

CAL EXE[®] XR

LEVETIRACETAM

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA

Venta Bajo Receta - Industria Argentina

Fórmulas

Comprimidos recubiertos de liberación extendida x 500 mg
Cada comprimido recubierto de liberación extendida contiene: LEVETIRACETAM 500,000 mg. Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa K 15 132,000 mg; fosfato tricálcico 15,793 mg; dióxido de silicio coloidal 3,300 mg; estearato de magnesio 8,910 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 6,000 mg; polietilenglicol 6000 2,800 mg; bixido de titanio 5,200 mg; talco 5,000 mg; povidona K-30 1,000 mg.

Comprimidos recubiertos de liberación extendida x 750 mg
Cada comprimido recubierto de liberación extendida contiene: LEVETIRACETAM 750,000 mg. Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa K 15 198,000 mg; fosfato tricálcico 23,885 mg; dióxido de silicio coloidal 4,950 mg; estearato de magnesio 13,365 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 9,000 mg; polietilenglicol 6000 4,200 mg; bixido de titanio 7,800 mg; talco 7,500 mg; povidona K-30 1,500 mg.

Acción Terapéutica: medicación antiépileptica.

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 antiépileptico es desconocido. La actividad antiépileptica de levetiracetam se evaluó en un número de modelos de convulsiones epilépticas. Levetiracetam no inhibió convulsiones únicas inducidas por la estimulación máxima con corriente eléctrica o diferentes quico-convulsivos y mostró sólo una actividad mínima en la estimulación tetánica 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 quico-convulsivos que inducen a convulsiones que mimetizan algunas características de las crisis de inicio parcial complejas en seres humanos con epilepsia. 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 hiperincronización del disparo de ráfagas epileptiformes y la propagación de la actividad convulsiva.

Levetiracetam con concentraciones de hasta 10 μ 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 captación y sistemas de seguridad mensajero retransmisor, estudios *in vitro* no lograron encontrar un efecto de levetiracetam sobre las corrientes de sodio activadas por voltaje neuronal o la densidad de canales de calcio tipo L. Levetiracetam tampoco afectó el potencial de acción en la misión GABAérgica. Sin embargo, estudios *in vitro* demostraron que levetiracetam se opone a la actividad de los moduladores negativos de las corrientes activadas por GABA y glicina e inhibe parcialmente las corrientes de disco de tipo T en las células SV2A.
Se ha descrito un sitio de unión saturable y ester-reoselectivo 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 convulsiones autoinducidas. Estos hallazgos sugieren que la interacción de levetiracetam con la proteína SV2A podría contribuir al mecanismo de acción antiépileptico de la droga.

Farmacocinética: levetiracetam se absorbe casi completamente después de la administración oral. La farmacocinética de levetiracetam fue estudiada 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 se cercana al volumen de agua intracelular y extracelular. Sesenta y seis por ciento (66%) de la dosis es excretada en la orina. La vida media de levetiracetam en pacientes con epilepsia es de 7 horas. La 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 estudios en pacientes con epilepsia oscila entre 6 a 8 horas. La vida media aumenta en los pacientes ancianos (principalmente debido a un deterioro del clearance renal) y en sujetos con deterioro renal. **Absorción y Distribución:** La administración única de dos comprimidos de 500 mg de levetiracetam de liberación prolongada una vez por día produjo concentraciones plasmáticas máximas comparables y el área bajo la curva vs. tiempo iguales que con la administración de un comprimido de 500 mg de levetiracetam de liberación inmediata dos veces por día

1
levetiracetam en el organismo se elimina durante un procedimiento estándar de hemodilísis de 4 horas. Se debe reducir la dosis en pacientes con deterioro de la función renal que reciben levetiracetam liberación prolongada; levetiracetam de liberación inmediata se debe administrar a los pacientes en diálisis [ver Posología y Modo de Administración].
Deterioro Hepático:
En sujetos con deterioro hepático leve (Child-Pugh A) a moderado (Child-Pugh B), la farmacocinética de levetiracetam fue inalterada. En pacientes con deterioro hepático severo (Child-Pugh C), el clearance corporal total fue del 50% del de los sujetos normales, pero el clearance renal disminuyó la mayoría de la disminución. No se necesita ajuste de la dosis para pacientes con deterioro hepático.

