

## INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

### KEPPRA® (Levetiracetam) (1/10/2007)

#### Datos del solicitante

El Dr. David Sopelana Garay del Servicio de Neurología solicita el fármaco Levetiracetam para:

- 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.
- En terapia concomitante:
  - o 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.
  - o En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.

#### Datos del medicamento

**DCI:** LEVETIRACETAM

**Grupo terapéutico:** N03AX: Otros antiepilépticos

**Presentaciones comerciales:**

Forma Farmacéutica	Dosificación	Nombre comercial	Laboratorio	PVP + IVA
Comprimidos recubierto	250 mg c/30	Keppra®	UCB Pharma	61,51 €
Comprimidos recubierto	500 mg c/60	Keppra®	UCB Pharma	98,4 €
Comprimidos recubierto	1000 mg c/60	Keppra®	UCB Pharma	94.46 €
Solución oral	100 mg/ml	Keppra®	UCB Pharma	96,38 €
Solución percusión IV	100 mg/ml 5 ml	Keppra®	UCB Pharma	202,7 €

#### Farmacología

##### **Acción farmacológica:**

El principio activo, levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de a etil-2oxo-1-pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

No se conoce el mecanismo de acción del levetiracetam, pero parece que no está relacionado con el mecanismo de los fármacos actuales. Las experiencias 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<sup>2+</sup> mediatne inhibición parcial de las corrientes de Ca<sup>2+</sup> tipo N, y reduciendo la liberación de Ca<sup>2+</sup> de la reserva intraneuronal. Además invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y beta-carbolinas. Por otra parte, estudios in vitro muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral de roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y de generalizada primaria. El metabolito primario es inactivo. En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal), han confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico preclínico.

#### **Farmacocinética :**

Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra e ínterindividual. 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 y lineal, se pueden predecir los niveles plasmáticos, tras la administración oral por lo que no se necesita monitorización de sus niveles plasmáticos.

- Absorción: se absorbe rápidamente después de su administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100 %. La C<sub>max</sub> se alcanza a las 1,3 h de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los 2 días con la pauta de administración de 2 veces al día. La C<sub>max</sub> después de una dosis simple de 1000 mg y de una dosis repetida de 1000

mg/12 h son del 31 y 43 mcg/ml respectivamente. El grado de absorción es dosisindependiente y no está alterada por los alimentos.

- Distribución: 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 0,5-0,7 l/kg, valor cercano al volumen total del agua corporal.

- Biotransformación: levetiracetam no se metaboliza extensamente, siendo la vía metabólica principal (24 % de la dosis) la hidrólisis enzimática del grupo acetamida, no soportada por las isoformas del citocromo P450 hepático, que da lugar al metabolito primario inactivo, ucb L057. Se identificaron también dos metabolitos minoritarios, uno por la hidroxilación del anillo de la pirrolidona y el otro por la apertura del anillo de la pirrolidona. 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 hidrolasa. Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación del ácido valproico, ni causó inducción enzimática en cultivos de hepatocitos humanos. Por consiguiente, es muy poco probable la interacción de con otras sustancias, o viceversa.

- Eliminación: la vida media plasmática en adultos fue de 7 ± 1 h 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% dentro de las primeras 48 h). La excreción por vía fecal representaba solamente el 0,3% de la dosis. EL aclaramiento renal de levetiracetam y de ucb L057 es de 0,6 y de 4,2 ml/min/kg respectivamente, lo que indica que levetiracetam se excreta por filtración glomerular y 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 levetiracetam como para su metabolito

primario. Así, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento en base al aclaramiento de creatinina. En sujetos con patología renal terminal anúrica la vida media fue aproximadamente de 25 y de 3,1 h durante los períodos interdiálisis e intradiálisis respectivamente. La fracción de levetiracetam eliminada durante una sesión de diálisis normal de 4 h 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.

#### **Indicaciones clínicas:**

Vía oral:

- [EPILEPSIA], [CRISIS PARCIALES COMPLEJAS], [CRISIS EPILEPTICAS FOCALES]: indicado como monoterapia en los pacientes con epilepsia como terapia concomitante 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 crisis parciales, con o sin generalización secundaria, en adultos y niños mayores de cuatro años con epilepsia.

- en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil.

- en el tratamiento de las crisis-tónico clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con epilepsia generalizada idiopática.

Vía parenteral:

- Como 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 CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil, y en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática. Este concentrado es una alternativa para pacientes en los que la administración oral no es viable temporalmente.

