CAFEXE®

INYECTABLE I.V.

LEVETIRACETAM

Venta Bajo Receta - Industria Argentina

Fórmula: cada frasco ampolla o 5 ml contiene: levetiracetam 500,00 mg. Excipientes: acetato de sodio trihidrato 8,2 mg, cloruro de sodio 45,0 mg, ácido acético glacial solución 10% v/v c.s.p. pH 5,5, agua para inyectables c.s.p. 5,0 ml.

Acción Terapéutica: anticonvulsivante.

Indicaciones: CAFEXE® inyectable es una alternativa para pacientes adultos (16 años o mayores) cuando, temporalmente, no se facilite la administración oral.
Crisis de inicio focal:
CALLEVE está indicado como una terapia complementaria en el tratamiento de crisis de inicio parcial en adultos con epilepsia.
Crisis mioclónicas juvenil: CALLEVE está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de convulsiones mioclónicas en adultos con epilepsia mioclónica juvenil.
Convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias:
CALLEVE está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos con epilepsia idiopática generalizada.

Acción Farmacológica: el mecanismo preciso mediante el cual levetiracetam ejerce su efecto antiepiléptico es desconocido. La actividad antiepiléptica de levetiracetam se refleja en un número de modelos de animales de convulsiones epilépticas. Levetiracetam no inhibió convulsiones únicas inducidas por la estimulación máxima con corriente eléctrica o clíneres pentylenetetrazol en ratones y ratas, modelos que son predictivos de la eficacia clínica contra crisis parciales con o sin generalización (ejemplo: carbamazepina y phenytoin), contra la latencia generalizada de las convulsiones epileptiformes inducidas por pilocarpina y ácido kainico, dos químico-convulsivantes que inducen convulsiones que mimetizan algunas características de las crisis de inicio parcial en humanos y que también producen daño neuronal en ciertas regiones del cerebro. Levetiracetam propiedades inhibidoras en el modelo de activación inducida en ratas, otro modelo de crisis parciales complejas en seres humanos. Levetiracetam no inhibió la activación de los receptores de GABA y glicina y los canales iónicos de GABA. El mecanismo de acción de levetiracetam puede ser novedoso. Los sitios específicos de epilepsia en seres humanos es incierto.
Registros in vitro y en vivo de la actividad epileptiforme del hipocampo demostraron que levetiracetam inhibe el disparo de ráfagas sin alterar la excitación normal de las neuronas del hipocampo. Levetiracetam protege parcialmente contra la hyperstimulation del disparo de ráfagas epileptiformes y la propagación de la actividad convulsiva. Levetiracetam en concentraciones de 100 veces más que las que se requieren para la actividad en los ensayos de ráfagas inhibe la actividad sináptica excitadora en las conexiones neuronales del hipocampo. Levetiracetam no afecta la actividad sináptica, sitios de recaptación y sistemas de segundo mensajero. Además, estudios in vitro no lograron encontrar un efecto de levetiracetam sobre las corrientes iónicas de los canales de sodio y calcio en las neuronas. Los datos de unión de levetiracetam no parecen estar directamente la neurotransmisión GABAérgica. Sin embargo, estudios in vitro demostraron que levetiracetam se opone a la reducción de los iones de carga negativa de las corrientes inhibidoras de la glicina y gamma-aminobutyric-activated receptor activo de los iones de cloruro.
Se ha descripto un sitio de unión saturable y estereoselectivo a neuronas en el lóbulo cerebral de la rata para levetiracetam. Los datos experimentales indican que este sitio de unión es la proteína de la vesícula sináptica SV2, 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 SV2 no está clara, un efecto de levetiracetam en la vesícula sináptica no parece alterar los sistemas de transporte intracelulares de iones. Sin embargo, no puede descartarse que levetiracetam pueda ejercer su efecto antiepiléptico en parte por la unión a la proteína SV2 y que la afinidad de levetiracetam a los sitios de unión de proteínas SV2 parezca correlacionada con la potencia de levetiracetam para inhibir la convulsiones audiogénicas. Estos hallazgos sugieren que la interacción de levetiracetam con la proteína SV2 podría contribuir al mecanismo de acción antiepiléptico de la droga.

