

INFORME TÉCNICO DE EVALUACIÓN

LEVETIRACETAM

Epilepsia

Servicio de Farmacia

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Keppra (levetiracetam)

Indicación clínica solicitada:

- Epilepsia (Neuropediatría)
- Como terapia concomitante (Neurología)
 - en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y en niños mayores de 4 años con epilepsia.
 - en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
 - en el tratamiento de las crisis tónico clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Autores / Revisores: Ana Samper, Vicente Arocas y Amelia de la Rubia.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No.

Fecha: Octubre 2007

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dr. Tortosa, Dr. Casas, Dr. Fernandez Barreiros, Dr Martínez Fernández

Servicio: Neurología y Neuropediatría.

Justificación de la solicitud: Antiepiléptico con acción distinta a los comercializados y posibilidad de intravenoso.

Fecha recepción de la solicitud: 12/12/2006

Petición a título: Consensuado.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Levetiracetam.

Nombre comercial: Keppra®.

Laboratorio: UCB Pharma.

Grupo terapéutico. Denominación: Otros antiepilépticos. Código ATC: N03AX

Vía de administración: oral e intravenosa.

Tipo de dispensación: Uso Hospitalario (intravenosa) y receta médica con aportación reducida (oral).

Vía de registro: EMEA (Septiembre 2000)

Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	PVP+IVA por unidad
Keppra 100 mg/ml viales 5 mL	10	654214	20,27 €
Keppra 100 mg/ml sol. oral 300 ml	1	650428	96,38 €
Keppra 100 mg comp	30	730667	3,14 €
Keppra 200 mg comp	60	840652	1,02 €
Keppra 500 mg comp	60	918839	1,64 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Mecanismo de acción.

El mecanismo de acción del levetiracetam parece no estar relacionado con el mecanismo de los fármacos actuales. Los estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que levetiracetam no altera las características celulares básicas y la neurotransmisión normal. 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.

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.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEM y PS: Septiembre 2000.

- **Monoterapia** en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.
- Como terapia concomitante:
 - en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y en niños mayores de 4 años con epilepsia.
 - en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
 - en el tratamiento de las crisis tónico clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes con Epilepsia Generalizada Idiopática.

EMEA: Septiembre 2000. Mismas indicaciones que la AEM y PS.

FDA: Mismas indicaciones que EMEA. No está autorizado en monoterapia ni en el tratamiento de la Epilepsia Juvenil Idiopática.

4.3 Posología, forma de preparación y administración

- **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 (>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 a cuatro semanas.

Uso en ancianos (65 años y mayores)

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes ancianos con función renal comprometida.

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.

Dosificación recomendada para niños y adolescentes

Peso	Dosis inicial:	Dosis máxima:
15 kg (1)	10 mg/kg dos veces al día	30 mg/kg dos veces al día
15 kg (1)	150 mg dos veces al día	450 mg dos veces al día
20 kg (1)	200 mg dos veces al día	600 mg dos veces al día
25 kg (1)	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
A partir de 50 kg (2)	500 mg dos veces al día	1500 mg dos veces al día

(1) Niños con un peso de 20 kg o inferior deberían preferiblemente iniciar el tratamiento con Keppra 100 mg/ml solución oral.

(2) La dosificación en niños y adolescentes con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Uso en niños de edad inferior a los 4 años

Levetiracetam 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.

4.4 Farmacocinética.

Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra- e inter-individual. No hay modificación del aclaramiento después de la administración repetida. No hay evidencia de variabilidad relevante de género, raza o circadiana. Debido a que su absorción es completa lineal, se pueden predecir los niveles plasmáticos, tras la administración oral por lo que no se necesita la monitorización de sus niveles plasmáticos.

Absorción

Levetiracetam se absorbe rápidamente después de su administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100 %. El pico de nivel plasmático (Cmax)

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_{max}) 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 µg/ml respectivamente. El grado de absorción es dosis-independiente y no está alterado por los 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. Se identificaron dos metabolitos minoritarios. Los estudios in vitro han mostrado que levetiracetam y su metabolito primario no inhiben las isoformas principales del citocromo P450 hepático humano, glucuronil transferasa y las actividades de la epóxido hidroxilasa. Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación in vitro del ácido valproico ni causó inducción enzimática en cultivos de hepatocitos humanos. 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 aclaramiento 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.

El aclaramiento renal de levetiracetam es de 0,6 y de 4,2 ml/min/kg respectivamente, lo que indica que levetiracetam se excreta por filtración glomerular con subsiguiente reabsorción tubular y que el metabolito primario se excreta también por secreción tubular activa en adición a la filtración glomerular. La eliminación de levetiracetam está correlacionada con el aclaramiento de creatinina.

Insuficiencia renal

El aclaramiento corporal aparente está correlacionado con el aclaramiento de creatinina, tanto para el levetiracetam como para su metabolito primario. Así, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de levetiracetam en base al aclaramiento de creatinina. En sujetos adultos con patología renal terminal anúrica la vida media fue aproximadamente de 25 y de 3,1 horas durante los períodos interdiálisis e intradiálisis respectivamente.

La fracción de levetiracetam eliminada durante una sesión de diálisis normal de 4 horas fue de un período normal de 4 horas fue de un 51 %

Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada no hubo modificación relevante del aclaramiento de levetiracetam. En la mayoría de los sujetos con insuficiencia hepática grave el aclaramiento de levetiracetam se redujo en más del 50% como consecuencia de la insuficiencia renal concomitante.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMEA y del informe "CEDER" de la FDA. En los mismos se describen 3 ensayos pivotaes.

- **Ensayo N051.**
- **Ensayo N132.**
- **Ensayo N138**

OTROS ENSAYOS CLINICOS

- **Ensayo N052**

5.1.1. Resultados de los ensayos clínicos pivotaes.

Ensayo N051. Shorvon S, Löwenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1179-86.

Nº de pacientes: 324

Diseño: doble-ciego, randomizado, controlado con placebo. Se trata de un estudio realizado sobre pacientes adultos con **crisis epilépticas parciales** incontroladas con o sin generalización secundaria, persistentes y **refractarias** a terapia convencional con otros antiepilépticos.

Grupo activo: Levetiracetam 500 mg / 12h (v.o) + terapia antiepiléptica habitual
Levetiracetam 1000 mg / 24h (v.o.) + terapia antiepiléptica habitual

Grupo control: Placebo + terapia antiepiléptica habitual

El estudio consta de:

- Fase basal (8 -12 semanas previas al inicio de levetiracetam)
- Fase escalada de dosis (4 semanas): se inicia el tratamiento con levetiracetam y placebo. El grupo activo recibe placebo durante las dos semanas previas el inicio del tratamiento activo. Posteriormente se inicia la escalada de dosis a razón de 500 mg cada 2 semanas hasta alcanzar las dosis de levetiracetam asignadas a cada grupo 1000 mg / día o los 2000 mg/día.
- Fase de evaluación (12 semanas)

Criterios de inclusión: Pacientes adultos con epilepsia refractaria que experimentaron crisis parciales persistentes, con o sin generalización secundaria durante los dos años previos al estudio. Pacientes en tratamiento con uno o dos antiepilépticos durante al menos 1 mes. Pacientes que experimentaron al menos 4 crisis parciales al mes durante el periodo basal (8-12 semanas)

Criterios de exclusión: Pacientes con insuficiencia renal, desórdenes neurológicos progresivos, desórdenes psiquiátricos, substance abuse, adherencia cuestionable al tratamiento, trastornos concomitantes que pudieran interferir en la evolución de la eficacia y tolerabilidad de levetiracetam.