#### **Posología y forma de administración:**

Vía oral:

Monoterapia:

- Adultos y adolescentes mayores de 16 años: dosis inicial de 250 mg/12 h que debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg/12 h tras 2 semanas de tratamiento. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia, la dosis diaria se puede incrementar con 250 mg/12h cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1500 mg/12 h.

Terapia concomitante:

- Adultos y adolescentes de 12 a 17 años con un peso superior a 50 kg: dosis inicial de 500 mg/12 h. Esta dosis se debe instaurar desde el primer día de tratamiento. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1500 mg/12 h. La modificación de las dosis se puede realizar en incrementos o decrementos de 500 mg/12 h cada 2-4 semanas.

- Ancianos: se recomienda ajustar la dosis en los pacientes ancianos con función renal comprometida.

- Niños entre 4 y 11 años y adolescentes de 12 a 17 años con un peso inferior a 50 kg: la dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg/12 h, que puede incrementarse a razón de 10 mg/kg/12 h cada 2 semanas hasta alcanzar 30 mg/kg/12 h como máximo, en función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad. Se debe utilizar la menor dosis eficaz. Los decrementos de la dosis se harán en esta misma proporción.

- Insuficiencia renal: la dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal de la siguiente manera:

Insuficiencia renal leve (CICr de 50-79 ml/min), 500-1000 mg/12 h.

Insuficiencia renal moderada (CICr de 30-49 ml/min), 250-750/12 h.

Insuficiencia renal grave (CICr < 30 ml/min), 250-500/12 h.

En pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis, 500-1000 mg/24 h. En estos pacientes se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam y después de la diálisis una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

- Insuficiencia hepática: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Así, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el CICr es < 70 ml/min.

Normas para la correcta administración: los comprimidos se administrarán con una cantidad suficiente de líquido. La solución oral debe diluirse en un vaso de agua. Levetiracetam puede administrarse con o sin alimentos. La posología diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

-Vía parenteral:

Monoterapia:

Adultos y adolescentes mayores de 16 años: La dosis inicial recomendada es de 250 mg/12 horas, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg/12 horas al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg/12 horas cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg/12 horas.

Terapia concomitante:

Adultos y adolescentes (de 12-17 años) con un peso de 50 kg o superior. La dosis terapéutica inicial es de 500 mg/12 horas. 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/12 horas. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg/12 horas cada dos a cuatro semanas.

Uso en ancianos (65 años y mayores): Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes ancianos con función CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

renal comprometida (ver uso en pacientes con insuficiencia renal).

Uso en niños entre los 4-11 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/12 horas. En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis hasta los 30 mg/kg/12 horas. Los cambios de dosis no deberían exceder de aumentos/reducciones de 10 mg/kg dos/12 horas 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. El médico debe prescribir la forma farmacéutica y concentración más apropiada de acuerdo con el peso y la dosis.

#### **Embarazo y lactancia :**

Categoría C de la FDA. En estudios en ratas, utilizando niveles de exposición similares a los de humanos, se observó toxicidad del desarrollo (incremento de modificaciones/anomalías menores esqueléticas, retraso del desarrollo, mortalidad incrementada de las crías). Otros estudios en conejos, utilizando dosis 4-5 veces superiores a las terapéuticas humanas, registraron efectos fetales (muerte embrionaria, incremento de anomalías esqueléticas e incremento de malformaciones) junto con toxicidad maternal. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El uso de este medicamento sólo se recomienda en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras. Hay que tener en cuenta que una retirada de los tratamientos antiepilépticos en la embarazada epiléptica puede dar lugar a un empeoramiento de la enfermedad, perjudicando a la madre y al feto.

Los datos en animales mostraron que levetiracetam se excreta en la leche materna. No se dispone de datos en humanos de la presencia de levetiracetam en la leche materna, por lo que se recomienda interrumpir la lactancia o evitar la administración de este medicamento durante este periodo.

#### **Ancianos :**

Se ha observado que en ancianos, la vida media se incrementa alrededor de un 40%, lo que debidamente esté relacionado con la disminución de la función renal

en esta población. Uso aceptado, no obstante, se recomienda ajustar la dosis en los pacientes ancianos con función renal comprometida.

#### **Reacciones adversas :**

Levetiracetam se ha administrado a más de 3000 personas. Un total de 1023 pacientes con epilepsia han participado en los estudios clínicos controlados. Los datos de seguridad agrupados de estos estudios mostraron que el 46,4 % y el 42,2 % de los pacientes experimentaron reacciones adversas en los grupos de levetiracetam y placebo respectivamente, y que el 2,4 % y el 2,0 % de los pacientes experimentaron efectos adversos graves en los grupos de levetiracetam y placebo respectivamente.