Farmacocinética: dosis equivalentes de levetiracetam intravenoso (IV) y levetiracetam oral resultan en Cmax, Cmin, y exposición sistémica (AUC) de levetiracetam total (no ajustada por peso molecular) comparables en los ensayos de dosis. Se ha evaluado la farmacocinética de levetiracetam en sujetos adultos sanos, pacientes adultos y pediátricos con epilepsia, pacientes adultos con insuficiencia renal.
Período de Dosaje
Levetiracetam se absorbe rápidamente y casi completamente después de la administración oral. Levetiracetam inyectable y comprimidos de 500 mg son bioequivalentes en la administración de dosis de 2000 mg. La vía de administración oral tiene variabilidad intra-sujeto e inter-sujeto. Levetiracetam no se une significativamente a las proteínas (<10% de unión) y su volumen de distribución se aproxima a la agua total del cuerpo. La farmacocinética de levetiracetam es lineal. La vía de su eliminación es secretada en orina. Aproximadamente el 66% de la droga administrada se excreta en la orina en forma de droga inalterada en el día del grupo ocatavita. No es dependiente del clocrometro P450 hepático. Los metabolitos no tienen actividad farmacológica conocida y se piensa que no son importantes con la protección de la actividad anticonvulsivante de levetiracetam en las convulsiones audiogénicas. Estos hallazgos sugieren que la interacción de levetiracetam con la proteína SV2A podría contribuir al mecanismo de acción antiepiléptico de la droga.