Tipo de análisis: por intención de tratar.

Variable principal	Levetiracetam 1000 mg N(106)	Levetiracetam 2000 mg N (101)	Placebo N (95)	p
Reducción porcentual media del número de crisis parciales semanales respecto a la situación basal durante el periodo de evaluación	17,7%	26,5 %	6,1%	<0.001
Objetivos secundarios				
Tasa de respuesta: Porcentaje de pacientes que experimentaron una reducción > 50% en la frecuencia de aparición de crisis parciales durante el periodo de evaluación	22,8%	31,6%	10,4%	<0,02
Incidencia pacientes libres de crisis	5%	2%	0,9 %	ns

En el estudio se observa que levetiracetam reduce de forma significativa la frecuencia de aparición de crisis parciales cuando es administrado junto a otros antiepilépticos en pacientes con epilepsia refractaria (terapia concomitante).

No existen diferencias importantes, en cuanto a eficacia, entre el grupo de pacientes que recibe 1000 mg y 2000 mg al día. Las dosis utilizadas en el ensayo son adecuadas, ajustándose a las dosis habituales recomendadas en ficha técnica. Los resultados sólo serían aplicables en casos de epilepsia refractaria a terapia antiepiléptica convencional en pacientes adultos, población estudiada en el ensayo.

N132

Referencia: Ceregin J.J. , Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer L, Leppik I, the United States Levetiracetam Study Group. Levetiracetam for partial seizures: Results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*.2000 Jul 25 ; 55 (2) :236-42

Nº de pacientes: 294

Diseño: multicéntrico, doble-ciego, randomizado, controlado con placebo. Estudio en **adultos** con **epilepsia refractaria** a terapia antiepiléptica estándar.

Tratamiento grupo control: Placebo + terapia antiepiléptica habitual

Tratamiento grupo activo: Levetiracetam 500 mg /12 h (v.o.) + terapia antiepiléptica habitual
Levetiracetam 1500 mg /12 h (v.o.) + terapia antiepiléptica habitual

La duración del tratamiento fue de 18 semanas.

En el ensayo se distinguen varias fases:

- Fase basal (12 semanas): todos los pacientes reciben placebo asociado a su terapia antiepiléptica convencional (antiepilépticos clásicos)
- Fase de escalada de dosis (4 semanas): se realiza cada 2 semanas hasta alcanzar las dosis asignadas a cada grupo activo.
- Fase de evaluación (12 semanas). Incluye una fase de tratamiento con levetiracetam a dosis fijas (14 semanas) y una fase de 8 semanas en las que las dosis de levetiracetam se van disminuyendo hasta suspenderse.

Los resultados obtenidos en las últimas 2 semanas de escalada se incluyeron en el análisis de los datos de eficacia.

Criterios de inclusión: Pacientes que experimentaron crisis parciales con generalización secundaria o no durante al menos 2 años. Pacientes en tratamiento con, **al menos, 2 antiepilépticos**. Pacientes que experimentaron como mínimo **12 crisis parciales antes** del periodo de selección del estudio y 4 crisis parciales mensuales durante el periodo base.

Criterios de exclusión: Pacientes con trastornos neurológicos progresivos, con historia previa de consumo de alcohol, insuficiencia renal y hepática. Pacientes que hubieran participado en ensayos clínicos previos (1 mes antes del inicio del estudio)

Pérdidas: 12 (grupo 1000 mg), 8 (grupo 3000 mg), 6 (grupo placebo)

Tipo de análisis: por intención de tratar

Variable principal	Levetiracetam 1g / día (n=98)	Levetiracetam 3g / día (n=101)	Placebo (n=95)	p
Reducción porcentual media del número de crisis parciales semanales respecto a la situación basal durante el periodo de evaluación (4 semanas)	32,5%	37,1%	6,8%	p<0.001
Objetivos secundarios				
Tasa de respuesta: Número de pacientes que experimentaron una disminución en la frecuencia de aparición de crisis parciales del 50%	33%	39,8%	10,8%	p<0.001

En este ensayo se demuestra que, la terapia concomitante con levetiracetam, es eficaz en el tratamiento de epilepsia refractaria a antiepilépticos clásicos, en pacientes adultos. Los resultados indican que levetiracetam es significativamente superior a placebo en el control de la aparición de **crisis parciales**. Se observa una reducción significativa en la frecuencia semanal de crisis respecto al periodo basal en el grupo de pacientes que reciben levetiracetam asociado a terapia habitual con antiepilépticos clásicos, respecto a la observada en el grupo placebo.

N138

Referencia: Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam monotherapy in selected patients with refractory partial seizures. *Epilepsia*, 41 (10): 1276-83.

Nº de pacientes: 286

Diseño: multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo. Se trata de un estudio cuyo objetivo principal es evaluar la eficacia y seguridad de levetiracetam en **monoterapia** en pacientes adultos con **epilepsia refractaria**.

El estudio consta de varias fases:

- Período basal (12 semanas): los pacientes reciben su tratamiento antiepiléptico habitual
- Fase evaluación (12 semanas): Se añade levetiracetam o placebo al tratamiento antiepiléptico habitual. Aquéllos pacientes que respondieron favorablemente al tratamiento entran en la tercera fase del ensayo: monoterapia.
- Monoterapia: la tercera fase incluye 12 meses de down-triation (disminución dosis antiepilépticos concomitantes hasta suspender) seguida de 12 semanas de tratamiento con levetiracetam a dosis de 1500 mg /12 h.

Tratamiento activo: Levetiracetam 1500 mg/12h en monoterapia

Tratamiento grupo control: Placebo

Criterios de inclusión: Pacientes 16-70 años con crisis de tipo parcial durante el año anterior

al inicio del estudio. Pacientes que sufrieron al menos 2 ataques mensuales durante el periodo basal a pesar de estar en tratamiento con un antiepileptico clásico.

Criterios de exclusión: historia previa de status epilepticus, crisis pattern en los 5 años previos, historia previa de trastorno cerebral progresivo, accidente cerebrovascular, trastorno cardiovascular severo o paciente en tratamiento crónico con glucósidos digitálicos y cumarinas. Pacientes con trastornos hemostáticos, diabetes mellitus insulino-dependiente, hiperparatiroidismo inestable, insuficiencia renal y hepática, abuso de drogas o alcohol en los dos años previos, tendencia suicida o trastornos psiquiátricos.

Tipo de análisis: por intención de tratar

Pérdidas: 19,9 % en grupo activo y 9,5 % en el grupo placebo.

A la hora de evaluar la eficacia se definen y analizan las distintas variables de forma separada e independiente para cada fase del estudio.

