

Levetiracetam

Tractament de crisis parcial amb pacients amb epilèpsia

Informe per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 17 /01/08 Codi 02/08

1.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: XXX

Servei: Neurologia, Urgències, Neurologia pediàtrica.

Justificació de la sol·licitud: indicat a la majoria de crisis, pot ser un fàrmac segur i de bona tolerabilitat, sense interaccions amb altres fàrmacs i no precisa de monitorització.

Data recepció de la sol·licitud: 05/07/07

Autors: Juan Luis Saucedo, Juan Carlos Juárez, Lourdes Girona

2.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Levetiracetam

Nom comercial: Kepra®

Laboratori: UCB Farma

Grup terapèutic. Denominació: altres antiepilèptics Codi ATC: N03AX

Dispensació: recepta mèdica, aportació reduïda (cícero). De forma farmacèutica, injectable, ús hospitalari

Via de registre: Centralitzat

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs de x unitats	Codi	Cost per unitat PVP amb IVA
100mg/ml solució per a perfusió	10 vials 5ml	6542149	20.27 €
Solució oral 100mg/ml	Ampolla 300ml	6504284	96.38 €
Comprimits recoberts pel·liculars			
- 1000mg	30 comprimits	7360667	3.15 €
- 500mg	60 comprimits	9188399	1.64 €
- 250mg	60 comprimits	8406524	1.025 €

3.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

3.1 Mecanisme d'acció.

El levetiracetam és un derivat de la pirrolidona (S-enantiòmer d' α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida). El mecanisme d'acció està encara per dilucidar.

In vitro, afecta els nivells intraneuronals de Ca^{2+} mitjançant inhibició parcial dels corrents de Ca^{2+} tipus N, reduint l'alliberament de la reserva intraneuronal. A més, inverteix parcialment la reducció de corrents dependents de GABA i glicina induïdes per zinc i β -carbolines. Per una altra banda, in vitro s'ha observat la unió a un punt específic en el teixit cerebral del rossegador, el qual és la proteïna 2A de las vesícules sinàptiques.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

AEM i PS, i EMEA : Levetiracetam està indicat com a monoteràpia en el tractament de les crisis d'inici parcials amb o sense generalització secundària en pacients majors de 16 anys amb nou diagnòstic d'epilèpsia.

Levetiracetam està indicat com a teràpia concomitant

- en el tractament de les crisis d'inici parcials amb o sense generalització secundària en adults i en nens majors de 4 anys amb epilèpsia.
- en el tractament de les crisis mioclòniques en adults i adolescents majors de 12 anys amb epilèpsia mioclònica juvenil.
- en el tractament de les crisi tònico-clòniques generalitzades primàries en adults i adolescents majors de 12 anys amb Epilèpsia Generalitzada Idiopàtica.

FDA:

Levetiracetam està indicat com a teràpia concomitant:

- en el tractament de les crisis d'inici parcials en adults i en nens majors de 4 anys amb epilèpsia
- en el tractament de les crisis mioclòniques en adults i adolescents majors de 12 anys amb Epilèpsia Mioclònica Juvenil.

3.3 Posologia, forma de preparació i administració.

Monoteràpia

La dosi inicial recomanada és de 250 mg /12h, la qual s'ha d'augmentar fins a la dosi terapèutica inicial de 500 mg/12h. Es pot augmentar la dosi amb increments de 250 mg/12h, cada dues setmanes. La dosi màxima és de 1500 mg /12h.

Teràpia concomitant

- Adults (≥ 18 anys) i adolescents (de 12 a 17 anys) amb un pes ≥ 50 Kg

La dosi terapèutica inicial és de 500 mg/12h, es pot incrementar amb 500 mg/12h cada dues setmanes, fins a una dosi màxima de 1500 mg/12h.

- Nens entre 4 y 11 anys i adolescents amb pes < 50 kg

Dosi terapèutica inicial de 10 mg/kg/12h, es pot incrementar fins a una dosi màxima de 30 mg/kg. Els canvis de dosis no han de superar els 10 mg/kg/12h cada dues setmanes.

El Kepra® concentrat per a administració IV és una alternativa per a pacients amb la via oral contraindicada temporalment, amb la mateixa dosi i posologia que la via oral. S'administra diluït en 100 ml de SG 5% o SSF en perfusió intravenosa de 15 minuts.