Farmacocinética: dosis equivalentes de levetiracetam intravenoso (IV) y levetiracetam oral resultan en Cmax, Cmin, y exposición sistémica (AUC) de levetiracetam total (no ajustada por peso molecular) comparables en los ensayos de dosis. Se ha evaluado la farmacocinética de levetiracetam en sujetos adultos sanos, pacientes adultos y pediátricos con epilepsia, pacientes adultos con insuficiencia renal.
Período de Dosaje
Levetiracetam se absorbe rápidamente y casi completamente después de la administración oral. Levetiracetam inyectable y comprimidos de 500 mg son bioequivalentes en la administración de dosis de 2000 mg. La vía de administración oral tiene variabilidad intra-sujeto e inter-sujeto. Levetiracetam no se une significativamente a las proteínas (<10% de unión) y su volumen de distribución se aproxima a la agua total del cuerpo. La farmacocinética de levetiracetam es lineal. La vía de su eliminación es secretada en orina. Aproximadamente el 66% de la droga administrada se excreta en la orina en forma de droga inalterada en el día del grupo acetatoxi. No es dependiente del clocrometro P450 hepático. Los metabolitos no tienen actividad farmacológica conocida y se piensa que no son importantes con la protección de la actividad anticonvulsivante de levetiracetam en 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.
Metabolismo
Levetiracetam no se metabolizas ampliamente en seres humanos. La vía metabólica principal es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida, que produce el metabolito ácido carboxílico, ucb110 (24% de la dosis) y no depende de ninguna isoenzima conocida del hígado. Los otros metabolitos principales son formados por hidroxilación del anillo pirrolidona, dos productos metabólicos menores son producto de la hidrólisis del anillo 2-oxo-pirrolidona (2% de la dosis) y la apertura del anillo 2-oxo-pirrolidona en la posición 5 (1% de la dosis). No existe intervención enantiomérica de levetiracetam o su metabolito principal.
Eliminación
La eliminación plasmática de levetiracetam en adultos es 7 ± 1 horas y es inalterada por otra dosis, vía de administración o características de los sujetos como edad, sexo, o peso. Levetiracetam se elimina principalmente por secreción renal como una droga en cambio inalterada. Aproximadamente el 66% de la droga administrada. El clearance corporal total es de 0,96 ml/min/kg y el clearance renal es de 0,6 ml/min/kg. La secreción renal de levetiracetam y su metabolito farmacológicamente inactivo es alcanzada por filtración glomerular y secreción tubular. La secreción renal de levetiracetam está correlacionada con la función del clearance de la droga. Levetiracetam es eliminado de la droga, también, por la hidrólisis enzimática y la derivación tubular activa con un clearance renal de 0,1ml/kg. La eliminación de levetiracetam está condicionada por el clearance de creatinina. El clearance de levetiracetam se reducido en pacientes con deterioro renal. Se recomienda que levetiracetam sea administrado a pacientes con deterioro renal (consulte Sección Posología y Modo de Administración).
Insuficiencia Renal
Los datos de farmacocinética y las interacciones metabólicas indican que es poco probable que el levetiracetam produzca, o esté sujeto a, interacciones farmacocinéticas. Levetiracetam y su principal metabolito, no concentraciones bien por encima de los niveles Cmax. Aproximadamente el 66% del rango de dosis terapéutica, sólo se excretan en la sustancia de sólo alrededor del 1% del grupo acetatoxita. No es dependiente del clocrometro P450 hepático. Los metabolitos no tienen actividad farmacológica conocida y se piensa que no son importantes con la protección de la actividad anticonvulsivante de levetiracetam en 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.
Datos de Seguridad Preclínicos
Los datos de 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/kg/min. Se estimó que el clearance total del cuerpo de la droga, disminuye en un 10% 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. La disminución del clearance de la droga se asoció con la disminución del clearance de creatinina.
Pacientes Pediátricos: no se ha establecido la seguridad ni la efectividad de la inyección de KEPPRA en pacientes menores de 16 años.
Sexo: Cmax y AUC de levetiracetam fueron 20% más altos en mujeres (n = 29) 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 cruzadas de farmacocinética de ensayos clínicos indican que la raza tiene un efecto mínimo en la farmacocinética de levetiracetam. Los datos de farmacocinética de levetiracetam en pacientes de raza blanca, japonesa y china fueron similares y no existen diferencias relevantes importantes en el clearance de creatinina, no se esperan diferencias farmacocinéticas debidas a la raza. Deterioro renal: no se ha establecido la disposición de levetiracetam en sujetos adultos con grados varios de función renal. El clearance corporal total de levetiracetam se reducido en pacientes con deterioro de la función renal, en 40% en el grupo leve (CL/F 60 ml/min), 60% en el grupo moderado (CL/F 31 ml/min) y casi 70% en el grupo severo (CL/F 18 ml/min). Se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal moderado o severo.
En pacientes anciancos (con enfermedad renal en etapa terminal), el clearance corporal total disminuyó 70% en comparación con los individuos sanos. La droga se eliminó de la circulación en 4 horas en pacientes anciancos sometidos a hemodiálisis. Se recomienda ajuste de la dosis en pacientes con deterioro de la función renal que reciben levetiracetam y, después de la diálisis, se recomienda una dosis de mantenimiento de 500 mg a 1000 mg administrada en dosis de 1.000 mg/día adicionales cada 2 semanas hasta una dosis diaria moderada de 3.000 mg/día. Se utilizaron dosis mayores a 3.000 mg/día en estudios abiertos de pacientes con epilepsia refractaria que no mostraron signos de toxicidad relacionada con la administración de levetiracetam. Los datos farmacocinéticos de levetiracetam en pacientes con deterioro hepático no están disponibles.
Consultores Monoterápicos 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/día. Se han utilizado dosis mayores a 3.000 mg/día en estudios abiertos.
Consultores Tónico-Clónicos Generalizados Primarios
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/día. No se ha evaluado en forma adecuada la efectividad de dosis inferiores a 3.000 mg/día.
Dosis Recomendada
Se recomienda que el tratamiento con levetiracetam se inicie con una dosis diaria eficaz de 1.000 mg/día. Después de una frecuencia de levetiracetam oral y debe ser administrada como una infusión intravenosa de 15 minutos posterior a la dilución en 100 ml de solución inyectable compatible.
Cambio a la Administración Oral
Si se decide cambiar de administración intravenoso, se puede cambiar al paciente a la administración de levetiracetam oral en la misma dosis y frecuencia de administración durante el mismo período de tratamiento.
Instrucciones de Dosificación
CALLEVE inyectable puede ser usado para uso intravenoso solamente y debe ser diluido previo a la administración. Un vial de CALLEVE inyectable contiene 500 mg de levetiracetam en 5 ml. Los viales deben ser inspeccionados para la preparación y administración recomendada de CALLEVE inyectable para lograr una dosis de 500 mg, 1.000 mg o 1.500 mg.

