplo: para una dosis diaria de 1.000 mg, usted debe tomar un comprimido 500 por la mañana y un comprimido 500 por la noche.*

**Dosis en lactantes (de 6 a 23 meses), niños (de 2 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a los 50 kg:**

La dosis inicial es de 10 mg por kg de peso corporal 2 veces al día y se puede incrementar hasta 30 mg/kg dos veces al día. Se recomienda la Solución oral para el tratamiento inicial de niños menores a 6 años o que pesen menos de 25 kg.

#### Dosis en lactantes (de 1 mes a menos de 6 meses):

**CALLEXE** 100 mg/ml solución oral es una presentación más apropiada para lactantes menores de 6 meses. La dosis inicial es de 7 mg/kg dos veces al día, dosis que puede incrementarse a 21 mg/kg dos veces por día.

#### *Pacientes con deterioro en la función renal*

La dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal.

La tabla siguiente indica como debe ajustarse la dosificación en pacientes adultos. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del clearance de creatinina (CLcr), en ml/min, del paciente. E CLc, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) utilizando la fórmula siguiente:

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

## Ajuste de la dosificación en pacientes adultos con insuficiencia renal

Grupo	Aclaración de creatinina (ml/min)	Dosificación y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1,500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1,000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal Terminal bajo diálisis (1)	-	500 a 1,000 mg una vez al día (2)

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

### Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B). En los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) el clearance corporal total de levetiracetam es un 50% del de los sujetos normales, pero es la disminución del clearance renal el que da cuenta de la mayor parte de la disminución.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al levetiracetam, a otros derivados de la pirrolidona o a cualquier componente de la formulación.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Si se ha de suprimir la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual, disminuyendo la dosis hasta su total supresión.

La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal requiere el ajuste de dosis según se detalla en la posología del producto.

Efectos adversos como: somnolencia y fatiga, dificultades de coordinación y anomalías de comportamiento ocurren con más frecuencia durante las primeras cuatro semanas de tratamiento.

### Comportamiento anómalo y agresivos

Levetiracetam puede causar síntomas psicóticos y anomalías en el comportamiento, como irritabilidad y agresividad. Los pacientes tratados con levetiracetam deben ser controlados por si desarrollan síntomas psiquiátricos que indiquen cambios de ánimo y/o personalidad. Si se observan estos comportamientos, se debe modificar el tratamiento o interrumpirlo de forma gradual.

### **Empeoramiento de las crisis epilépticas**

Como sucede en el caso de otros tipos de antiepilépticos, levetiracetam puede agravar, en raras ocasiones, la frecuencia o la intensidad de las crisis epilépticas. Este efecto paradójico se notificó principalmente durante el primer mes después del inicio o del aumento de la dosis de levetiracetam y fue reversible tras la interrupción o la reducción de la dosis del fármaco. Se debe advertir a los pacientes que consulten a su médico de inmediato en caso de agravamiento de la epilepsia.

### **Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma**

Se han observado casos raros de prolongación del intervalo QT en el ECG durante la post-comercialización. Levetiracetam se debe usar con cuidado en pacientes con prolongación del intervalo QTc, en pacientes tratados de forma concomitante con fármacos que afecten al intervalo QTC o en pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes o alteraciones electrolíticas de importancia.

### **Conducción y uso de máquinas**

Se recomienda precaución si tiene que conducir o manejar herramientas o máquinas puesto que levetiracetam puede producirle sensación de sueño. Esto es más probable al inicio del tratamiento o cuando se aumenta la dosis.

Interacciones medicamentosas: Levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y a su vez estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

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

Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endócrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2 g de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina

anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

No se disponen de datos sobre la influencia de los antiácidos sobre la absorción del levetiracetam.

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

No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

Embarazo y Lactancia: no hay datos concluyentes del uso de levetiracetam en la mujer embarazada. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductora. No se conoce el riesgo potencial en humanos. No debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. La retirada de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

Levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda su uso durante el período de la lactancia.

## **REACCIONES ADVERSAS**

Los efectos adversos descritos con más frecuencia fueron:

- Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, amnesia, ataxia, convulsión, mareo, cefalea, hipercinesia, temblor.
- Trastornos psiquiátricos: agitación, depresión, labilidad emocional, hostilidad, insomnio, nerviosismo, trastornos de personalidad, pensamiento anormal, comportamiento anormal, agresión, cólera, ansiedad, confusión, alucinaciones, irritabilidad, alteraciones psicóticas, suicidio e ideación suicida.
- Trastornos gastrointestinales: diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia. El riesgo de anorexia es mayor cuando topiramato se coadministra con Levetiracetam.
- Trastornos laberínticos y del oído: vértigo.
- Trastornos visuales: diplopía.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, incremento de tos, faringitis, rinitis, sinusitis.
- Trastornos en la piel y en el tejido subcutáneo: rash, alopecia: en varios casos, se observó una recuperación al suspender el tratamiento.
- Trastornos hemáticos y del sistema linfático: leucopenia, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

Se ha observado somnolencia, agitación, agresión, nivel de consciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

### *Tratamiento de la sobredosificación*

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

**Esta especialidad medicinal está libre de gluten.**

## **PRESENTACIÓN**

*Comprimidos recubiertos x 500 y 1000 mg:* envases con 10, 20, 30, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: .../.../...

## **FORMA DE CONSERVACIÓN**

- Conservar a temperatura ambiente desde 15 °C hasta 30 °C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

Certificado N°: 53.872

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-11164259 PROSP COMP REC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.02.21 08:38:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.02.21 08:38:32 -03:00