En **insuficiència renal** o en ancians amb funció renal afectada s'ha ajustar la dosi. L'aclariment de levetiracetam és directament proporcional a l'aclariment de creatinina.

ClCr (ml/min)	Dosi (mg)	Interval
> 80	500 – 1.500	/12h
50 a 79	500 – 1.000	/12h
30 a 49	250 – 750	/12h
< 30	250 – 500	/12h
Malaltia renal	500 - 1000	/24 h
Hemodiàlisi	250 – 500	Postdiàlisi*

*En 4 h de hemodiàlisi, s'elimina el 50% del LEV

3.4 Farmacocinètica.

El levetiracetam presenta una unió a proteïnes plasmàtiques $< 10\%$, el volum de distribució és de 0,5 a 0,7 l/kg. Es metabolitza majoritàriament mitjançant hidròlisi enzimàtica del grup acetamida, obtenint-se un metabòlit inactiu

S'ha vist que no produeix inducció enzimàtica en cultius d'hepatòcits humans, i no afecta la glucoronidació in vitro de l'àcid valproic.

La vida mitja plasmàtica en adults és de 7 ± 1 h, amb un aclariment corporal total mitjà de 0.96 ml/min/kg. En nens de 4 a 12 anys, després de l'administració d'una dosi única de 20 mg/kg la vida mitja va ser de 6 hores. En ancians, la vida mitja s'incrementa al voltant del 40%.

L'excreció de levetiracetam és majoritàriament per via urinària.

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'Hospital.

Característiques comparades amb altres medicaments semblants			
Nom	Levetiracetam	Gabapentina	Lamotrigina
Presentació	Solució per injectables 100mg/ml, solució oral 100mg/ml i comprimits recoberts pel·liculars 1000mg, 500mg, 250mg	Càpsules de 300 i 400mg	Comprimits 100, 50 i 25mg
indicació	Verure apartat, indicació en monoteràpia i Teràpia concomitant. Indicat en pacients pediàtrics de edat >4 anys	Crisis parcials (amb o sense generalització secundària) no controlats amb altres antiepilèptics	En mono o politeràpia: crisis parcials amb o sense generalització secundària a crisis tònico-clòniques i crisis primaris generalitzades tònico-clòniques. Crisis associades a S. de Lennox-Gastaut. Prevenció d'episodis depressius en el trastorn bipolar
Posologia	Veure apartat dosificació	Epilèpsia: 300-400mg/24h el 1 ^o dia, 300-400mg/12h el 2 ^o dia y 300-400mg/8h el 3er dia i següents. Dosi de manteniment 900-3600 mg/dia repartits en 3 preses/dia Nens: inici 10mg/kg/dia; manteniment 15-30 mg/kg/dia repartits en tres dosis (màx 60mg/kg/dia)	Epilèpsia: Monoteràpia: 25mg/24h x 2 setm; després 50 mg/24h x2 setm, i posteriorment increment gradual fins dosi de manteniment (100-200mg/dia en una o dues preses; màx: 500mg/dia) Politeràpia: - Amb valproic: 25mg/48h x 2 setm, després 25mg/24h x 2 setm, posteriorment increment gradual fins dosi de manteniment (100-200mg/dia en una o dues tomes; màx: 500mg/dia) - sense valproic: 50mg/24h x 2 setm, després 100/24 x2 setm, posteriorment increment gradual fins dosi de manteniment (200-400mg/dia en una o dues preses; màx: 500mg/dia) - Nens Politeràpia: - Amb valproic: 0.15 mg/kg/dia en 1-2dosis x2 setm, seguit de 0.3 mg/kg/dia en 1-2 dosis, augment gradual de 0.3 mg/kg/dia cada 1-2 setm fins dosi de manteniment (1-5mg/kg/dia en 1-2 dosis; màx 200mg/dia) - Sense valproic: 0.6mg/kg/dia en 2dosis x2setm, seguit de 1.2mg/kg/dia en 2 dosis X 2 setm, augment gradual de 1-2 mg/kg/dia cada 1-2 setm fins dosi de manteniment (5-15 mg/kg/dia en 2 dosis; màx 400mg/dia)
Característiques diferencials	Mecanisme d'acció desconegut per levetiracetam. Util en epilèpsies parcials i secundàries generalitzades refractàries a antiepilèptics clàssics. Presenta l'opció de la via IV. Indicació en pediatria. Sense interaccions destacables		

4.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA.