Table 1: Preparación y Administración de CALLEVE inyectable

Dosis	Volumen del diluyente	Tiempo de infusión
500 mg	3 ml (una ampolla de 100 ml	15 minutos
1.000 mg	10 ml (dos ampollas de 100 ml	15 minutos
1.500 mg	15 ml (tres ampollas de 100 ml	15 minutos

Por ejemplo, para preparar una dosis diaria, diluir 1.0 ml de CALLEVE inyectable en 100 ml de un diluyente compatible (ver Posología y Administración). Administrar esta dosis diaria en forma de infusión intravenosa.
Pacientes Adultos con Deterioro de la Función Renal
Se debe individualizar la dosificación de CALLEVE de acuerdo al estado de la función renal del paciente. La dosis recomendada, así como la dosis de ajuste para adultos se muestran en la Table 2. Para utilizar esta tabla de dosificación, se necesita un estimado del clearance de creatinina del paciente en ml/min. El clearance de creatinina puede ser estimado a partir de la determinación de creatinina en suero (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula.

$$CLcr = \frac{140 - edad\ (años)} \times peso\ (kg)}{72 \times creatinina\ sérica\ (mg/dl)} \times 0.85$$

1 para pacientes del sexo femenino

Table 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		500 a 1.000	Cada 12 h

