

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, tentativa de 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

Sobredosis

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

Tratamiento de la sobredosificación

En la sobredosis aguda puede vaciarse el contenido del estómago por lavado gástrico o por inducción de la emesis. No hay un antídoto específico para Levetiracetam. El tratamiento de la sobredosificación será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficacia de la eliminación por diálisis es del 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 Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247

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

Presentación

Envases conteniendo 30 y 50 comprimidos recubiertos

Conservación

- Conservar a temperatura ambiente; desde 15°C hasta 30°C.
- Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de última revisión: febrero de 2009

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

E-1307-02 / D1567 / Act.: 08/2011

4



CALLEXE® LEVETIRACETAM


COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS

Industria Argentina - Venta Bajo Receta

Fórmulas: cada comprimido recubierto contiene:

CALLEXE 500

Levetiracetam 500 mg. Excipientes: almidón de maíz 87,60 mg, crospovidona 45,50 mg, povidona K30 11,80 mg, dióxido de silicio coloidal 3,25 mg, estearato de magnesio 2,60 mg, bióxido de titanio 3,90 mg, talco 3,75 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 4,50 mg, polietilenglicol 6000 2,10 mg.

CALLEXE 1000

Levetiracetam 1000 mg. Excipientes: almidón de maíz 175,20 mg, crospovidona 91,00 mg, povidona K30 23,60 mg, dióxido de silicio coloidal 6,50 mg, estearato de magnesio 5,20 mg, bióxido de titanio 7,80 mg, talco 7,50 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 9,00 mg, polietilenglicol 6000 4,20 mg.

Acción Terapéutica: anticonvulsivante. Código ATC: N03AX14

Indicaciones: está indicado en terapia en combinación en el tratamiento de crisis de origen focal o parcial en adultos con epilepsia.

Acción farmacológica: levetiracetam es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de Levetiracetam está todavía por dilucidar, pero parece ser diferente de los mecanismos de acción de los antiepilépticos actuales. Los estudios in vivo e in vitro sugieren que Levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula. Estudios in vitro muestran que Levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de Ca²⁺ mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca²⁺ tipo N, y reduciendo la liberación de Ca²⁺ de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y β -carbolinas. Por otra parte, estudios in vitro muestran que Levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral de roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo 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

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

El pico de nivel plasmático (C_{max}) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles

1

plasmáticos estables se obtienen a los dos días con la pauta de administración de dos veces al día.

El grado de absorción es dosis-independiente 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 representaba 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

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.

El tratamiento debe iniciarse con una dosis diaria de 1 g/día, en dos dosis de 500 mg. La dosis puede aumentarse 1g/día adicional cada 2 semanas hasta un máximo recomendado de 3 g. 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 (CL_{Cr}), en ml/min, del paciente. El CL_{Cr}, 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 | Aclaramiento 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.

2

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 clearance de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Así, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el clearance de creatinina 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.

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 endocrinos (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 dispone 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.

3