



Monitorización de nuevos antiepilépticos: casos clínicos

Azucena Aldaz
Unidad de Farmacocinética Clínica
Servicio de Farmacia. Clínica Universidad de Navarra

MONITORIZACIÓN DE NUEVOS ANTIEPILEPTICOS

PK.gen

- **Nueva generación de antiepilépticos. Monitorización.**
- **Caso 1. Lamotrigina.**
- **Caso 2. Levetiracetam.**
- **Caso 3. Clobazam.**

NUEVA GENERACIÓN DE ANTIEPILÉPTICOS

PK.gen

LEADING ARTICLE

Clin Pharmacokinet 2006; 45 (11): 1061-1075
0312-5963/06/0011-1061/\$39.95/0

© 2006 Adis Data Information BV. All rights reserved.

Pharmacokinetic Variability of Newer Antiepileptic Drugs When is Monitoring Needed?

Pharmacokinetic Variability of Newer Antiepileptic Drugs

When is Monitoring Needed?

Clin Pharmacokinet 2006; 45 (11): 1061-1075
0312-5963/06/0011-1061/\$39.95/0

Adis Data Information BV. All rights reserved.

PK.gen

The ten newer AEDs all have different pharmacological properties, and therefore, the usefulness of TDM for these drugs has to be assessed individually. For vigabatrin, a clear relationship between drug concentration and clinical effect cannot be expected because of its unique mode of action. Therefore, TDM of vigabatrin is mainly to check compliance. The mode of action of the other new AEDs would not preclude the applicability of TDM. For the prodrug oxcarbazepine, TDM is also useful, since the active metabolite licarbazepine is measured.

For drugs that are eliminated renally completely unchanged (gabapentin, pregabalin and vigabatrin) or mainly unchanged (levetiracetam and topiramate), the pharmacokinetic variability is less pronounced and more predictable. However, the dose-dependent absorption of gabapentin increases its pharmacokinetic variability. Drug interactions can affect topiramate concentrations markedly, and individual factors such as age, pregnancy and renal function will contribute to the pharmacokinetic variability of all renally eliminated AEDs. For those of the newer AEDs that are metabolised (felbamate, lamotrigine, oxcarbazepine, tiagabine and zonisamide), pharmacokinetic variability is just as relevant as for many of the older AEDs. Therefore, TDM is likely to be useful in many clinical settings for the newer AEDs. The purpose of the present review is to discuss individually the potential value of TDM of these newer AEDs, with emphasis on pharmacokinetic variability.

NUEVA GENERACIÓN DE ANTIÉPILÉPTICOS



Clin Pharmacokinet 2006; 45 (4): 351-363
0312-5963/06/0004-0351/\$39.95/0

© 2006 Adis Data Information BV. All rights reserved.

Clinical Pharmacokinetics of New-Generation Antiepileptic Drugs at the Extremes of **Age**

Emilio Perucca^{1,2}

Drug	Average decrease in CL/F (L/h/kg) in elderly compared with non-elderly adults ^b (%)
Felbamate	10–20
Gabapentin	30–50
Lamotrigine	37
Levetiracetam	20–40
Oxcarbazepine	25–35 ^c
Tiagabine	30
Topiramate	20
Vigabatrin	50–90 ^d
Zonisamide	No change ^e

NUEVA GENERACIÓN DE ANTIEPILÉPTICOS

Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs



Emilio Perucca

Drug	Main route(s) of elimination	Main enzyme system involved
<i>Old generation AEDs</i>		
Carbamazepine	Oxidation	CYP3A4 (active 10,11-epoxide metabolite cleared by epoxide hydrolase)
Ethosuximide	Oxidation	CYP3A4
Phenobarbital	Oxidation + N-glucosidation (75% of the dose) and renal excretion (25%)	CYP2C9 and CYP2C19
Phenytoin	Oxidation	CYP2C9 and CYP2C19
Valproic acid	Oxidation (>50%) and glucuronide conjugation (30–40%)	Mitochondrial oxidases, CYPs and glucuronyl transferases
<i>New generation AEDs</i>		
Felbamate	Oxidation (>50%) and renal excretion (>30%)	Inducible CYP isoforms
Gabapentin	Renal excretion	None
Lamotrigine	Glucuronide conjugation	Glucuronyl transferase type 1A4
Levetiracetam	Renal excretion (75%) and hydrolysis (25%)	Hydrolase
Oxcarbazepine ¹	Glucuronide conjugation (>50%) and renal excretion (<30%)	Glucuronyl transferases
Pregabalin	Renal excretion	None
Tiagabine	Oxidation	CYP3A4
Topiramate	Oxidation (20–60%) and renal excretion (40–80%)	Inducible CYP isoforms
S-Vigabatrin	Renal excretion	None
Zonisamide	Oxidation + reduction + N-acetylation (>50%) and renal excretion (30%)	CYP3A4 and N-acetyl-transferases