Variable principal del ensayo terapia concomitante	Levetiracetam 1500 mg/12 h N(181)	Placebo N(105)	p
Porcentaje de pacientes que completaron la fase de monoterapia frente al número de pacientes randomizados que recibieron tratamiento	19,9 %	9,5%	0,029
Variable principal fase terapia concomitante	Levetiracetam 1500 mg/12 h N(181)	Placebo N(105)	p
Reducción porcentual media del número de crisis parciales semanales vs situación basal durante el periodo evaluación	39,9%	7,2%	<0,001
Objetivos secundarios			
Tasa de respuesta: Proporción de pacientes que experimentaron un reducción > 50% en el número de ataques respecto al periodo basal en las fase evaluación	42,1%	16,7%	<0,001
Porcentaje de pacientes tratados libres de crisis	8,2%	1%	

Variable principal fase final del estudio (monoterapia)	Levetiracetam 1500 mg/12 h N (181)
Reducción porcentual media del número de crisis parciales semanales vs situación basal en la fase de monoterapia	73,8%
Tasa de respuesta: Proporción de pacientes que experimentaron un reducción > 50% en el número de ataques	59,2%
Objetivos secundarios fase final del estudio (monoterapia)	
Porcentaje de pacientes tratados libres de crisis	25%

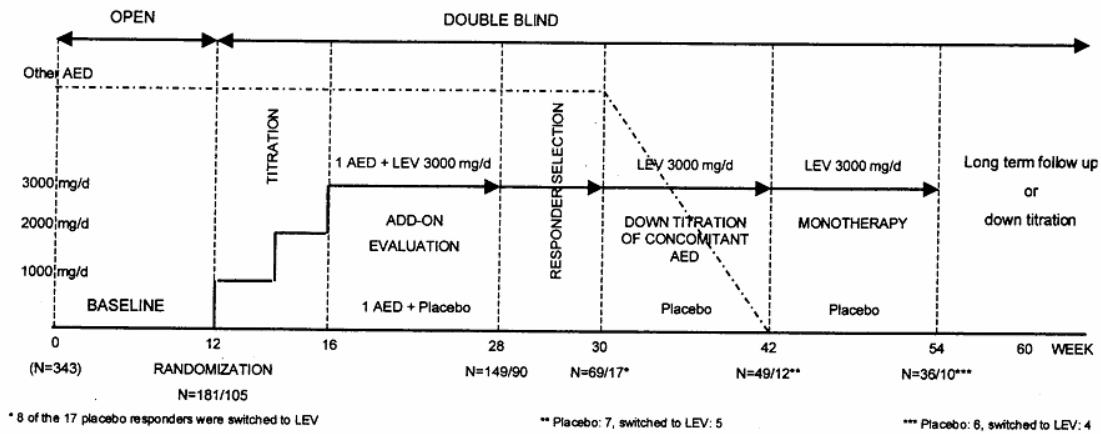


FIG. 1. Study design illustrating time line and components for each segment of the study.

En este estudio, se confirman los resultados de los dos ensayos pivotaes anteriores que indican que levetiracetam es eficaz en el tratamiento de epilepsia **refractaria** en adultos, como **terapia concomitante**, frente a placebo. La reducción en el número de crisis **parciales** es significativamente superior en el grupo de pacientes tratados con levetiracetam frente a lo tratados con placebo (asociado a otros antiepilépticos o en monoterapia)

El estudio N138 es el primero en el que se evalúa el uso potencial de levetiracetam en **monoterapia**. En este estudio levetiracetam, en monoterapia, demuestra ser eficaz en pacientes muy concretos, aquéllos que respondieron bien al tratamiento inicial combinado. Se observa que un 19,9% de los pacientes que recibieron levetiracetam asociado a otros antiepilépticos en un principio, completaron el estudio en su totalidad mientras que en el grupo que recibió placebo sólo completaron el estudio un 9,5 % de los pacientes. Esto nos permite concluir lo siguiente:

- Los pacientes tratados con levetiracetam presentan menos crisis parciales al final de la fase de terapia combinada y son candidatos a recibir levetiracetam en monoterapia.

Conclusiones

- El levetiracetam en monoterapia ha demostrado ser eficaz solamente en pacientes controlados previamente con otros antiepilépticos sin tener datos de su eficacia en pacientes no tratados (y controlados) con terapia antiepiléptica habitual.

OTROS ENSAYOS CLÍNICOS

N052

Referencia: Betts T, WaegemansT, Crawford P. A multicentre, double-bind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without triation in patients with refractory epilepsy. Seizure.2000 Mar; 9 (2): 80-7

Nº de pacientes: 136
Diseño: multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo. Estudio diseñado para evaluar la eficacia y tolerabilidad de levetiracetam en **terapia concomitante** en pacientes con **epilepsia refractaria** de cualquier tipo.
Tratamiento grupo control: - Placebo + terapia antiepiléptica habitual
Tratamiento grupo activo: - Levetiracetam 2000 mg/día + terapia antiepiléptica habitual o - Levetiracetam 4000 mg/día + terapia antiepiléptica habitual

El estudio consta de 4 fases:

- Fase basal (1-4 semanas): antes de la randomización
- Fase de tratamiento doble ciego (24 semanas): los pacientes reciben sus dosis correspondientes de levetiracetam (2000 mg/día o 4000 mg/día en función del grupo asignado) y placebo.
- Fase de tratamiento abierto (24 semanas): los pacientes que presentaron **crisis** recibieron levetiracetam 4000 mg/día, en el resto se mantuvo el ciego.
- Fase desescalada de dosis: se disminuye la dosis de levetiracetam 1000 mg por semana o bien se inicia un estudio abierto de seguimiento.

Criterios de inclusión: Pacientes 16-70 años con epilepsia refractaria bien caracterizada y cualquier tipo de crisis (parcial, con generalización secundaria, o crisis primarias tónico-clónicas generalizadas). Pacientes en tratamiento con 3 antiepilépticos clásicos durante los 3 meses anteriores al inicio del estudio. Pacientes que sufrieron al menos 4 ataques en las 24 semanas previas al inicio del estudio.

Criterios de exclusión: pacientes alérgicos, consumo previo de alcohol y drogas, trastornos psicóticos, insuficiencia renal y hepática.

Tipo de análisis: por intención de tratar

Pérdidas: 10 en grupo placebo, 14 en el grupo levetiracetam 2000 mg y 9 en grupo 4000 mg.

Variable principal fase de tratamiento doble ciego	Levetiracetam 2000 mg/24 h N(26)	Levetiracetam 4000 mg /24 h N(28)	Placebo N (25)
Tasa de respuesta: Porcentaje de pacientes que experimentaron un reducción > 50% en la frecuencia total de crisis respecto al periodo basal tras completar las 24 semanas de tratamiento doble ciego	48,1%	28,6%	16,1%
Variables secundarias			
Tasa de respuesta 4 semanas después del periodo tratamiento doble ciego	44,1%	33,3%	19,4%
Número de pacientes libres de crisis	4	2	1
Variable principal fase de tratamiento abierto	1º LEV 2g 2º LEV 4g N(28)	1º LEV 4g 2ª LEV 4g N(26)	1º PBO 2º LEV 4g N (28)
Tasa de respuesta: Proporción de pacientes que experimentaron un reducción > 50% en la frecuencia total de crisis respecto al periodo basal	46,2%	39,3%	44%

Levetiracetam es bien tolerado a dosis de 2000 mg y 4000 mg al día, en pacientes adultos con epilepsia refractaria a terapia convencional. Los resultados de mayor eficacia, se observan en el grupo que recibe levetiracetam 2000 mg al día. La tasa de respuesta en este grupo es del 48,1 % mientras que en el grupo que recibe 4000 mg de levetiracetam al día es de un 28,6 %.