4.1 Resultats dels assaigs disponibles

Es mostren el estudis més destacables com teràpia concomitant en pacients refractaris a altres antièpilèptics en crisis d'inici parcial amb o sense generalització secundària refractària en adults i nens majors de 4 anys amb epilèpsia

La variable principal d'eficàcia va ser la reducció mitjana de la freqüència del numero crisis per setmanes sobre placebo. Com a variable secundària es va estudiar la taxa de resposta (% de pacients amb reducció de crisis > al 50 % respecte al valor basal)

Taula 1.

Referència: Shorvon SD "Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures" *Epilepsia*, 41 (9): 1179-1186, 2000

Breu descripció de l'assaig:

- Nº de pacients: 324
- Disseny: assaig randomitzat, multicèntric, doble cec, placebo controlat ,
- Tractament grup actiu i tractament grup control: grup A, 500 mg/12h de levetiracetam; grup B, 1000 mg/12h de levetiracetam; grup C, placebo. En tots el grups es van afegir al tractament habitual dels pacients.
- Criteris d'inclusió: pacients entre 16-65 anys que han tingut crisis completes o predominantment parcials, amb o sense generalitzacions secundàries. Tots els pacients han tingut crisis que han perdurat almenys els propers 2 anys malgrat el tractament amb un o dos antièpilèptics. Haver tingut un règim estable almenys 4 setmanes abans de la selecció, tenir almenys 4 crisis parcials cada 4 setmanes en les 8 – 12 setmanes del període basal.
- Criteris d'exclusió: Pacients amb insuficiència renal, desordre neurològic progressiu, desordre psiquiàtric greu, alteracions greus dels paràmetres basals, abús de drogues per via parenteral, no complidor amb tractament o desordre concomitant que pugui dificultar l'avaluació d'eficàcia i tolerabilitat
- Pèrdues: 57
- Tipus d'anàlisi: intenció de tractar

Resultats

Variable avaluada en l'estudi	Levetiracetam(500mg/12h) N (106)	Levetiracetam(1000mg/12h) N (106)	Placebo N (112)
Resultat principal			
-Reducció de la freqüència de crisis comparades amb placebo	16.4% p=0.006	17.7% p=0.003	
-Percentatge mig de Reducció de la freqüència de crisis des de la línea basal:	17.7%	26.5%	6.1%
- Crisis simples parcials	38.1%	46.3%	9.1%
- Crisis completes parcials	12.4%	24.4%	9.1%
- Crisis secundaries generalitzades	37.4%	28.2%	augment del 16.8%
Resultat secundari			
- Taxa de resposta vs placebo	22.8% p=0.019	31.6% p<0.001 NNT=7	
Resultats secundaris d'interès			
- efectes adversos	70.8%	75.5%	73.2%
- lesió accidental	12.3%	13.2%	15.2%
- mal de cap	1.32%	16.0%	8.9%
- astènia	7.5%	13.2%	8.0%
- convulsió	8.5%	8.5%	8.9%
- somnolència	9.4%	11.3%	4.5%
- infecció	9.4%	6.6%	6.3%
- faringitis	5.7%	6.6%	4.5%
- mareig	4.7%	6.6%	3.6%
- nàusees	5.7%	2.8%	4.5%
- dolor	5.7%	2.8%	4.5%
- dolor abdominal	5.7%	2.8%	3.6%
- infecció urinària	0.9%	0.9%	5.4%
- depressió	1.9%	5.7%	2.7%
- mal d'esquena	0.9%	2.8%	5.4%
- síndrome gripal	0.9%	1.9%	6.3%

La duració del estudi va ser només de 12 setmanes.

