

**LEVETIRACETAM SOLUCION INTRAVENOSA
EN EPILEPSIA
(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son LLátzer)
Fecha Abril 2008**

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: LEVETIRACETAM

Indicación clínica solicitada: Tratamiento coadyuvante en adultos y niños epilépticos con crisis parciales con o sin generalización secundaria y como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad con Epilepsia Mioclónica Juvenil.

Autores / Revisores Dra. Beatriz Calderón

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ninguna

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Dr. Ballabriga

Servicio: Neurología

Fecha recepción de la solicitud: 24-09-07

Petición a título: consensado con el servicio y visto bueno del jefe de servicio.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Levetiracetam

Nombre comercial: Keppra®

Laboratorio: UCB Pharma SA

Grupo terapéutico. Denominación: OTROS ANTIEPILEPTICOS

Código ATC: N03AX

Vía de administración: INTRAVENOSA. ÓRAL.

Tipo de dispensación: RECETA MÉDICA

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
Vial 100mg/ml	10 viales 5 ml	6542149	202,7€	15,6€

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. (1)

4.1 Mecanismo de acción: No se conoce el mecanismo de acción del levetiracetam, pero parece que no está relacionado con el mecanismo de los fármacos antiepilépticos actuales. Las experiencias in vitro e in vivo sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas

Keppra está indicado 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.

Como monoterapia en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

Keppra concentrado es una alternativa para pacientes en los que la administración oral no es viable temporalmente.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La conversión a o bien desde la administración oral a la administración intravenosa se puede hacer directamente sin modificar la dosis. Debe mantenerse la dosis total diaria y la frecuencia de administración.

No se dispone de experiencia en la administración de levetiracetam intravenoso por un periodo superior a 4 días.

- Adultos > 18 años y adolescentes (12 a 17 años): 500 mg dos veces al día durante 2-4 semanas. Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerancia, la dosis diaria puede incrementarse hasta 1500 mg c/ 12 h. La modificación de la dosis se puede realizar en incrementos o decrementos de 500 mg c/ 12 h cada 24 semanas. En casos de insuficiencia renal o en ancianos con función renal comprometida se deberá ajustar la dosis
- Niños entre los 4 y 11 años: 10 mg/kg/d hasta 30 mg/kg/ día

4.4 Farmacocinética:

Perfil farmacocinética lineal con poca variabilidad intra e inter individual. Ausencia casi total de interacciones sobre todo con otros tratamientos antiepilépticos concomitantes. El 65% de la dosis se elimina inalterado por orina, lo que exige el ajuste de la dosis en pacientes ancianos y/o con función renal alterada.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

El levetiracetam oral fue comercializado en el año 2000. Presenta una eficacia superior al placebo en el tratamiento coadyuvante de las formas de epilepsia parcial no adecuadamente controladas con un solo fármaco antiepiléptico.

No está del todo claro su papel en terapéutica y su perfil beneficio-riesgo a largo plazo, por la ausencia de estudios comparativos frente a otros antiepilépticos (2-4)

El concentrado para solución para perfusión está disponible en España desde junio del 2006, para ser utilizado en aquellos pacientes en los que la vía oral no es adecuada.

En la actualidad el levetiracetam ya se encuentra incluido en la GFT del Hospital, en sus presentaciones orales en forma de comprimidos de 500 mg. Aunque el solicitante incluye en su informe de solicitud datos sobre las presentaciones orales, únicamente procedemos a revisar la información disponible respecto a la presentación intravenosa.

Las indicaciones entre la forma oral y la intravenosa son las mismas, por lo que los estudios clínicos disponibles en la literatura únicamente hacen referencia a la evaluación de la bioequivalencia con la forma oral y la seguridad de la formulación intravenosa.

Resultados de los estudios de bioequivalencia de la forma intravenosa respecto a la oral (5-6)

- Ramael S y col, demuestra la bioequivalencia entre la formulación intravenosa y la oral, a las dosis estudiadas de 1500mg, ya que IC90% del cociente de las medias está entre 80-125%. (ver tabla 1)

- Ramael S y col encuentran que la formulación intravenosa es segura y bien tolerada. 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. (ver tabla 2)

Tabla 1: Referencia: Ramael S y col, Clin Ther 2006 (5)			
-Nº de pacientes: 18 sujetos sanos de entre 18-55 años. -Diseño: Estudio fase I, cruzado, abierto, randomizado, de dosis única. Tiene una segunda parte randomizada 2:1, doble ciego, controlado con placebo, en grupos paralelos de tolerabilidad y farmacocinética, cuya duración fue de 4.5 días -Tratamientos: Primera Fase: 1500mg de Levetiracetam IV u oral en la mañana del día 1. Tras un periodo de lavado de 7 días, recibieron la formulación alternativa. Segunda Fase: Levetiracetam:placebo en infusión de 15 minutos cada 12 h durante 4.5 días.			
Resultados (por protocolo en n=17)			
Variables principales evaluada en el estudio	Levetiracetam oral (3x500mg)	Levetiracetam IV (1500mg)	Intervalo obtenido (media ±IC90%)
AUC (mcg h/ml)	427,9	392,4	92,2 (89 a 95,6)
Cmax 8mcg/ml)	47,7	50,5	103,7 (91,6 a 117,4)
Tmax	0,75	0,25	-

Tabla 2: Referencia: Ramael S y col. Epilepsia 2006 (6)	
-Nº de pacientes: 48 sujetos sanos de entre 18-55 años. -Diseño: Estudio fase I, randomizado, simple ciego, de dosis ascendente y controlado con placebo -Tratamientos: 6 grupos: Dosis de 2000, 3000 y 4000mg en 15 min y 1500, 2000 y 2500mg en 5 min. Para cada dosis, 6 pacientes recibían Levetiracetam y 2 placebo.	
Resultados: El 70% de los pacientes con Levetiracetam IV 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.	