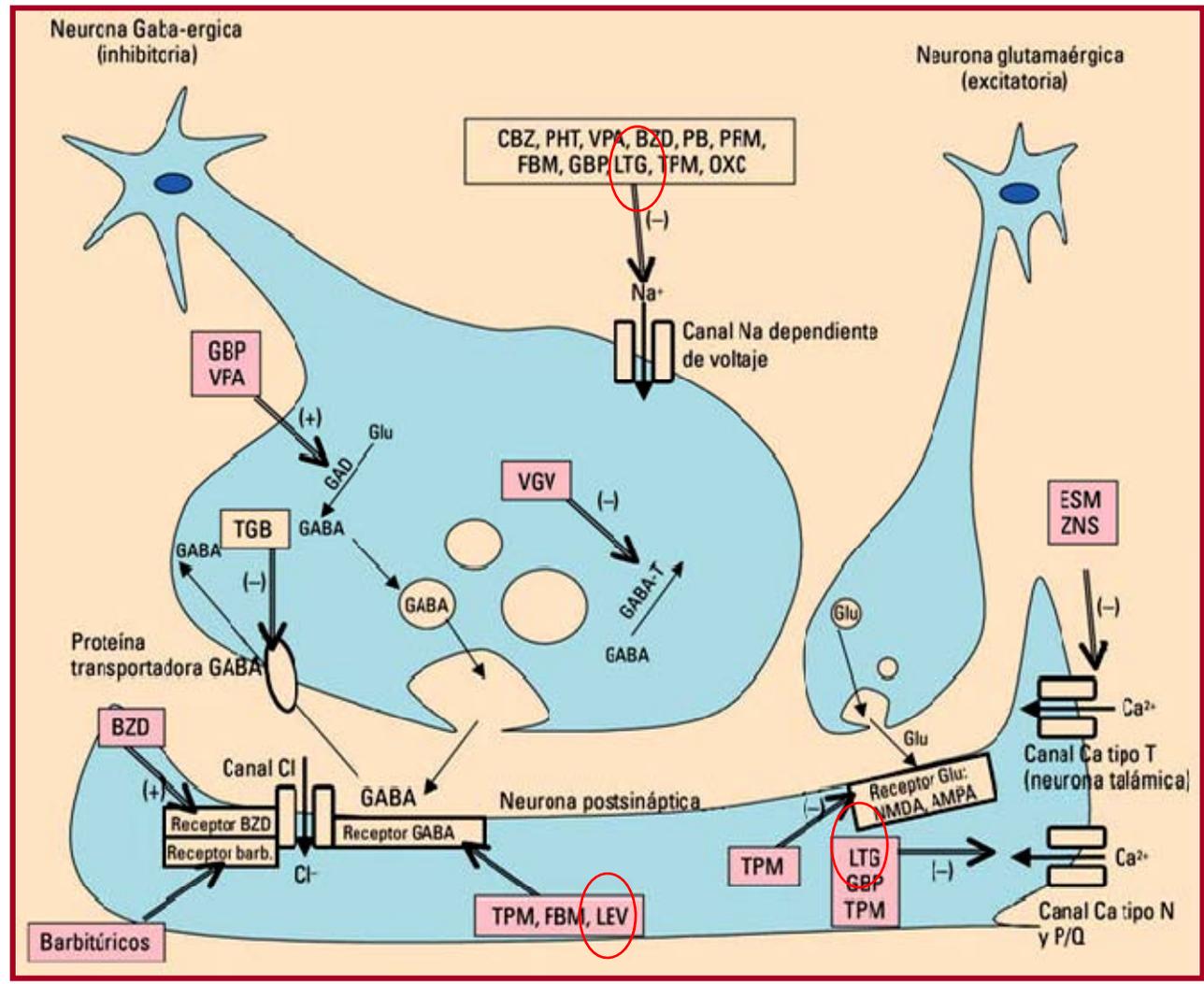
NUEVA GENERACIÓN DE ANTIEPILÉPTICOS

PK.gen

- Felbamato
- Gabapentina
- Lamotrigina
- Levetiracetam
- Oxcarbazepina
- Topiramato
- Vigabatrina
- Zonisamida
- Pregabalina
- Tiagabina



PK.gen

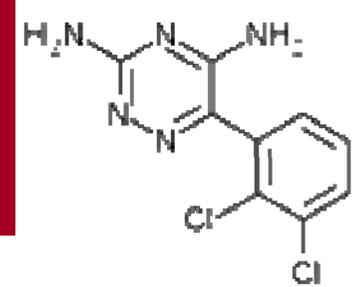


NUEVA GENERACIÓN DE ANTIEPILÉPTICOS

PK.gen

- 1. CASO CLÍNICO 1.
LAMOTRIGINA EN EMBARAZO.**
- 2. CASO CLÍNICO 2.
LEVETIRACETAM.**
- 3. CASO CLÍNICO 3.
CLOBAZAM. ACTUALIZACIÓN EN ANTIGUOS AED.**