Al aumentar las dosis de levetiracetam hasta 4000 mg al día, no se observa un incremento de la eficacia. Sin embargo, en estos pacientes, se produce un incremento de la incidencia de somnolencia (mayor somnolencia a dosis altas). En base a los resultados, levetiracetam podría tener una ventana terapéutica con máxima respuesta a dosis de 3000 mg diarios.

La eficacia en el grupo tratado primero con placebo seguido de 4g de levetiracetam fue similar a la del grupo en el que se aumentó la dosis de levetiracetam progresivamente. Esto demuestra que el control de las crisis epilépticas con levetiracetam se consigue rápidamente, sin necesidad de ir modificando las dosis a lo largo del tratamiento.

5.2 Otros estudios publicados:

Referencia: Ramael S, de Smedt F, Toubanc N et al. Single-Dose Bioavailability of levetiracetam intravenous Infusión Relative to oral Tablets and Multiple-Dose Pharmacokinetics and Tolerability of Levetiracetam Intravenous Infusion Compared with Placebo in Healthy Subjects. Clin Ther 2006; 734-744

Diseño: Estudio fase I, cruzado, abierto, randomizado, de dosis única. Tiene una segunda parte randomizada 2:1, doble ciego, controlada con placebo, en grupos paralelos de tolerabilidad y farmacocinética.

Población de estudio: 18 pacientes adultos sanos

Tratamiento:

- 1ª Fase: 1500 mg de levetiracetam IV u oral en la mañana del día 1. Tras un lavado de 7 días recibieron formulación alternativa.
- 2ª Fase: levetiracetam o placebo en infusión de 15 minutos cada 12 h.

Resultados: Tras la evaluación de distintos parámetros farmacocinéticas, no se encontraron diferencias entre la formulación oral y la intravenosa. Esto confiere bioequivalencia a la formulación intravenosa.

Parámetro	LEV IV	Levetiracetam oral	CV%	Coef.geométrico de las medias
AUC (mcg.h / ml)	392.4	427.9	5.9	92.2
Cmax (mcg / ml)	50.5	47.7	20.8	103.7
Tmax (h, mediana)	0.25	0.75		

El 94% de los pacientes tuvieron algún efecto adverso tras la administración única de levetiracetam, 89% en la formulación i.v. y 72% en la oral. Tras la administración de dosis múltiples el porcentaje de pacientes con efectos adversos fue del 67% en el grupo levetiracetam y 33% en el de placebo. Los más frecuentes fueron somnolencia y mareo.

Conclusión: Basándonos en que el IC90% del cociente de las medias esté entre 80-125% se demuestra la bioequivalencia entre ambas formulaciones a las dosis estudiadas (1500 mg).

Referencia: Ramael S, Daost A, Otoul C et al. Levetiracetam intravenosous infusión: A randomized , placebo controlled Safety and Pharmacokinetic Srudy.Epilepsia 2006; 28:734-744

Diseño: estudio fase I, randomizado, simple ciego, de dosis ascendente y controlado con placebo.

Población a estudio: 489 Adultos sanos

Tratamiento: Randomización en 6 grupos. Dosis de 2000, 3000 y 4000 mg en 15 min y 1500, 2000 y 2500 en 5 min. Para cada dosis, 6 pacientes recibían levetiracetam y 2 placebo.

Resultados: El 70% de los pacientes que recibieron levetiracetam i.v. experimentaron algún efecto adverso relacionado con el medicamento, siendo la diferencia estadísticamente significativa respecto a placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron mareos, somnolencia, fatiga y dolor de cabeza, todos reflejados en el perfil de seguridad conocido de la formulación oral. El perfil farmacocinética es lineal y similar a la dosis oral, no requiriendo su monitorización.

Conclusión: La administración a dosis altas y ritmos de infusión mayores presenta el mismo perfil de seguridad para los pacientes, siendo su farmacocinética similar a la administración oral.

5.3. REVISIONES SISTEMÁTICAS PUBLICADAS.

5.3.1. The Cochrane Library.

The Cochrane Library (Chaisewikul R et cols, Enero_2001) realiza un metanálisis de los estudios publicados hasta entonces llegando a los siguientes resultados y conclusiones.

Resultados principales

Se incluyen en el metanálisis los 4 ensayos pivotaes (1023 pacientes) descritos anteriormente. Los resultados más concluyentes del mismo fueron:

- 1) Superioridad de levetiracetam frente a placebo en la reducción de la frecuencia media de crisis parciales semanales en pacientes con epilepsia refractaria. El Odds-ratio referido a una reducción > 50% en la frecuencia de aparición de crisis parciales respecto a la situación basal es 3.81 (IC=95% 2.78-5.22)
- 2) Levetiracetam ejerce un efecto positivo sobre la calidad de vida aunque no existen datos suficientes que permitan afirmar que levetiracetam mejore la calidad de vida en mayor medida que el resto de antiepilépticos conocidos.

Conclusiones de los autores:

- 1) Levetiracetam, administrado como terapia concomitante, es eficaz y bien tolerado a las dosis ensayadas (1000-4000 mg diarios) en pacientes adultos con **epilepsia parcial refractaria**.
- 2) No se demuestra la eficacia de levetiracetam en **epilepsia generalizada** ya que los resultados no son aplicables a este tipo de pacientes.
- 3) Es necesario realizar más estudios para evaluar su papel dentro de la terapia antiepiléptica que incluyan datos relacionados con: su eficacia y seguridad a largo plazo, eficacia comparada con otros antiepilépticos, utilidad en niños, efectos positivos sobre la calidad de vida.

5.3.2. MTRA.

El MTRA (Midlands Therapeutics Review and Advisory Comité) realiza un a revisión del uso de levetiracetam tanto en el tratamiento de la crisis epilépticas de tipo parcial como generalizadas.

USO DE LEVETIRACETAM EN CRISIS PARCIALES

Se referencian y analizan varios estudios posteriores al registro de levetiracetam en los que se evalúa su eficacia en el tratamiento de crisis epilépticas de tipo parcial. Los más importantes son:

Terapia concomitante de crisis parciales en adultos

El MTRAC resume los resultados y conclusiones más importantes de los 3 ensayos clínicos pivotaes analizados ya en la primera parte de este informe.

Levetiracetam en monoterapia en crisis parciales

El MTRAC recopila los resultados más importantes de un estudio publicado en Neurology en 2007 en el que se evalúa la eficacia y tolerabilidad de levetiracetam en **epilepsia de inicio**.

Referencia: Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy M.J. Brodie et cols. Neurology 2007;68: 402-408

Nº de pacientes: 579

Duración: 26 semanas

Diseño: multicéntrico, doble ciego, randomizado, de no inferioridad, grupos paralelos. Estudio prospectivo diseñado para evaluar la eficacia y tolerabilidad de levetiracetam en comparación con carbamazepina de liberación controlada, administrados en monoterapia, como primera línea de tratamiento en epilepsia de inicio.