Las reacciones adversas descritas con más frecuencia son somnolencia, astenia y mareos. En el análisis de los datos de seguridad agrupados no hay, una relación clara dosis dependiente, pero la incidencia y gravedad de los efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central disminuyeron con el tiempo.

Los efectos adversos más frecuentes son: somnolencia, astenia y mareo.

- Generales: Muy frecuentes (> 10%): astenia. Comunes (>1% <10%): lesión accidental, cefalea.
- Sistema nervioso: Muy frecuentes (> 10%): somnolencia. Comunes (>1% <10%): amnesia, ataxia, convulsión, depresión, mareos, labilidad emocional, hostilidad, insomnio, nerviosismo, temblor, vértigo. Con menor frecuencia, comportamiento anormal, agresión, cólera, ansiedad, confusión, alucinaciones, irritabilidad, alteraciones psicóticas.
- Sistema digestivo: Comunes (>1% <10%): anorexia, diarrea, dispepsia, náuseas.
- Piel y apéndices: Comunes (>1% <10%): erupción.
- Trastornos visuales: Comunes (>1% <10%): diplopía.
- Sanguíneas: rara vez, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia.

### **Evaluación de la eficacia y seguridad**

Levetiracetam oral es un fármaco comercializado en el año 2000, tras analizar los resultados de los 3 ensayos clínicos pivotaes, donde Levetiracetam demostró una eficacia superior al placebo en el tratamiento coadyuvante de las formas de epilepsia parcial no adecuadamente controladas con un solo fármaco antiepiléptico. Las ventajas potenciales eran su elevado índice terapéutico, un perfil farmacocinético adecuado (rápida y completa absorción tras su administración oral, baja unión a proteínas, ausencia de metabolitos activos) y no causar interacciones farmacológicas con otros antiepilépticos. Sin embargo, su experiencia clínica limitada junto a la ausencia de estudios comparativos frente a otros antiepilépticos, impedían establecer su papel en terapéutica y su perfil beneficio-riesgo a largo plazo. Como en otros casos, los estudios clínicos realizados se orientaban a conseguir la autorización de comercialización para el medicamento, por lo que hace difícil recuperar información relevante para la práctica.

Dado que ya se encuentra incluido en la Guía del Hospital, el interés se centra en la presentación

intravenosa, por ello, incluimos algunos estudios que evalúan la biodisponibilidad y farmacocinética de las formulaciones oral e intravenosa.

Estudio 1: 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.

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.

Población: 18 sujetos sanos de entre 18-55 años.

Tratamiento: Primera Fase.: 1500mg de Levetiracetam IV u oral en la mañana del día 1. Tras un 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:Se evaluaron los principales parámetros farmacocinéticos, no encontrando diferencias entre ellos en la formulación oral e intravenosa, lo que confiere bioequivalencia a la formulación intravenosa.

Estudio 2: Ramael S, Daoust A, Otoul C et al. Levetiracetam Intravenous Infusion: A Randomized, Placebocontrolled Safety and Pharmacokinetic Study. Epilepsia 2006; 47 (7): 1128-1135.

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

Población: 48 sujetos sanos de entre 18-55 años.

Tratamiento: 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 EA 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 farmacocinético 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.

### Evaluación económica

FARMACO	Posología	Coste/día	Coste/semana
Levetiracetam	Inicio: 250 mg/12 h Manten.: 500m/12 h	26 €	182 €
Fenitoina	D. Carga: 18 mg/kg/24 h Mant: 5-7 mg/kg/día	1,87 €	13 €
Valproico	400-800 mg bolo + 1-25 mg/Kg	17-22 €	125-163 €

### Conclusiones

- Levetiracetam intravenoso es una formulación válida para pacientes estabilizados con este fármaco por vía oral y que temporalmente no puedan emplear esta vía.
- El coste por tratamiento es muy superior a Fenitoina y algo superior a Ac. Valproico.
- Se recomienda su inclusión en la guía del Hospital, pero no se aconseja como fármaco de elección en terapias de inicio.

### Bibliografía

- 1.- 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.
- 2.- Ramael S, Daoust A, Otoul C et al. Levetiracetam Intravenous Infusion: A Randomized, Placebocontrolled Safety and Pharmacokinetic Study. Epilepsia 2006; 47 (7): 1128-1135.