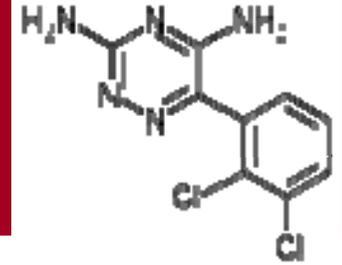
LAMOTRIGINA



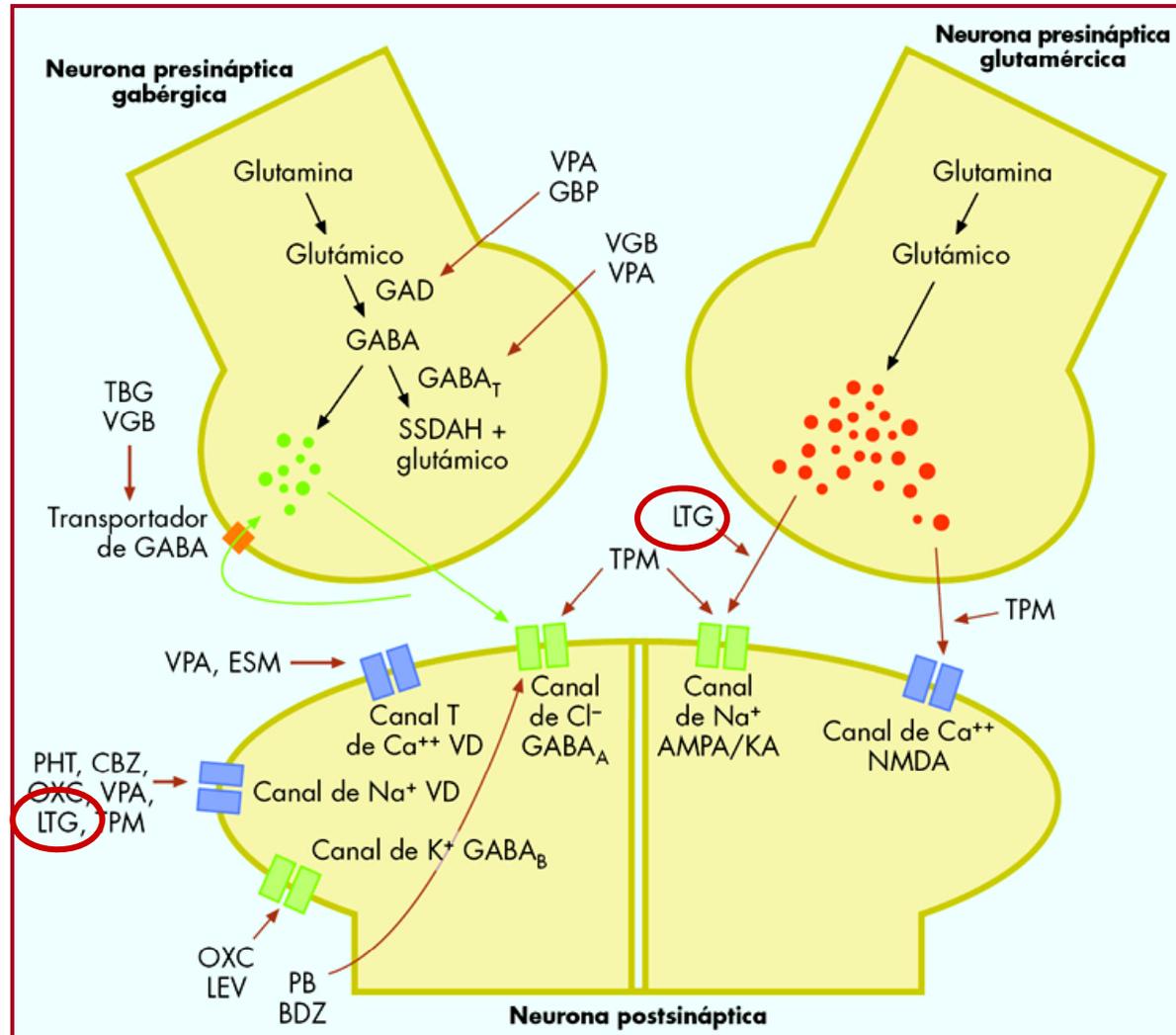
PK.gen

- 3,5-diamino-6-(2,3-dicloropentenoil)-1,2,4-triazina.
- Indicado en epilepsia y trastorno bipolar.
Crisis parciales y generalizadas, incluyendo tónico-clónicas.
- Monoterapia o en combinación.