Tratamiento: Los pacientes que experimentaron más de dos crisis parciales o generalizadas durante el año previo son randomizados en 2 grupos: levetiracetam 500 mg / 12 h o carbamazepina 200 mg / 12h. Si experimentan crisis a las 26 semanas de estabilización se incrementará la dosis hasta una máximo de 1500 mg / 12 h de levetiracetam y carbamazepina 400 mg /12h

Criterios de inclusión: Pacientes 16-70 años con crisis de tipo parcial o generalizadas de nuevo diagnóstico. Pacientes con crisis parciales de origen focal claro o crisis tónico- clónicas sin origen focal claro. Pacientes que experimentaron más de dos crisis separadas al menos 48 horas durante el año previo al estudio. Pacientes que sufrieron al menos 1 crisis durante los tres años previos.

Criterios de exclusión: pseudocrisis, crisis in clusters , epilepsia idiopática generalizada

Tipo de análisis: Por intención de tratar (todos los pacientes randomizados que recibieron al menos una dosis). 185 en grupo de levetiracetam y 291 en el grupo de carbamazepina.

Por protocolo (libres de crisis durante 6 meses sin modificaciones del régimen posológico incluido en el protocolo). 237 grupo de levetiracetam y 235 grupo de carbamazepina

Variable principal	Levetiracetam 500 mg / 12h N(285)	Carbamazepina 200 mg/12 N(291)
Porcentaje de pacientes libres de crisis durante más de 6 meses tras la última dosis (ITT)	66,7%	66,7%
Porcentaje de pacientes libres de crisis durante más de 6 meses tras la última dosis (Protocolo)	73%	72.8%

La proporción de pacientes libres de crisis es similar en ambos grupos de tratamiento. A la vista de los resultados, levetiracetam demuestra no ser inferior a carbamazepina ya que su eficacia en el tratamiento de crisis epilépticas (parciales o generalizadas) de nueva aparición es similar.

Sin embargo, dada su acción sostenida, rapidez de acción, buena tolerancia, bajo potencial de interacciones y su buen perfil farmacocinético, tanto en adultos como en niños, el levetiracetam en monoterapia constituye una opción de tratamiento prometedora en pacientes con epilepsia de inicio.

De momento, no existe evidencia suficiente que demuestre su superioridad frente a otros antiepilépticos en monoterapia.

Terapia concomitante en tratamiento de crisis parciales en niños

Se resumen los resultados de un estudio publicado en Neurology en Junio de 2006.

Referencia: Doble-blind placebo controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric seizures. Glauser, TA, Ayala, R MD et al. Neurology 2006. 66 (11); 1654-60.

Nº de pacientes: 216

Duración: 14 semanas

Diseño: multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo, grupos paralelos. Estudio diseñado para levetiracetam administrado como terapia concomitante en niños de 4 a 16 años con epilepsia refractaria.

Tratamiento: Levetiracetam 60 mg/Kg/día + terapia antiepiléptica habitual

Tratamiento grupo control: Placebo + terapia antiepiléptica habitual

El estudio consta de varias fases de tratamiento:

- Fase basal (8 semanas): Todos los pacientes reciben su medicación antiepiléptica habitual.
- Fase de tratamiento (doble ciego). Incluye un período de escalada de dosis (4 semanas) y la fase de evaluación (10 semanas)
 - Escalada de dosis: Los pacientes del grupo activo inician el tratamiento con 20 mg/kg/día de levetiracetam. Cada 2 semanas se les aumenta la dosis hasta alcanzar los 60 mg/kg/día.
 - Evaluación: Los pacientes del grupo activo reciben 60 mg/kg de levetiracetam y el resto reciben placebo. Todos los pacientes reciben además de levetiracetam y placebo su medicación antiepiléptica habitual.

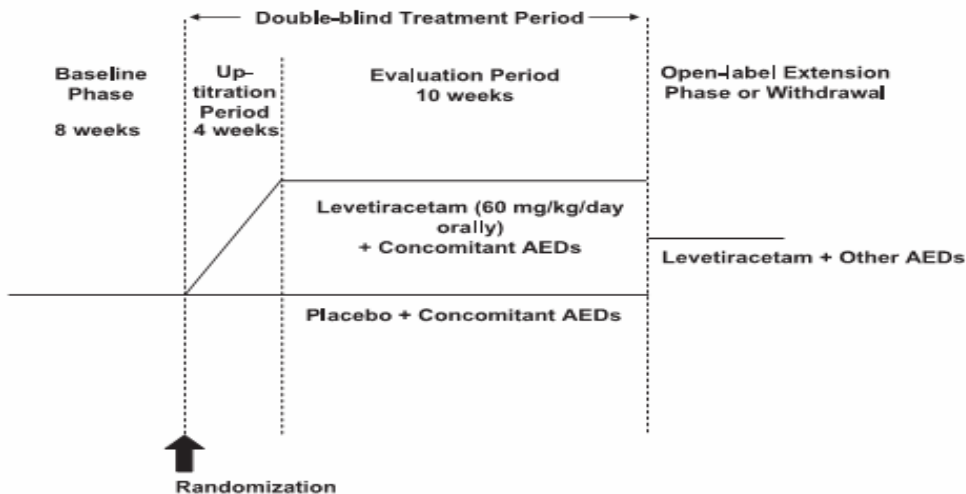
Criterios de inclusión: Niños de 4 a 16 años con pesos comprendidos entre 13,5 y 80 Kg. Pacientes con crisis parciales (simples, compuestas, con generalización secundaria). Pacientes no controlados en tratamiento con uno o dos antiepilépticos clásicos. El diagnóstico de epilepsia realizado al menos 6 meses antes de la visita de inicio.

Criterios de exclusión: crisis de etiología tratable, epilepsia secundaria a trastorno cerebral progresivo, trastornos neurodegenerativos progresivos, status epilepticus que requiera hospitalización antes de 3 meses de inicio del ensayo, pseudocrisis, síndrome de Lennoux-Gastaut, cualquier tipo de trastorno que pudiera modificar los resultados del ensayo, cualquier trastorno que interfiera en la serie LADME, alergia a derivados de la pirrolidona, historia previa de alergia medicamentosa.

Pérdidas: 5% en grupo de levetiracetam y 9,3% en grupo placebo

Tipo de análisis: Por intención de tratar

Variable principal	Levetiracetam 60mg/kg/24 h N(101)	Placebo N(97)	p
Reducción porcentual media del número de crisis parciales semanales vs situación basal en la fase de tratamiento	43,3%	16,3%	0.0001
Objetivos secundarios			
Tasa de respuesta: Proporción de pacientes que experimentaron una reducción > 50% en el número de ataques durante el periodo de tratamiento	44,6%	19,8 %	0.002
Porcentaje acumulado de pacientes libres de crisis durante el proceso de evaluación	6,9%	1%	-



Se trata del primer estudio en el que se evalúa la utilización de levetiracetam en **niños con epilepsia parcial refractaria**.