Posología y Modo de administración: los comprimidos deben tomarse enteros; no deben ser masticados, rotos, ni triturados. El tratamiento debe iniciarse con una dosis de 1000 mg una vez por día. La dosis diaria puede ser ajustada con aumentos de 1000 mg cada 2 semanas hasta una dosis diaria máxima recomendada de 3000 mg.

Pacientes Adultos con Deterioro de la Función Renal
Se debe individualizar la dosificación de levetiracetam liberación prolongada de acuerdo con el estado de la función renal del paciente. Las dosis recomendadas y el ajuste de la dosis para adultos se muestran en la Tabla 1. Para utilizar esta tabla de dosificación, se necesita un estimado del clearance de creatinina del paciente (CLcr) en mL/min. El CLcr en mL/min puede ser estimado a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{CLcr} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \times 1,085$$

1 para pacientes de sexo femenino

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

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

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

Grupo	Clearance de Creatinina (mL/min/1,73m ²)	Dosis (mg)	Frecuencia
Normal	≥ 30	1000 a 3000	Cada 24 h
Leve	30 - 50	1000 a 2000	Cada 24 h
Moderado	30 - 50	500 a 1500	Cada 24 h
Severo	≤ 10	500 a 1000	Cada 24 h

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo.

Advertencias y Precauciones
Comportamiento e Ideas Suicidas
Las drogas antiépilepticas (AEDs), incluyendo levetiracetam liberación prolongada, aumentan el riesgo de comportamientos o pensamientos suicidas en pacientes que toman estas drogas para cualquier indicación. Los pacientes tratados con estas drogas deben ser monitoreados por la aparición de pensamientos suicidas, empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamiento suicida y 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 años de los pacientes con AEDs fue de 0,4% en comparación con 0,2% de los pacientes con placebo. Los 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 clínicos con AEDs y persistió durante todo el tratamiento evaluado.

El mayor riesgo de pensamientos o comportamiento suicida con AEDs se observó tan pronto como una semana después de comenzar el tratamiento con AEDs y se extendió más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de 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 para el uso de todas las AEDs utilizadas en los ensayos clínicos analizados. 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 antiépilepticas en los análisis agrupados

Indicación	Riesgo Absoluto (por 1000 pacientes/año)	Riesgo Relativo (IC del 95%)
Epilepsia	1,0	3,4 (1,2, 9,2)
Psiquiátrica	5,7	8,5 (3,5, 20,9)
Otra	1,0	1,8 (1,0, 3,0)
Total	2,4	4,3 (2,8, 6,5)

3

en condiciones de ayuno. Luego de la ingesta de comprimidos de levetiracetam liberación prolongada de dosis de 500 mg, el grado de exposición (AUC-24h) fue similar al grado de exposición después de la ingesta de comprimidos de liberación inmediata. La Cmax y la Cmin fueron menores en 17% y 26% después de la ingesta de comprimidos de levetiracetam de liberación prolongada de múltiples dosis. La ingesta de una sola dosis de levetiracetam liberación prolongada causó una concentración máxima mayor, y un tiempo promedio más prolongado hasta el máximo. El tiempo promedio hasta el máximo (Tmax) fue de 2 horas más con alimentos.

Los estudios de interacción farmacocinética de levetiracetam de liberación prolongada fueron bioequivalentes a la administración única de 3 comprimidos de 500 mg de levetiracetam de liberación prolongada.