LAMOTRIGINA



PK.gen

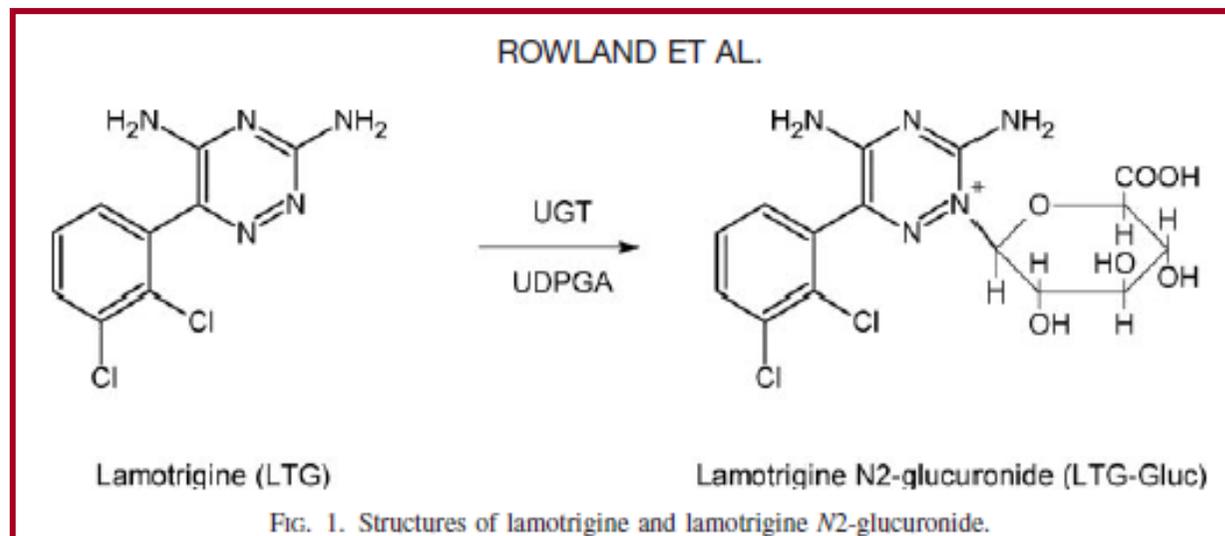


Pauta de tratamiento	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dosis de mantenimiento habitual
Monoterapia:	25 mg/día (una vez al día)	50 mg/día (una vez al día)	100 – 200 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, se puede aumentar la dosis en 50 -100 mg como máximo, cada una o dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima. Algunos pacientes han necesitado tomar 500 mg/día para alcanzar la respuesta deseada.
Terapia complementaria CON valproato (inhibidor de la glucuronidación de lamotrigina –ver sección 4.5):			
Esta pauta posológica debe utilizarse con valproato a pesar del uso concomitante con otros medicamentos	12,5 mg/día (comprimido de 25 mg administrado en días alternos)	25 mg/día (una vez al día)	100 - 200 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, se puede aumentar la dosis en 25 – 50 mg como máximo, cada una o dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima.
Terapia complementaria SIN valproato y CON inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ver sección 4.5):			
Esta pauta posológica debe utilizarse sin valproato, pero puede ser administrada junto con: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	50 mg/día (una vez al día)	100 mg/día (divididos en dos dosis)	200 – 400 mg/día (divididos en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, se puede aumentar la dosis en 100 mg como máximo, cada una o dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima. Algunos pacientes han necesitado tomar 700 mg/día para alcanzar la respuesta deseada.
Terapia complementaria SIN valproato y SIN inductores de la glucuronidación de lamotrigina (ver sección 4.5):			
Esta pauta posológica debe utilizarse con otros medicamentos que no inhiban o induzcan la	25 mg/día (una vez al día)	50 mg/día (una vez al día)	100 – 200 mg/día (una vez al día o divididos en dos dosis) Para alcanzar las dosis de

INFORMACIÓN CONTENIDA EN FICHA TÉCNICA

Los cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo pueden afectar a los niveles de lamotrigina y/o a su efecto terapéutico. Ha habido informes de disminución de los niveles plasmáticos de lamotrigina durante el embarazo con riesgo potencial de pérdida del control de las crisis epilépticas. Después del nacimiento los niveles de lamotrigina pueden aumentar rápidamente con el riesgo de aparición de efectos adversos relacionados con la dosis. Por lo tanto, las concentraciones séricas deben ser monitorizadas antes, durante y después del embarazo, así como después del nacimiento. Si es necesario, se debería adaptar la dosis para mantener la concentración sérica de lamotrigina en el mismo nivel que antes del embarazo, o adaptarla de acuerdo a la respuesta clínica. Además, las reacciones adversas relacionadas con la dosis deben monitorizarse después del nacimiento.

- Farmacocinética lineal.
- T max: 1 – 3 h. Segundo pico hacia 4-6 h PD
- Absorción casi completa (F= 98%) no influida por alimentos.
- Upp 55 %.
- t ½: 15 – 30 h (monoterapia).
- Glucuronización (UGT 1A4).



Effect of Antiepileptic Drug Comedication on Lamotrigine Clearance

David Weintraub, AB; Richard Buchsbaum; Stanley R. Resor, Jr, MD; Lawrence J. Hirsch, MD

Table 1. Detailed Lamotrigine Data for Patients Taking the Most Frequent Drug Combinations

Lamotrigine Plus Other Drug Combination*	No. of Patients	Age, Mean, y	Weight, Mean, kg	Lamotrigine Dosage, Mean, mg/d	Lamotrigine Clearance, Mean, mL/h per Kilogram†	P Value‡
Monotherapy	409	43	74	387	43.2	...
Carbamazepine	184	44	76	528	59.5	<.001
Carbamazepine plus valproate	17	38	84	313	33.3	.96
Clobazam	157	51	74	533	42.2	>.99
Felbamate	42	42	68	423	48.8	.69
Gabapentin	97	46	72	458	40.0	>.99
Levetiracetam	186	47	71	501	48.0	>.99
Oxcarbazepine	19	42	77	513	49.4	.59
Phenobarbital	20	45	74	555	52.2	.29
Phenytoin	136	43	75	590	101.3	<.001
Phenytoin plus valproate	17	57	81	182	22.0	<.001
Primidone	7	25	56	614	73.4	.26
Topiramate	32	40	80	515	34.6	>.99
Vigabatrin	27	47	64	611	50.9	.69
Valproate	78	44	77	212	16.9	<.001
Zonisamide	18	33	67	457	37.8	>.99