Los resultados demuestran que levetiracetam es eficaz y bien tolerado a dosis de 60 mg/kg/día administrado como terapia concomitante en niños que experimentan crisis epilépticas de tipo parcial no controladas. Levetiracetam mejora el control de estas crisis respecto a placebo. Además, demuestra tener un perfil terapéutico diferente a otros antiepilépticos.

Conclusiones

Se concluye que levetiracetam administrado en terapia **concomitante** constituye una opción de tratamiento razonable, a tener en cuenta, en el manejo de la **epilepsia infantil refractaria (crisis parciales)**.

USO DE LEVETIRACETAM EN CRISIS GENERALIZADAS

El MTRA referencia varios estudios en los que se evalúa la eficacia de levetiracetam en el tratamiento de la epilepsia generalizada. La evidencia a este respecto es escasa.

Dos ensayos no publicados muestran que levetiracetam es más efectivo que placebo en epilepsia generalizada.

1.- Eficacia de levetiracetam en epilepsia juvenil mioclónica

Referencia: N166.

Verdru P, et al. Efficacy and safety of levetiracetam 3000 mg/d as adjunctive treatment in adolescents and adults suffering from idiopathic generalised epilepsy with myoclonic seizures. *Epilepsy* 2005; 46 Suppl 6; 56-57.

Se trata de una comunicación a Congreso. No ha sido publicado.

Nº de pacientes: 122

Diseño: ensayo clínico fase III, multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo, grupos paralelos. Estudio diseñado para evaluar la eficacia y tolerabilidad de levetiracetam administrado como terapia concomitante en pacientes de 12 a 65 años con crisis mioclónicas, epilepsia **idiopática juvenil incluida**.

Tratamiento grupo activo: Levetiracetam 3000 mg/día + terapia antiepiléptica habitual

Tratamiento grupo control: Placebo + terapia antiepiléptica habitual

El estudio consta de varias fases de tratamiento:

- Fase basal (8 semanas): Todos los pacientes reciben su medicación antiepiléptica habitual.

- Fase de escalada de dosis (4 semanas). A lo largo de esta fase se aumenta la dosis de levetiracetam en el grupo activo a razón de 1000 mg cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis evaluada 3000 mg al día.
- Fase de evaluación (12 semanas)
- Estudio de seguimiento N167 (6 semanas): todos los pacientes que completaron la fase de evaluación al completo pudieron entrar en un estudio de seguimiento a largo plazo.

Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico confirmado de epilepsia idiopática generalizada que cursa con crisis mioclónicas.

Criterios de exclusión: exposición previa a levetiracetam, historia previa de crisis parciales, patología crónica, signos de lesión cerebral progresiva, sujetos en tratamiento con vigabatrina o tiagabina, sujetos con exposición previa (< 18 meses) a felbamato.

Tipo de análisis: Por intención de tratar.

Variable principal	Levetiracetam 3000 mg /24 h N(61)	Placebo N(60)	p
Tasa de respuesta: proporción de pacientes que experimentaron una reducción > 50% en el número de crisis tónico-clónicas semanales (escalada de dosis + evaluación)	58,3%	23,3%	0,0002
Objetivos secundarios			
Porcentaje de pacientes libres de crisis durante el periodo de evaluación	21.3%	3.3%	--

Levetiracetam muestra superioridad frente a placebo en la reducción del número de crisis mioclónicas semanales en pacientes diagnosticados de epilepsia idiopática generalizada. Sólo demuestra ser eficaz en el tratamiento de crisis generalizadas en pacientes muy concretos.

2.- Eficacia de levetiracetam en crisis tónico-clónicas generalizadas

Referencia: N167. Keppra EMEA/H/C/277/II/71.EMEA 2007.

<http://emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/keppa%20H-277II/61-AR.pdf>

Nº de pacientes: 164

Diseño: Estudio de seguimiento de 24 semanas de duración. Extensión abierta del estudio anterior (N166), multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo, grupos paralelos. Estudio diseñado para evaluar levetiracetam a dosis máxima (3000 mg/día) adultos o 60 mg/kg/día en niños para el tratamiento de crisis tónico-clónicas refractarias en pacientes de 4 a 65 diagnosticados de epilepsia idiopática generalizada.

Tratamiento grupo activo: Levetiracetam 3000 mg/día + terapia antiepiléptica habitual

Tratamiento grupo control: Placebo + terapia antiepiléptica habitual

Criterios de inclusión: Adultos, niños y adultos que experimentaron crisis mioclónicas generalizadas y que habían completado la última fase del estudio doble ciego N166

Tipo de análisis: Por intención de tratar

Variable principal	Levetiracetam 3000 mg /24 h N(58)	Placebo N(58)	p
Tasa de respuesta: porcentaje de pacientes que experimentaron una reducción > 50% en el número de crisis mioclónicas semanales respecto a la fase basal	56 %	28%	0,0004
Objetivos secundarios			
Porcentaje de pacientes libres de crisis durante el periodo de evaluación	24%	7%	0,004

En el grupo de pacientes tratados con levetiracetam se produce una importante reducción del número de crisis tónico-clónicas respecto a la situación basal frente a la observada en el grupo que recibe placebo. Además, tanto el porcentaje de respondedores como el de pacientes libres de crisis es significativamente superior en el grupo que recibe levetiracetam. Levetiracetam, por tanto, demuestra eficacia en el tratamiento de pacientes con **epilepsia refractaria que experimenten crisis tónico-clónicas generalizadas**. Los resultados de eficacia de levetiracetam sólo son aplicables a pacientes que sufren **epilepsia idiopática generalizada o epilepsia idiopática juvenil generalizada**.

5.4. EVALUACIÓN DE FUENTES SECUNDARIAS

PRESCRIBIR:

La revista **Prescrire**, nº 287 Septiembre 2007, informa que no está demostrado que levetiracetam en monoterapia sea más eficaz que la carbamazepina en el tratamiento de la epilepsia parcial. Destaca, además, la existencia de otros antiepilépticos útiles en monoterapia en el tratamiento de este tipo de crisis. Conclusiones Prescrire:

1. En el tratamiento de la **epilepsia parcial**, levetiracetam administrado en **monoterapia** no aporta nada nuevo respecto a la terapia antiepiléptica ya existente (antiepilépticos clásicos).
2. En el tratamiento de la **Epilepsia Idiopática Generalizada**, el levetiracetam parece jugar un papel prometedor.

NATIONAL GUIDELINE CLEARINGHOSE:

Tras la evaluación de las fuentes secundarias las aportaciones de mayor interés relacionadas con la utilización de levetiracetam en epilepsia refractaria las encontramos en **National Guideline Clearinghouse** (www.guideline.gov). En una de las guías clínicas, publicadas en 2007, se establecen una serie de recomendaciones de utilización de antiepilépticos de nueva generación basadas en la evidencia científica disponible.