1 Posterior a la diálisis, se recomienda una dosis de mantenimiento 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 controlada de 25°C (77°F) (entre 15°-30°C).
Diluyentes
Solución de cloruro de sodio (al 0,9%) inyectable, USP
Solución de dextrosa (al 5%) inyectable
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 antes enumeradas.
Los productos parenterales 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: ninguna.
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 (somnolencia y astenia, entre otras, en las siguientes categorías: 1) somnolencia y fatiga, 2) disturbios 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 inyectable comprimidos experimentaron somnolencia, en comparación con el 9,6% de los pacientes tratados con placebo y fue dosis de hasta 3.000 mg/día. En un estudio donde no existió titulación, alrededor del 4% de los pacientes tratados con levetiracetam 3.000 mg/día y ninguno de los pacientes tratados con placebo, se retiraron del estudio. En los pacientes tratados, en comparación con el 5,1% de los pacientes tratados con placebo, el 8,9% de los pacientes tratados con levetiracetam discontinuaron el tratamiento debido a la somnolencia, en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con placebo. En los pacientes tratados, en comparación con el 2,9% de los pacientes tratados con placebo se redujo la dosis, mientras que el 0,3% de los pacientes tratados fueron hospitalizados debido a somnolencia.
Astenia y fatiga: en los pacientes tratados con levetiracetam inyectable comprimidos, en comparación con el 14,7% de los pacientes tratados con placebo 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 con placebo y ninguno de los pacientes tratados con placebo.
En total del 3,4% de los pacientes tratados con levetiracetam experimentaron dificultades de coordinación, en comparación con el 1,2% de los pacientes tratados con placebo. Un total del 0,4% de los pacientes tratados con levetiracetam discontinuaron el tratamiento debido a dificultades de coordinación, 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, mientras que ninguno de los pacientes tratados fueron hospitalizados debido a dificultades de coordinación.
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 mioclónica juvenil que experimentan crisis de inicio parcial, el 8,1% de los pacientes tratados con levetiracetam experimentaron síntomas psiquiátricos en comparación a 1 (0,2%) paciente tratado con placebo. Un total del 0,4% de los pacientes tratados con levetiracetam discontinuaron el tratamiento debido a síntomas psiquiátricos en comparación con ninguno de los pacientes tratados con placebo. En los pacientes tratados, en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con placebo, 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 mioclónica juvenil que experimentan crisis de inicio parcial, el 3,4% de los pacientes tratados con levetiracetam experimentaron síntomas psiquiátricos en comparación a 1 (0,2%) paciente tratado con placebo. Un total del 0,4% de los pacientes tratados con levetiracetam discontinuaron el tratamiento debido a síntomas psiquiátricos en comparación con ninguno de los pacientes tratados con placebo. En los pacientes tratados, en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con placebo, ocurrieron síntomas psiquiátricos con mayor frecuencia dentro de los 3 primeros meses de tratamiento.
Consultores Monoterápicos
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, es más probable que ocurra un subregistro de efectos adversos en pacientes con convulsiones mioclónicas. Los efectos adversos más comunes en pacientes con convulsiones mioclónicas que recibieron levetiracetam en ensayos controlados y que ocurrieron con una frecuencia igual o mayor en pacientes con crisis parciales podrían ocurrir en pacientes con EMJ.
En ensayos controlados de pacientes con epilepsia mioclónica juvenil que experimentaban convulsiones mioclónicas, el 14,7% de los pacientes tratados con levetiracetam experimentaron somnolencia en comparación con el 5,9% de los pacientes tratados con placebo. Ninguno pacientes tratado con levetiracetam discontinuó el tratamiento debido a la somnolencia. En el 1,1% de los pacientes tratados con placebo y ninguno de los pacientes tratados con placebo.
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. Ninguno de los pacientes tratados con levetiracetam no psicóticos (informados como ánimo deprimido, depresión y cambios en el estado de ánimo) en el 6,7% de los pacientes tratados con placebo y ninguno de los pacientes tratados con placebo. Ninguno de los pacientes tratados con levetiracetam tuvieron una reducción en la dosis o discontinuaron el tratamiento debido a eventos de conducta o psicóticos. Ocurrieron somnolencia y trastornos de conducta con mayor frecuencia dentro de los 3 meses de tratamiento.
Consultores Tónico-Clónicos Generalizados Primarios
Durante el desarrollo clínico, el número de pacientes con convulsiones tónico-clónicas generalizada expuesto a levetiracetam fue considerablemente menor que el número con crisis parciales, antes descripto. Al igual que en los pacientes con crisis parcial, es más probable que ocurra un subregistro de efectos adversos en pacientes con convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias. Los efectos adversos más comunes en pacientes con convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias que recibieron levetiracetam en ensayos controlados y que ocurrieron con una frecuencia igual o mayor en pacientes con crisis parciales podrían ocurrir en pacientes con EMJ.
En ensayos controlados de 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 3,3% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. Además, ocurrieron trastornos de conducta e irritabilidad en el 11,4% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 3,8% de los pacientes tratados con placebo. En los pacientes tratados con levetiracetam, un paciente discontinuó el tratamiento debido a la irritabilidad y ninguno de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a la agresión.
Ocurrieron somnolencia, astenia y trastornos de conducta como eventos comunes, con mayor frecuencia dentro de los 3 primeros meses de tratamiento.
Reacciones Adversas Dermatológicas
Ninguno no se observaron anormalidades hematológicas clínicas en ningún ensayo clínico. El número limitado de pacientes puede conducir a subregistro de reacciones adversas hematológicas asociadas con levetiracetam.
Ninguno de los pacientes tratados con levetiracetam experimentaron disminuciones significativas en los niveles de hemoglobina (Hb) y ninguno de los pacientes tratados con placebo experimentaron disminuciones significativas en los niveles de hematocrito (Hto). Ninguno pacientes tratado con levetiracetam experimentó disminuciones significativas en los recuentos de neutrófilos, ninguno de los pacientes tratados con placebo experimentó disminuciones significativas en los recuentos de neutrófilos. Ninguno pacientes tratado con levetiracetam experimentó disminuciones significativas en los recuentos de plaquetas, ninguno de los pacientes tratados con placebo experimentó disminuciones significativas en los recuentos de plaquetas.
*Reacciones Adversas Psiquiátric