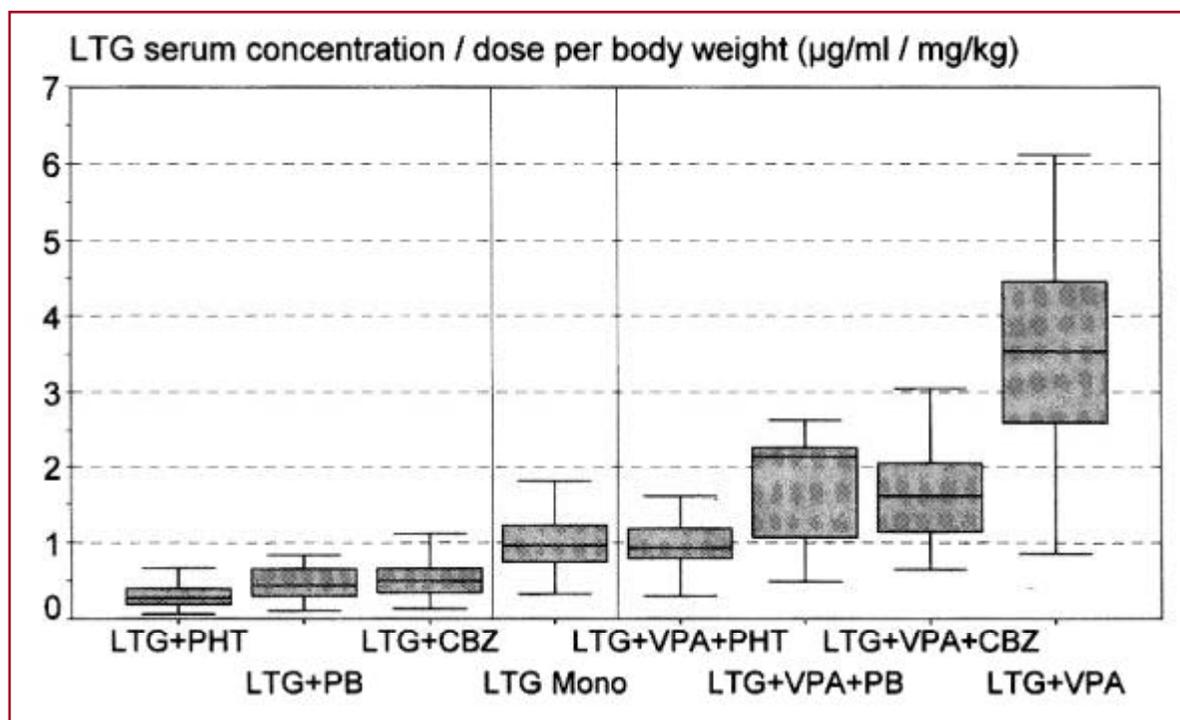
Serum Concentrations of Lamotrigine in Epileptic Patients: The Influence of Dose and Comedication