Conclusiones de los autores:

- 1.- Levetiracetam, como terapia concomitante, sólo debe utilizarse en pacientes con **epilepsia focal resistente** a terapia antiepiléptica clásica (SIGN, 2003)
- 2.- Aunque levetiracetam muestra cierta eficacia, existe escasa evidencia fundamentada en ensayos clínicos que confirme la superioridad de levetiracetam, como terapia añadida, sobre los antiepilépticos clásicos en el tratamiento de la **epilepsia refractaria** (Wilby et al 2005)
- 3.- Levetiracetam, administrado como **terapia concomitante**, es eficaz en la mayoría de las crisis epilépticas generalizadas. Sin embargo, no existe evidencia suficiente que avale su uso en primera línea en epilepsia generalizada.
- 4.- Los antiepilépticos clásicos administrados en monoterapia presentan una eficacia similar en pacientes con epilepsia de inicio recién diagnosticada (Kwan and Brodie, 2001; Perucca et al., 2000; Kaminow et al.2003)
- 5.- Debe considerarse como primera línea de tratamiento tanto de crisis epilépticas de inicio parcial o tónico-clónicas generalizadas de nuevo diagnóstico la administración de carbamazepina, fenitoína y valproato sódico.
- 6.- Se recomienda utilizar antiepilépticos de nueva generación como levetiracetam en el tratamiento de crisis epilépticas en los siguientes casos:
 - a) Asociado a antiepilépticos clásicos (terapia añadida)
 - En pacientes con respuesta subóptima al tratamiento antiepiléptico habitual con fármacos clásicos (fenitoína, carbamazepina, valproico, fenobarbital, clonazepam, clobazam).
 - b) En Monoterapia

- Pacientes que experimenten reacciones adversas a los antiepilépticos clásicos.
- Pacientes en los que la terapia antiepiléptica convencional esté totalmente contraindicada.

RESUMEN DE LA RECOMENDACIONES GRADO A O B DE LAS GUÍAS DE LA SOCIEDAD AMERICANA DE NEUROLOGÍA (Agosto 2004)

Fármaco	Crisis parciales Terapia añadida Adultos	Crisis parciales Monoterapia	Crisis primarias generalizadas	Crisis generalizadas sintomáticas	Crisis parciales Niños
Gabapentina	Si	No	No	No	Si
Lamotrigina	Si	Si	No	Si	Si
Topiramato	Si	Si	Si	Si	Si
Tiagabina	Si	No	No	No	No
Oxcarbazepina	Si	No	No	No	SI
Levetiracetam	Si	No	No	No	No
Zonisamida	Si	No	No	No	No

Comparación indirecta con otros antiepilépticos de segunda generación en epilepsia parcial:

Otúl y cols. Meta-Analysis and indirect comparisons of levetiracetam with other second-generation antiepileptics drugs in partial epilepsy. Clin Neuropharmacol 2005 (28); 2, March-April: 72-8

TABLE 5. Indirect Comparisons of Levetiracetam With Other Antiepileptic Drugs: Mantel-Haenszel Odds Ratios of the Meta-Analyses

Comparison	50% Response Rate Odds ratio (95% CI)	P Value	Withdrawal Rate Odds ratio (95% CI)	P Value
Levetiracetam vs gabapentin	2.64 (1.51-4.63)	0.001	1.21 (0.68-2.15)	0.522
Levetiracetam vs lamotrigine	1.86 (1.04-3.34)	0.036	1.09 (0.64-1.83)	0.756
Levetiracetam vs oxcarbazepine	1.53 (0.88-2.66)	0.130	0.55 (0.33-0.92)	0.022
Levetiracetam vs tiagabine	1.40 (0.72-2.73)	0.326	0.62 (0.35-1.11)	0.109
Levetiracetam vs topiramate	1.02 (0.59-1.77)	0.930	0.52 (0.29-0.93)	0.027
Levetiracetam vs zonisamide	1.80 (0.94-3.45)	0.078	0.71 (0.36-1.38)	0.310

© 2005 Lippincott Williams & Wilkins

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1 Descripción de los efectos secundarios más significativos

Los datos de seguridad agrupados de los estudios clínicos realizados con formulaciones orales de levetiracetam en pacientes adultos con crisis de inicio parcial mostraron que el 46,4 % de los pacientes en el grupo levetiracetam y el 42,2 % de los pacientes en el grupo placebo experimentaron reacciones adversas. Los efectos adversos más frecuentes fueron somnolencia, astenia y mareos.

- Generales: Muy frecuentes (<10%): astenia. Comunes (< 1%<10%): anemia, ataxia, confusión, depresión, mareos, labilidad emocional, hostilidad, insomnio, nerviosismo, temblor, vértigo.
- Sistema digestivo: Comunes (>1%<10%): erupción
- Trastornos visuales: Comunes (>1% <10%): diplopía
- Sanguíneas: leucopenia, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia.

6.2 Descripción de los posibles errores de medicación

Se ha comunicado recientemente por la AGEMED un error de medicación repetido que puede causar efectos indeseables. El error se ha debido a una interpretación errónea del contenido del vial ya que la etiqueta expresa en negrita la concentración por ml de 100 mg en lugar de expresar de esta forma el contenido del vial (500 mg/5 ml).

6.3 Efectos secundarios descritos tras su comercialización

En estudios post-comercialización se han descrito casos de pancitopenia, trombocitopenia y neutropenia. La evaluación de los datos concluye que dado que el levetiracetam era usado en politerapia no era posible establecer una clara relación causal.

6.3 Precauciones de empleo en casos especiales

- **Niños.**

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, fertilidad, inteligencia, crecimiento, función endocrina y pubertad en niños.

Cuando se utilizó levetiracetam en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes con Epilepsia Generalizada Idiopática, no hubo ningún efecto en la frecuencia de ausencias. Se observó un incremento de la frecuencia de las crisis de más del 25 % en un 14% de los pacientes adultos y pediátricos con crisis de inicio parcial tratados con levetiracetam, mientras que se observó en un 26% y en un 21% de los pacientes adultos y pediátricos tratados con placebo respectivamente.

- **Insuficiencia renal.**

La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis.

- **Insuficiencia hepática grave.**

Se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

- **Comparación con la terapia de referencia a dosis usuales.**

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Medicamento	
	Levetiracetam 1000 mg comp.	Carbamazepina 200 mg comp.
Precio unitario (PVP+IVA)	3,15 €	0,06 €
Posología	1000 mg cada 12 h	400 mg cada 12 h
Número de comprimidos	2	4
Coste tratamiento mensual	189 €	7,2 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	182 €	-

Tomando como referencia el estudio publicado por Brodie y cols (*comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy*) publicado en *Neurology* en 2007, para la variable principal con significación y suponiendo que sólo se utilizan 2 comprimidos de levetiracetam (2000 mg) al día por paciente, se calcula un coste incremental de **182 €** respecto a carbamazepina. El cálculo del coste eficacia incremental para la variable principal no procede, ya que la eficacia fue la misma.

COSTES DIRECTOS DE OTROS ANTIEPILEPTICOS NUEVOS.