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En el informe EPAR de la EMEA se recogen datos de seguridad agrupados de estudios realizados con la solución intravenosa (7,8) No hay diferencias en cuanto a eventos adversos respecto a la formulación oral, si bien si hay una ligera mayor incidencia de efectos del SNC, tras la administración de 1500 mg intravenosos comparado con la misma dosis por vía oral.

Se vió que no hay una relación clara dependiente de la dosis, pero la incidencia y gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso central disminuyeron con el tiempo. Algunos pacientes experimentaron reducciones de presión arterial. Cuando se administró a concentraciones superiores a las recomendadas por el fabricante se produjeron reacciones en el lugar de la inyección.

En monoterapia el 49,8% de los sujetos experimentaron al menos una reacción adversa relacionada con el fármaco. Las descritas con más frecuencia fueron fatiga y somnolencia.

Precauciones de empleo en casos especiales

-La presentación intravenosa contiene 0,313mmol (7,196mg) de sodio por vial. Debe tenerse en cuenta en pacientes que sigan una dieta baja en sodio.

Se debe ajustar la dosis en ancianos con función renal comprometida.

Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Alerta de seguridad de la Agencia Española de Medicamentos, el 15 de noviembre del 2007, acerca de errores de dosificación asociados a la administración de levetiracetam intravenoso. En pacientes que recibieron hasta 5 veces más de la dosis establecida, los síntomas que se presentaron fueron náuseas, somnolencia, vértigo y vómitos. (9)

No se dispone de experiencia en la administración de levetiracetam intravenoso por un periodo superior a 4 días.

7. AREA ECONÓMICA

Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	medicamento			
	Levetiracetam 100mg/ml	vial	Ac Valproico 400mg vial	Fenitoina 250 mg vial
Precio unitario (PVL+IVA)	93,69		4,29	2,93
Posología	1500mg/12h		400-800mg bolo hasta 25mg/kg/día	15-18mg/kg bolo hasta 1,5g/día
Coste día (si 70 kg peso)	93,6€		25,74€	17,58€
Coste incremental respecto a la terapia de referencia:			+ 67,86 €	+ 76,02 €

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

- Una dosis única de 1.500 mg de levetiracetam diluida en 100 ml de un diluyente compatible y administrada por perfusión intravenosa durante 15 minutos es bioequivalente a una toma por vía oral 1.500 mg de levetiracetam, administrada en 3 comprimidos de 500 mg.
- Los perfiles farmacocinético y de seguridad no identificaron ningún aspecto problemático relacionado con la seguridad. Carece de afinidad por el sistema enzimático del citocromo p-450, lo cual disminuye la posibilidad de interacciones farmacocinéticas en pacientes polimedicados.
- El coste por tratamiento es superior al de la Fenitoina y Ac Valproico.

Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-La propuesta de los autores del informe es que se apruebe **su inclusión en pacientes estabilizados con el levetiracetam oral, pero que temporalmente no puedan emplear esta vía**. No siendo de elección como terapia de inicio, donde se seguirán empleando el resto de fármacos disponibles en la GFT del hospital, como la fenitoina, el valproico, etc)

Las solicitudes se clasificarán como **D.1- SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas** según el procedimiento descrito en la guía GNIF (10)

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica Kepra. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/kepra/H-277-PI-es.pdf> (último acceso 15 abril 2008)
2. Cereghino JJ et al, 20005. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. Neurology. 2000 Jul 25;55(2):236-42
3. Ben-Menachem E et al, 2000. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. Epilepsia 2000; 41(10):1276-12834. Shorvon SD et al, 2000¹⁵

4. Shorvon SD, Lowenthal 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. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia* 2000;41:1179–86.
5. Ramael S, De Smedt F, Toublanc N et al. Single-Dose Bioavailability of Levetiracetam Intravenous Infusion Relative to Oral Tablets and Multiple-Dose Pharmacokinetics and Tolerability of Levetiracetam Intravenous Infusion Compared with Placebo in Healthy Subjects. *Clin Ther* 2006; 28: 734-744
6. Ramael S, Daoust A, Otoul C et al. Levetiracetam Intravenous Infusion: A Randomized, Placebo-controlled Safety and Pharmacokinetic Study. *Epilepsia* 2006; 47 (7): 1128-1135.
7. Informe EPAR de la EMEA. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/keppra/H-277-PI-es.pdf> (último acceso 18 dic 2008)
8. Informe de levetiracetam intravenoso de la EMEA. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/keppra/Keppra%20H-277-%20X-46-AR.pdf> (último acceso 20 diciembre)
9. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Ref 2007/16. 15 nov de 2207. AEM. Ministerio de sanidad y Consumo.
10. Guía GINF (Guía para la Incorporación de Nuevos Fármacos). Disponible en: http://www.hsl.es/noticias/docs_noticias/1979_1.pdf

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: 21/04/08

Fecha de notificación: xx/ xx/xx

“Decisión adoptada por la CFyT” : como **D.1- SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas**

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar: **en pacientes estabilizados con el levetiracetam oral, pero que temporalmente no puedan emplear esta vía.**