May, Theodor W.; Rambeck, Bernhard; Jürgens, Uwe

PK.gen

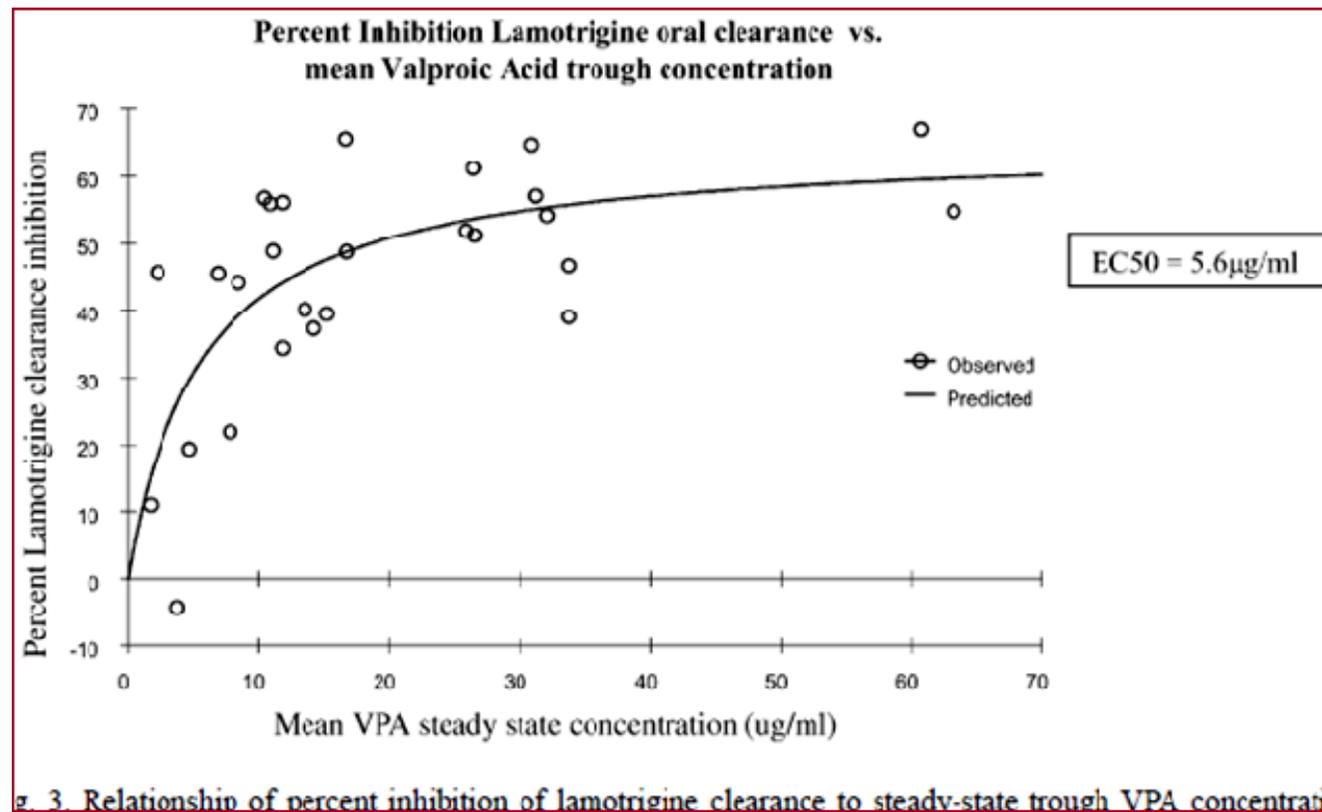
	LTG concentration ($\mu\text{g/ml}$)	LTG dose (mg/day)	LTG dose/kg (mg/day/kg)	LTG LDR ($\mu\text{g/ml/mg/kg}$)
Mono (n = 18)	5.58 \pm 2.32 (3.95–5.42–7.15)	344.4 \pm 141.3 (275–325–400)	6.11 \pm 2.22 (4.65–6.38–7.78)	0.98 \pm 0.39 (0.74–0.97–1.23)
+ PHT (n = 84)	2.32 \pm 1.53 (1.08–1.97–3.33)	526.6 \pm 286.3 (300–500–700)	8.19 \pm 4.54 (4.80–7.95–11.1)	0.32 \pm 0.19 (0.19–0.28–0.40)
+ PHT + PB (n = 20)	1.48 \pm 1.13 (0.57–1.23–2.04)	353.8 \pm 217.1 (200–275–575)	5.65 \pm 4.09 (2.26–4.57–9.05)	0.32 \pm 0.17 (0.21–0.31–0.43)
+ PHT + CBZ (n = 10)	1.63 \pm 0.97 (0.79–1.65–2.36)	312.5 \pm 201.8 (93.8–350–412.5)	3.79 \pm 2.24 (1.54–4.09–5.14)	0.47 \pm 0.17 (0.37–0.52–0.60)
+ PB (n = 32)	3.39 \pm 2.31 (1.71–2.85–4.41)	453.1 \pm 209.4 (300–400–500)	7.02 \pm 3.77 (4.52–6.43–9.26)	0.52 \pm 0.34 (0.30–0.44–0.67)
+ PB + CBZ (n = 47)	2.14 \pm 1.62 (0.77–1.67–3.22)	285.1 \pm 171.1 (125–300–400)	4.19 \pm 2.73 (1.92–3.70–5.80)	0.53 \pm 0.26 (0.31–0.47–0.70)
+ CBZ (n = 133)	2.70 \pm 1.78 (1.40–2.33–3.52)	325.4 \pm 164.0 (200–300–400)	5.20 \pm 2.99 (2.89–4.88–6.89)	0.57 \pm 0.32 (0.35–0.50–0.67)
+ VPA + PHI (n = 23)	3.90 \pm 2.91 (1.52–4.00–4.83)	256.6 \pm 201.7 (100–150–400)	4.57 \pm 3.58 (1.77–3.17–6.29)	0.99 \pm 0.47 (0.79–0.93–1.20)
+ VPA + PB + CBZ (n = 23)	2.72 \pm 1.81 (1.14–2.49–3.89)	163.0 \pm 101.1 (75–150–250)	2.66 \pm 1.81 (1.00–2.40–4.20)	1.12 \pm 0.46 (0.84–1.03–1.46)
+ VPA + CBZ (n = 43)	3.88 \pm 3.25 (1.51–3.26–4.96)	157.6 \pm 113.2 (75–100–200)	2.51 \pm 1.82 (1.08–1.95–3.43)	1.67 \pm 0.70 (1.14–1.61–2.07)
+ VPA + PB (n = 14)	3.58 \pm 1.95 (1.91–2.88–5.91)	141.1 \pm 77.6 (75–125–206.3)	2.31 \pm 1.77 (1.20–1.68–2.72)	1.80 \pm 0.70 (1.06–2.13–2.27)
+ VPA (n = 46)	8.96 \pm 5.09 (4.37–8.37–13.5)	152.4 \pm 114.7 (50–150–200)	2.82 \pm 1.82 (1.44–2.58–3.59)	3.66 \pm 1.68 (2.53–3.53–4.52)
+ other (n = 69)	2.55 \pm 2.18 (1.28–1.98–3.17)	313.4 \pm 183.3 (200–300–400)	5.56 \pm 3.58 (3.16–4.76–7.42)	0.50 \pm 0.29 (0.29–0.42–0.65)
+ other + VPA (n = 26)	3.81 \pm 0.81 (1.13–2.47–4.80)	155.3 \pm 111.8 (50–137.5–206.3)	3.20 \pm 3.02 (1.09–2.31–4.51)	1.41 \pm 1.11 (0.69–1.21–1.55)

Values are means \pm SD (except those in parentheses, which represent 25th percentile–median–75th percentile values).