Taula 2.			
Referència: Glauser TA et al "Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures" Neurology 2006;66:1654-1660			
Breu descripció de l'assaig:			
-Nº de pacients: 198			
-Disseny: assaig randomitzat, doble cec, placebo controlat, paral·lel grup, 8 setmanes de període basal seguit de 14 setmanes de tractament, doble cec.			
-Tractament grup actiu i tractament grup control: grup actiu dosi inicial de 20 mg/kg/dia de levetiracetam incrementat fins dosis final de 60 mg/Kg/dia (40 mg/kg/dia, si no es tolera), amb grup control placebo. En tots el grups es van afegir al tractament habitual dels pacients. Els medicaments van ser administrats oralment i amb una pauta posològica de 12 hores			
-Criteris d'inclusió: pacients entre 4-16 anys amb un pes d'entre 13.5 i 80 kg, amb diagnòstic d'epilèpsia incontrolada, crisis parcials secundàries generalitzades o no, fet al menys 6 mesos abans. Han d'haver tingut almenys 4 crisis parcials durant las 4 setmanes abans de la visita de screening i al menys 4 crisis parcials durant cada interval de 4 setmanes de las 8 setmanes del període basal			
-Criteris d'exclusió: Pacients amb evidència o història de: crisis d'etiologia tractable, epilèpsia secundària a malaltia cerebral progressiva o una altra malaltia progressiva neurodegenerativa, crisis molt properes per a comptar-les, estat epilèptic que requereix hospitalització 3 mesos abans de la selecció, pseudocrisis, síndrome de Lennox-Gastaut; afectació cardiovascular, renal, hepàtica ,gastrointestinal, hematològica, oncològica, psiquiàtrica o desordre neurològic progressiu que influeixi en l'assaig; altres desordres o alteracions que influeixin en l'absorció, distribució o excreció del fàrmac; al·lèrgia als derivats pirrolidínics o al·lèrgia múltiple a fàrmacs; desviacions dels valors dels paràmetres clínics, ús de fàrmacs que puguin influir amb la teràpia, haver participat amb un altre assaig amb levetiracetam.			
-Pèrdues: 21			
-Tipus d'anàlisi: intenció de tractar			
Resultats			
Variable avaluada en l'estudi	Levetiracetam N (101)	Placebo N (97)	
Resultat principal			
-Reducció de la freqüència de crisis parcials per setmanes comparades amb placebo	26.8%		<i>p=0.0002</i>
-Percentatge mig de Reducció setmanalment de la freqüència de crisis parcials des de la línea basal:	43.3%	16.3%	<i>p<0.0001</i>
- Reduccions del 50-75%	24.8%	14.4%	<i>p<0.001</i>
- Reduccions del 75-100%	12.9%	4.1%	
- canvi absolut de la freqüència setmanal de crisis durant el període de tractament	-1.6crisis/setmana	-0.7crisis/setmana	
Resultats secundaris d'interès			
- efectes adversos			
- somnolència	23%	11%	
- lesió accidental	17%	10%	
- nàusees	15%	13%	
- anorèxia	13%	8%	
- rinitis	13%	8%	
- hostilitat	12%	6%	
- tos	11%	7%	
- faringitis	10%	8%	
- nerviosisme	10%	2%	
- astènia	9%	3%	
- diarrea	8%	7%	
- desordre de personalitat	8%	7%	
- mareig	7%	2%	
- labilitat emocional	6%	4%	
- dolor	6%	3%	
- agitació	6%	1%	

Altres estudis mostren resultats similars, amb diferències estadísticament significatives importants tant a la variable primària com a la secundària. (Variable 2^a; Cereghino et al; NNT=3, Ben-Menachen et al NNT=4, Variable 1^a; Betts et al, 48,1% vs 28,6%.

Hi ha un estudi destacable en monoteràpia en crisis d'inici parcial amb o sense generalització secundària en pacients majors de 16 anys amb epilèpsia de nou diagnòstic. Es mostra a la taula 3. Es tracta d'un assaig de no inferioritat vs carbamazepina d'alliberació controlada.