Dosis diarias y coste (adultos)	Levetiracetam	Gabapentina	Vigabatrina	Tiagabina	Topiramato
Dosis diaria	1g/12h	600mg/8h	2g/día	15mg/8h	200mg/12h
Coste diario (€)	7.14	4.28	2.39	5.52	5.79
Coste anual(€)	2606.83	1561.96	871.47	2015.28	2114.20

8.- AREA DE CONCLUSIONES

8.1 Resumen de los aspectos más significativos.

- En los 3 ensayos pivotaes evaluados (N051, N132 y N138) se demuestra que levetiracetam administrado a dosis habituales como terapia añadida, es bien tolerado y muestra superioridad **frente a placebo** en el control de de la **epilepsia parcial refractaria** en adultos.
- La administración de dosis elevadas de levetiracetam no es necesariamente más eficaz que la administración de dosis inferiores. En el ensayo N052 se demuestra que dosis elevadas de levetiracetam (4000 mg diarios) no producen aumento de eficacia. Sin embargo, éstas se asocian a una mayor incidencia de somnolencia. También se demuestra que con levetiracetam se consigue controlar las crisis epilépticas más rápidamente, sin necesidad de ir modificando las dosis a lo largo del tratamiento.
- En el tratamiento de la epilepsia parcial de **inicio** en adultos levetiracetam, administrado en monoterapia, no aporta nada nuevo respecto a la terapia antiepiléptica ya existente.
- En el estudio N138, levetiracetam muestra cierta eficacia en monoterapia frente a placebo, en pacientes adultos con crisis parciales refractarias previamente controlados con levetiracetam y fármacos clásicos. Sin embargo, la eficacia de levetiracetam en monoterapia en epilepsia parcial de inicio no está suficientemente demostrada. En las guías clínicas evaluadas se afirma que: todos los antiepilépticos autorizados para su utilización en monoterapia presentan una eficacia similar en pacientes con epilepsia de inicio recién diagnosticada (Kwan and Brodie, 2001; Perucca et al., 2000; Kaminow et al.2003). Estas afirmaciones se ven reforzadas con los resultados obtenidos en el estudio comparativo de levetiracetam en monoterapia frente a carbamazepina en monoterapia.
- No existe suficiente evidencia respecto a la eficacia de levetiracetam en terapia añadida en pacientes con **epilepsia generalizada**. No obstante existen estudios realizados sobre pacientes muy concretos en los que la utilización del mismo muestra ser eficaz frente a placebo.

- a) En Epilepsia Idiopática Generalizada en adultos y niños.
- b) En Epilepsia Juvenil Idiopática Generalizada.
- En **niños** con epilepsia refractaria parcial no controlada, levetiracetam:
 - Es eficaz y bien tolerado a dosis de 60 mg/kg/día, en terapia añadida a terapia convencional.
 - Constituye una opción razonable en el manejo de la epilepsia infantil

8.2 Conclusiones.

Levetiracetam es un fármaco eficaz y bien tolerado tanto en adultos como en niños. Su eficacia y seguridad ha sido demostrada en grupos de pacientes muy concretos. Por eso su utilización debería limitarse a estos grupos de pacientes. Dada su eficacia y seguridad se recomienda la utilización de levetiracetam en los siguientes pacientes y patologías.

- En **Monoterapia SÓLO** para:
 1. Pacientes que sufran efectos adversos indeseables derivados de la utilización de antiepilépticos clásicos.
 2. Pacientes en los que la terapia antiepiléptica habitual esté totalmente contraindicada.
- En **terapia asociada** a antiepilépticos clásicos
 - a) Adultos con epilepsia **refractaria parcial**.
 - b) Niños con epilepsia **refractaria parcial**.
 - c) Adultos y niños con **crisis generalizadas** mioclónicas o tónico-clónicas diagnosticados de **Epilepsia Juvenil Idiopática Generalizada o Epilepsia Idiopática Generalizada**.
- La utilización de levetiracetam en monoterapia en la epilepsia parcial de inicio, tanto en niños como en adultos, no está lo suficientemente demostrada, por lo que no se recomienda su administración en estos casos.
- **Levetiracetam I.V.** es una formulación válida para pacientes estabilizados con este fármaco por vía oral y que temporalmente no puedan utilizar esta vía sin embargo el coste por tratamiento es muy superior a fenitoína y valproico.
- En terapia de inicio deberían utilizarse los antiepilépticos clásicos, reservando Levetiracetam para pacientes en los que están contraindicados, en los que aparezcan efectos adversos o en los que resulten ineficaces.

8.3 Propuesta de inclusión.

PARCIAL	Concomitante	Inicio	No
		refractaria	Si N051, N138, N132, N052, Cochrane, Cleringhouse
	Monoterapia	Inicio	No Brodie (=CBZ), Prescrire
		refractaria	No N138
GENERALIZADA	Concomitante	Inicio	No
		refractaria	Si Verdru (EJM), N167, Prescrire (TCG)
	Monoterapia	Inicio	No Brodie (=CBZ), Cleringhouse
		refractaria	No Cochrane

EJM: Epilepsia Juvenil Mioclónica
TCG: Crisis Tónico-Clónicas Generalizadas.

Se propone incluir levetiracetam en pacientes que hayan fracasado a tratamiento previo de al menos 2 antiepilépticos clásicos (epilepsias refractarias:

- a) **Asociado a los antiepilépticos clásicos**, para pacientes con crisis refractarias, tanto parciales como generalizadas, y tanto en niños como en adultos.
- b) En **monoterapia** y en **terapia de inicio** solamente para pacientes en los que están contraindicados los antiepilépticos clásicos y en los que aparezcan efectos adversos.

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Shorvon S, Löwenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1179-86.
2. Cerejino J.J. , Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer L, Leppik I, the United States Levetiracetam Study Group. Levetiracetam for partial seizures: Results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*.2000 Jul 25 ; 55 (2) :236-42
3. Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam monotherapy in selected patients with refractory partial seizures. *Epilepsia*, 41 (10): 1276-83.
4. Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without triation in patients with refractory epilepsy. *Seizure*.2000 Mar; 9 (2): 80-7
5. Ramael S, de Smedt F, Toublanc N et al. Single-Dose Bioavailability of levetiracetam intravenous Infusión Relative to oral Tablets and Multiple-Dose Pharmacokinetics and Tolerability of Levetiracetam Intravenous Infusion Compared with Placebo in Healthy Subjects. *Clin Ther* 2006; 734-744
6. Ramael S, Daost A, Otoul C et al. Levetiracetam intravenous infusión: A randomized, placebo controlled Safety and Pharmacokinetic Study. *Epilepsia* 2006; 28:734-744
7. Brodie et cols. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy M.J. *Neurology* 2007;68: 402-408.
8. Glauser, TA, Ayala, R MD et al. Doble-blind placebo controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric seizures. *Neurology* 2006. 66 (11); 1654-60.
9. Verdru P, et al. Efficacy and safety of levetiracetam 3000 mg/d as adjunctive treatment in adolescents and adults suffering from idiopathic generalised epilepsy with myoclonic seizures. *Epilepsy* 2005; 46 Suppl 6; 56-57.
10. Keppra EMEA/H/C/277/II/71. EMEA 2007. <http://emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/keppra%20H-277II/61-AR.pdf>
11. Anónimo. Lévetiracétam (Keppra®). *Epilepsia myoclonique: utile en association. Rev Prescrire* 2007; 27 (287): 657.
12. Epilepsy in adults. National Guideline Cleringhouse. Jan 2007. www.guideline.gov
13. Efficacy and tolerability of the new drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Tecnology Assesment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. National Guideline Cleringhouse. Apr 2004. www.guideline.gov