Evaluation of VPA dose and concentration effects on lamotrigine pharmacokinetics: implications for conversion to lamotrigine monotherapy

Barry E. Gidal^{a,*}, Raj Sheth^b, Jennifer Parnell^c, Kathy Maloney^d, Mark Sale^d



CASO CLÍNICO 1. LAMOTRIGINA EN EL EMBARAZO



NOVIEMBRE 2003

MOTIVO DE CONSULTA (1ª en CUN):

Crisis generalizadas a pesar de tratamiento: Tegretol® comp. 200–0–200 mg.
Este año siete crisis generalizadas similares.
Único tratamiento recibido.

ANTECEDENTES:

A los 15 años, episodios de pérdida de consciencia precedidos de quejido, con movimientos de flexo-extensión de las cuatro extremidades.

PRUEBAS REALIZADAS (En su centro - 1986)

- TAC cerebral: Normal.
- EEG: "brotes paroxísticos bilaterales formados por complejos de polipunta onda y punta onda lenta con duración de segundos".

CASO CLÍNICO 1. LAMOTRIGINA EN EL EMBARAZO



NOVIEMBRE 2003

DIAGNÓSTICO:

Epilepsia generalizada idiopática. Crisis epilépticas tónico-clónicas.

TRATAMIENTO:

Retirada progresiva de Tegretol®

Iniciar Lamictal® comprimidos 100 – 0 – 100 mg.

CASO CLÍNICO 1. LAMOTRIGINA EN EL EMBARAZO



DICIEMBRE 2005

Diagnóstico

Epilepsia generalizada idiopática con crisis generalizadas tónico-clónicas.

Tratamiento actual

Lamictal 100: 1-0-1

EVOLUCIÓN

Se encuentra perfectamente. No ha vuelto a tener crisis desde noviembre de 2003

Cumple correctamente el tratamiento. No presenta ningún efecto adverso de la medicación.

EXPLORACIÓN FÍSICA

PA: 110/70

Sin alteraciones.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Analítica

LAMOTRIGINA (Monitorización) (15/12/05): 2,76 mg/L (10,6 mmol/L).

TRATAMIENTO INDICADO

Continuará tomando la misma medicación.

CASO CLÍNICO 1. LAMOTRIGINA EN EL EMBARAZO



JULIO 2006

- Acude a consulta por presentar dos crisis en el intervalo de 3 meses.
- Embarazada de 3 meses (Abril 2006)
- La primera de las crisis fue breve, se inició con un grito, siguió una postura tónica, clonías de brazos y extensión cefálica.
- La segunda ha sido muy similar y ha ocurrido un día antes de acudir a la consulta

CASO CLÍNICO 1. LAMOTRIGINA EN EL EMBARAZO



JULIO 2006

LAMOTRIGINA (Monitorización) (18/07/06)

La concentración sérica de lamotrigina de la muestra extraída a las 10:37h del 18/07/06 y determinada mediante HPLC, ha sido de 1,6 mcg/mL. El aclaramiento estimado para la paciente es de 5,2 L/h (80mL/h/kg), casi el doble del observado en el control de diciembre de 2005 pero compatible con el comportamiento cinético de la lamotrigina en el embarazo.

De hecho se ha descrito (Vajda F et al. J Clin Neuroscience 2005) que el aumento del aclaramiento de lamotrigina aumenta progresivamente en cada trimestre del embarazo siendo máximo hacia las semanas 19 y 30.

En el control de diciembre de 2005 presentaba una concentración sérica de lamotrigina de 2,76 mcg/mL. Con objeto de alcanzar una concentración similar teniendo en cuenta el aclaramiento actual se pueden valorar las siguientes pautas:

Lamictal® 150-0-150: 2,4 mcg/mL

Lamictal® 175-0-175: 2,8 mcg/mL

CASO CLÍNICO 1. LAMOTRIGINA EN EL EMBARAZO



- **NOVIEMBRE 2003:**

Persistencia de crisis.



Lamictal® 100 – 0 – 100 mg.

- **DICIEMBRE 2005:**

Buen control, sin crisis.

Cumple correctamente.

Monitorización: 2,76 mcg/mL.

Cl/F= 3 L/h.



Lamictal® 100 – 0 – 100 mg.

- **JULIO 2006:**

Embarazada de 3 meses.

Crisis en mayo y en julio.

Monitorización: 1,6 mcg/mL.

Cl/F= 5,2 L/h.



Lamictal® 100 – 0 – 100 mg.