Taula 3.				
Referència: Brodie MJ et al "comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy" Neurology 2007; 68: 402-408				
Breu descripció de l'assaig:				
<p>-Nº de pacients: 579 -Disseny: assaig randomitzat, multicèntric, doble cec, grup paral·lel, positiu-controlat monoteràpia, 1 any de durada , -Tractament grup actiu i tractament grup control: nivell dosis 1: grup actiu 500mg/12h de levetiracetam i grup control carbamazepina 200mg/12h. Nivell dosis 2: grup actiu 1000mg/12h de levetiracetam i grup control carbamazepina 400mg/12h. -Criteris d'inclusió: pacients ≥ 16 anys amb un diagnòstic recent de crisis parcials o generalitzades amb clar origen focal o crisis generalitzades tònico-clòniques amb clar origen focal, que han tingut ≥ 2 crisis separades com mínim 48 hores durant el passat any amb almenys 1 crisi durant els propers 3 mesos. -Criteris d'exclusió: Pseudocrisis, crisis que han passat solament en grups, i clínica o electroencefalopatia que suggereix crisi idiopàtica generalitzat epilèpsia -Pèrdues: 107 -Tipus d'anàlisi: Por protocol (PP) i intenció de tractar (ITT)</p>				
Resultats				
Variable avaluada en l'estudi	Població PP		Població ITT	
	Levetiracetam N (237)	Carbamazepina N(235)	Levetiracetam N (285)	Carbamazepina N(291)
Resultat principal - Pacients lliures de crisis en període ≥ 6 mesos des de l'última dosi avaluada	73.0%	72.8%	66.7%	66.7%
Resultats secundaris d'interès	Població PP			
	Levetiracetam (500mg/12h) N (237)	Carbamazepina (200mg/12h) N(235)	Levetiracetam (1000mg/12h)	Carbamazepina (400mg/12h)
- Pacients lliures de crisis en període ≥ 6 mesos des de l'última dosi avaluada	59.1%	62.1%	+13.9%	+10.7%
- Pacients lliures de crisis en període ≥ 1 any des de l'última dosi avaluada	48.7%	52.2%	+7.9%	+6.3%
	Població ITT			
	Levetiracetam N (285)		Carbamazepina N(291)	
- efectes adversos				
- vertigen	6%		2%	
- nàusees	0%		3%	
- astènia	0%		3%	
- fatiga	5%		4%	
- atàxia	0%		3%	
- mareig	2%		3%	
- somnolència	6%		2%	
- agressió	0%		3%	
- ansietat	3%		1%	
- depressió	5%		2%	
- rash	4%		9%	

La diferència absoluta entre els dos tractaments va ser del 0,2% (95% de IC: -7,8-8,2) amb un límit inferior definit de -15%. Mes de la meitat dels pacients van estar lliures de crisis durant 12 mesos (56% amb levetiracetam i 58,5% carbamacepina). L'ús en monoteràpia del fàrmac és per aquest únic assaig.

4.2. Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

La major evidència disponible és en crisis parcials, destacant:

- L'utilització de levetiracetam en teràpia adjuvant que adults amb crisis parcials s'ha mostrat en assajos ben dissenyats, amb un nivell d'evidència I i grau de recomanació A.¹
- En nens amb crisis parcials, l'indicació surt només d'un assaig clínic. El grau de recomanació es B¹.
- Un assaig de comparació indirecta de la taxa de resposta, (% de pacients amb una reducció de la freqüència de crisis \geq 50% respecte a la basal) i **taxa de retirada** (per intolerància) de **levetiracetam** en crisis parcials refractàries, amb altres antiepilèptics de segona generació (gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato i zonisamida), mostra que levetiracetam és més efectiu que gabapentina i lamotrigina en taxa de resposta i més ben tolerat que topiramato i oxcarbazepina.

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

Cal dir, que es tracta d'un meta-anàlisi amb estudis a curt termini, finançat per UCB Pharma.

4.3 Avaluació de fonts secundàries

- *El National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁽¹⁵⁾* a la guia d'ús dels nous antiepilèptics (lamotrigina, topiramato, gabapentina, tiagabina, oxcarbazepina, levetiracetam, zonisamida) per epilèpsia en adults, recomana:
 - Utilitzarlos dins de les seves indicacions quant els antiepilèptics clàssics (carbamazepina i/o àcid valproic) no estàn recomanats per:
 - Falta de resposta.
 - Efectes adversos.
 - Interaccions amb medicaments d'ús concomitant.
 - Embaràs.
 - Utilitzar un únic medicament (monoteràpia) sempre que sigui possible
 - La teràpia combinada a de considerar-se quant la monoteràpia no consiguéix eliminar les crisis.