Metabolismo
Levetiracetam no se metaboliza ampliamente en seres humanos. La vía metabólica principal es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida, que produce el metabolito ácido carboxílico, ucb L057 (24% de la dosis) y no produce ningún isoz enzima 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 hidrólisis 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 existió interconversión enzimática 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 interacción medicada. 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 0,86 mL/min/kg y el clearance renal es de 0,8 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 relacionada con el clearance corporal. El clearance corporal es reducido en pacientes con deterioro de la función renal [ver Uso en Poblaciones Específicas, Posología y Modo de Administración].

Interacciones Farmacocinéticas
Los datos *in vitro* sobre las interacciones metabólicas indican que es poco probable que el levetiracetam produzca, o esté sujeto a, interacciones farmacocinéticas. Levetiracetam y su principal metabolito, en concentraciones bien por encima de los niveles Cmax logrados dentro del rango de dosis terapéutica, no son inhibidores de ni sustratos de alta afinidad para las isoforamas de citocromo P450 del hígado humano, la hidrolasa epoxidasa o las enzimas de UDP-glucuronidación. Además, el levetiracetam no afecta a la glucuronidación *in vitro* del ácido valproico. La farmacocinética de levetiracetam de liberación inmediata es lineal con el rango de dosis de 500-5000 mg. Levetiracetam y su metabolito principales unen en menos del 10% a las proteínas plasmáticas. Por lo tanto, las interacciones clínicamente significativas con otras drogas durante la coadministración con levetiracetam son poco probables.

Las posibles interacciones farmacocinéticas de o con levetiracetam de liberación inmediata se evaluaron en estudios farmacocinéticos clínicos (fenitoína, valproato, warfarina, digoxina, anticonvulsivos orales, probenecid) y a través de estudios farmacocinéticos en los estudios clínicos controlados con placebo en pacientes epilépticos [ver Interacciones Medicamentosas]. El potencial para interacciones medicamentosas para levetiracetam de liberación prolongada se espera que sea similar al de levetiracetam de liberación inmediata.

Poblaciones Especiales
Ancianos
Existen datos farmacocinéticos insuficientes para tratar específicamente el uso de levetiracetam de liberación prolongada en la población de ancianos.

La farmacocinética de levetiracetam de liberación inmediata se evaluó en 16 sujetos ancianos (de entre 61 a 88 años) con clearance de creatinina que oscilaba de 30 a 74 mL/min. Después de la administración oral dos veces por día de la dosis, durante 10 días, el clearance corporal total disminuyó un 38% y la vida media fue 2,5 horas más prolongada en los ancianos, en comparación con la de los adultos sanos. Esto probablemente se deba a la disminución en la función renal en estos sujetos.

Pacientes Pediátricos
No se ha establecido la seguridad ni la efectividad de levetiracetam XR en pacientes menores de 16 años. Sexo

La Cmax de levetiracetam de liberación prolongada fue 21-30% más elevada y la AUC fue 8-18% más alta en las mujeres (N = 12) en comparación con los hombres (N = 12). Sin embargo, los clearance ajustados por el peso corporal fueron comparables.

Raza
No se han realizado estudios farmacocinéticos formales acerca de los efectos de la raza con levetiracetam de liberación prolongada o de liberación inmediata. Sin embargo, las comparaciones de estudios cruzados no involucraban a caucásicos (N = 12) y asiáticos (N = 12), muestran que la farmacocinética de levetiracetam de liberación inmediata fue comparable entre las dos razas.

Deterioro renal
El efecto de levetiracetam liberación prolongada en pacientes con deterioro renal no fue evaluado en estudios bien controlados. Sin embargo, se espera que el efecto en los pacientes tratados con levetiracetam liberación prolongada sea similar al observado en los estudios bien controlados de levetiracetam comprimidos de liberación inmediata. En pacientes con enfermedad renal terminal que realizan diálisis, se recomienda que levetiracetam de liberación prolongada se administre en dosis reducidas.

Se estudió la disposición de levetiracetam de liberación prolongada 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), 60% 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 sujetos ancianos (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

2

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100