

HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica

Levetiracetam I.V.

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Keppra[®]
Presentaciones: E/100mg/ml solución para perfusión
Laboratorio: UCB Pharma
Precio adquisición: PVL+IVA: 97.5€
Grupo Terapéutico: N03AX: Otros antiepilépticos

2.- Solicitud:

Dr. Cañadillas Hidalgo Sº Neurología Fecha recepción de solicitud: 27/4/2007
Petición a título: Individual Consenso Servicio **Consenso + Jefe de Servicio**

3.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas en España:

- 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 niños mayores de 4 años con epilepsia.
- Como terapia concomitante en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil.

Mecanismo de acción.

Se desconoce como actúa, al parecer su mecanismo de acción sería diferente al de los demás agentes, al ser independiente del sistema de excitación/inhibición neuronal.

Posología

Vía oral:

- Adultos y adolescentes de 12 a 17 años con un peso superior a 50 kg: dosis inicial de 500 mg/12 h durante 2-4 semanas. 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.
- Niños y adolescentes de 4 a 17 años con un peso inferior a 50 kg: 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. Los decrementos de la dosis se harán en esta misma proporción.

La dosis debe reajustarse si aparece insuficiencia renal.

Farmacocinética.

Tras su administración oral se absorbe de forma rápida y completa, sin que se vea afectado por la presencia de alimentos, alcanzándose concentraciones máximas a las 1,3h. Presenta una vida media de 6 a 8h, que aumenta en ancianos y menores de 16 años. Se une en baja proporción a las proteínas plasmáticas (10%), no se metaboliza en el hígado sino por medio de hidrólisis enzimática eliminándose por la orina en su mayor parte en forma inalterada (66%), o bajo la forma de un metabolito inactivo; lo que motiva que, en pacientes con insuficiencia renal, resulte necesario ajustar la dosis administrada

4.- Evaluación de la eficacia

4.1.- Justificación de la solicitud

El Dr. Cañadillas desea incorporar la formulación intravenosa para aquellos pacientes que requieran emplear esta vía, estando previamente controlados y estables con el mismo fármaco por vía oral.

4.2.- Ensayos Clínicos Comparativos

Levetiracetam oral es un fármaco comercializado en el año 2000, calificado entonces como de insuficiente experiencia clínica por el CADIME, 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 el interés del solicitante se centra en la presentación intravenosa, incluimos algunos estudios que evalúan la biodisponibilidad de las formulaciones oral e intravenosa.

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.

Parámetro	Levetiracetam IV	Levetiracetam Oral	CV%	Coef. Geométrico de las medias (IC90%)
AUC (µg.h/mL)	392.4	427.9	5.9	92.2 (89.0-95.6)
Cmax (µg/mL)	50.5	47.7	20.8	103.7 (91.6-117.4)
Tmax (h, mediana)	0.25 (0.22-2.0)	0.75 (0.5-5.0)		

En los EA, el 94% de los pacientes tuvieron algún EA tras la administración única de Levetiracetam, 89% (16/18) en la formulación IV, y 72% (13/18) en la oral.

Tras la administración de dosis múltiples, el % de pacientes con EA fue del 67% (8/12) en el grupo de Levetiracetam y 33% (2/6) en el de placebo. Los principales EA fueron mareos y somnolencia.

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 de 1500mg

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.

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.

5. Evaluación de la seguridad

Las reacciones adversas descritas con más frecuencia fueron somnolencia, astenia y mareos. En el análisis de los datos de seguridad agrupados no había 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.

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.

6.- Area económica

FARMACO	Posología	Coste fco/día	Coste fco/semana
Levetiracetam Vial 100mg/ml			
Fenitoina amp 250mg	D.Carga: 18 mg/kg/24 h Mantenim:5-7mg/kg/día en 3-4 administraciones	1.87 €	13 €
Valproico Vial 300mg, 400mg	400-800mg bolo+ 1-25mg/kg	17-22 €	125-163 €

La vía oral debe reanudarse tan pronto como sea posible.

7.- 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 Ac Valproico
- La CFT acuerda su inclusión para estas situaciones, no siendo de elección como terapia de inicio, donde se seguirán empleando el resto de fármacos (fenitoina, valproico, etc)

8.- Bibliografía

- 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
- 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.
- Ficha Técnica Keppra