5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Las reaccions adverses més freqüents són marejos, somnolència, cefalea i mareig postural, pel que fa a les observades en la població pediàtrica (de 4 a 6 anys), les més freqüents van ser somnolència, hostilitat, nerviosisme, labilitat emocional, agitació, anorèxia, astènia i cefalea.

^a Levetiracetam. Drug Evaluation Monographs. In: Klasco RK (Ed): DRUGDEX[®] System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Ed. exp. 10/07)

5.2. Fonts secundàries sobre seguretat

Es presenta la talua de la EMEA amb un descriptiu dels efectes adversos.

Taula IV

Referència: Scientific discussion EMEA 2004

Les dades sobre la seguretat de levetiracetam inclouen un total de 1231 pacients dels quals 1023 (772 levetiracetam, 351 placebo) han participat en 4 estudis d'epilèpsia control-placebo (N051, N132, N138, N052) amb diferents durades de tractament: 780 pacients van ser tractats >6 mesos, 592 més d'1 any, 366 més de 2 anys i 185 més de 3 anys.

Resultats de seguretat

Efectes adversos	Levetiracetam					Placebo N (351)
	1g/dia N (204)	2g/dia N (148)	3g/dia N (282)	4g/dia N (672)	mitja N (672)	
- lesió accidental	16.2%	9.5%	6.0%	13.2%	10.3%	16.5%
- astènia	12.3%	18.2%	13.5%	13.2%	14.1%	9.7%
- infecció	17.6%	5.4%	13.8%	15.8%	13.2%	7.4%
- marejos	10.8%	6.1%	9.6%	10.5%	9.2%	4.3%
- somnolència	14.7%	15.5%	10.6%	44.7%	14.9%	9.7%

5.3. Precaucions d'ús en casos especials

-Precaucions en embaràs i lactància: No hi ha estudis sobre la utilització de levetiracetam en dones embarassades, els estudis en animals han mostrat toxicitat reproductiva, pel qual no es recomana la utilització de levetiracetam durant l'embaràs a menys que sigui estrictament necessari. El levetiracetam s'excreta en llet materna, per tant, no es recomana la lactància natural.

- Precaucions en insuficiència renal: La dosi s'ha d'ajustar en funció del aclariment de creatinina

-Contraindicacions: Hipersensibilitat al levetiracetam, a altres derivats de la pirrolidona o a algun dels excipient.

-Interaccions: Estudis clínics realitzat en adults no influeixen en las concentracions plasmàtiques dels medicaments antiepilèptics conegut (fenitoïna, carbamazepina, àcid valproic, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina i primidona) i que aquest medicaments antiepilèptics no influeixen en la farmacocinètica del levetiracetam.

6. AREA ECONÒMICA

6.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuals.

Principi actiu Nom comercial	Dosi dia (mg)	Cost tt/dia	Cost tto any
Levetiracetam (Keppra®)	1000-3000 mg	3,14-9,42 (VO) 30 – 90 (InfIV) PVL	1.146 - 3.438 (VO)
Fenitoïna (Epanutin®)	300 mg	0,12	43,8
Carbamazepina (Tegretol®)	800-1200 mg	0,24-0,36	87,6-132
Fenobarbital (Luminal®)	50-200 mg	0,0014-0,14	51,00
Valproato sòdic (Depakine®)	1400-2100 mg	0,33-0,44	120-161
Gabapentina (Neurontin®)	900-1.800 mg	1,39 – 2,76	507-1.007
Vigabatrina (Sabrillex®)	1.000 – 2.000 mg	1,09-2,19	398-799
Lamotrigina (Lamictal®)	300 – 500 mg	2,35 – 3,9	857 - 1.423

Topiramato (Topamax®)	300-1.000 mg	3,59 – 11,9	1.310 - 4.343
Tiagabina (Gabitril®)	30-50 mg	4,2-7,00	1.533 -2.555
Oxcarbazepina (Trileptal®)	600-2.400 mg	0.88-3.52	321-1.285

6.2. Estimació del número de pacients/any candidats a l'hospital, i impacte pressupostari estimat.

Segons la sol·licitud, podrien tractar-se entre 50 i 100 pacients a l'any, i això suposaria un cost incremental important per dispensació ambulatoria

(50-100) pacients x (1.146 – 3.438) €/pacient any = **57.300 – 343.800 €/any**

7.- AREA DE CONCLUSIONS.

7.1 Resum dels aspectes més significatius i proposta.

Levetiracetam és un antiepilèptic amb un mecanisme d'acció diferent al dels anticonvulsivants actualment coneguts.

Amb la següent evidència

Crisis parcials: eficàcia i seguretat demostrada, de forma coadjuvant en crisis parcials refractàries: grau A en adults i grau B en nens amb edat ≥ 4 anys.

Monoteràpia en crisis parcials: l'eficàcia de levetiracetam en monoteràpia en crisis parcials de nou diagnòstic només s'ha mostrat en un assaig comparatiu de no inferioritat. La FDA no ho té autoritzat. Al nostre medi es fa necessari més estudis comparatius vs àcid valproic i carbamazepina. El antiepilèptics com lamotrigina i topiramato, en casos refractaris presenten millors resultats d'eficàcia i més experiència d'ús.

Des de el punt de vista del perfil farmacocinètic, presenta una farmacocinètica lineal amb poca variabilitat intra i inter-individual, biodisponibilitat del 100%, i sense afinitat pel complex enzimàtic del citocrom p-450. Aquestes propietats, disminueixen molt la possibilitat d'interaccions farmacocinètiques en pacients polimedicats.

Levetiracetam pot utilitzar-se pel tractament de les crisis refractàries tant en adults com en nens. La via parenteral facilita el maneig de pacients hospitalitzats sense tolerància oral en les indicacions anteriors.

La via parenteral no està indicada ni tampoc hi ha resultats d'eficàcia per recomanar el levetiracetam IV en el tractament del estatus epilèptic.

El levetiracetam té un cost directe alt, malgrat alguns estudis cost-efectivitat han mostrat una relació favorable derivada de l'estalvi als costos associats a les crisis no controlades.

7.2 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital.

Levetiracetam es pot introduir a la guia farmacoterapèutica de l'hospital pel tractament de les crisis parcials refractàries com a fàrmac coadjuvant en el tractament actual dels pacients pediàtrics majors de 4 anys amb crisis parcials que no responen al tractament habitual, amb un protocol d'ús presentat pel serveis sol·licitant. Pel tractament com a monoteràpia, fins ara no hi ha evidència suficient per a la seva utilització.

8.- BIBLIOGRAFIA.

1. Brodie MJ et al "comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy" *Neurology* 2007; 68: 402-408
2. Glauser TA et al "Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures" *Neurology* 2006;66:1654-1660
3. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, et al: Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000; 55:236-242.
4. Ben-Menachem E & Falter U: 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):1276-1283
5. Betts T; Waegemans T and Crawford P. A multicentre. Double-blind, randomised, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2000;9:80-87
6. Morrell MJ; Leppik I; French J; Ferrendelli J et al. The KEEPERTM trial: levetiracetam adjunctive treatment of partial-onset seizures in an open-label community-based study. *Epilepsy Research* 2003;54:153-161.
7. PRESS RELEASE. NICE issues guidance on use of newer drugs for epilepsy in adults. [WWW.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
8. Blais L, Sheehy O, St-Hilaire JM, Bernier G, Godfroid P, LeLorier JJ. Economic evaluation of levetiracetam as an add-on therapy in patients with refractory epilepsy. *PharmacoEconomics* 2005; 23:493-505.
9. Fixa tecnica keppra 2007
10. Lagae L. Et al "Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and mono-therapy trial" *Elsevier* 2005, 14, 66-71.
11. Scientific discussion levetiracetam EMEA 2004. Disponible en: www.emea.net
12. Shorvon SD "Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures" *Epilepsia*, 41 (9): 1179-1186, 2000
13. PRESS RELEASE. NICE issues guidance on use of newer drugs for epilepsy in adults. [WWW.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
14. Blais L, Sheehy O, St-Hilaire JM, Bernier G, Godfroid P, LeLorier JJ. Economic evaluation of levetiracetam as an add-on therapy in patients with refractory epilepsy. *PharmacoEconomics* 2005; 23:493-505.