Lamictal® 100 – 0 – 200 mg.

CASO CLÍNICO 1. LAMOTRIGINA EN EL EMBARAZO



JUNIO 2007

Tratamiento actual

Lamictal 100: 1-0-2

EVOLUCIÓN

No ha vuelto a tener ninguna crisis desde la que ocurrió el 18 de julio de 2006.

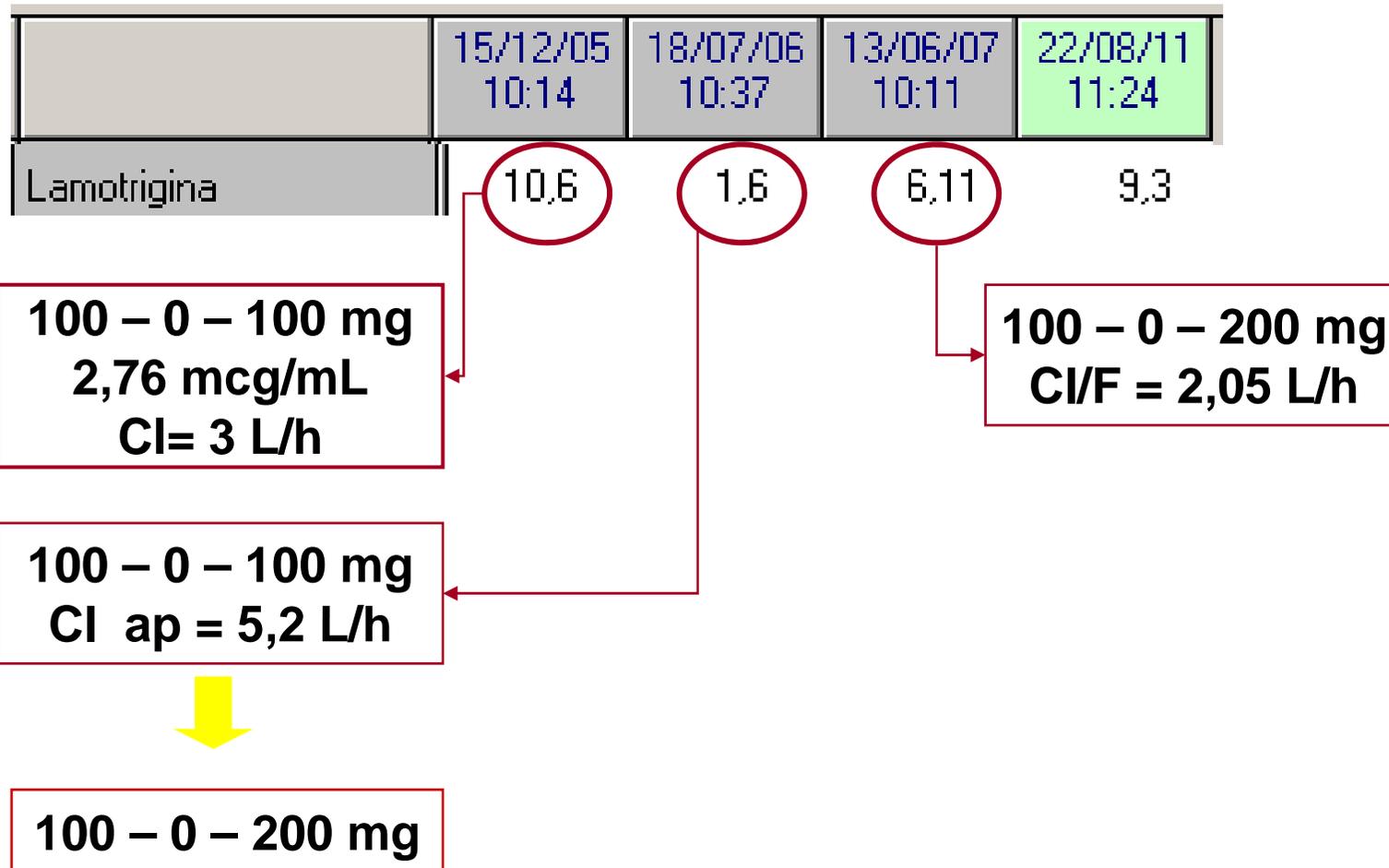
El resto del embarazo y el parto transcurrieron sin incidencias. Tiene una niña sana de 6 meses.

Duerme bien. Está de excedencia laboral.

LAMOTRIGINA (Monitorización): 6,11 µg/mL.

TRATAMIENTO INDICADO

Continuará tomando la misma medicación.



CASO CLÍNICO 1.

LAMOTRIGINA EN EL EMBARAZO



- **NOVIEMBRE 2003:**
Persistencia de crisis.  Lamictal® 100 – 0 – 100 mg.
- **DICIEMBRE 2005:**
Buen control, sin crisis. Cumple.
Monitorización: 2,76 mcg/mL.
CI/F= 3 L/h.  Lamictal® 100 – 0 – 100 mg.
- **JULIO 2006:**
Embarazada de 3 meses.
Crisis en mayo y en julio. 
Monitorización: 1,6 mcg/mL.
CI/F= 5,2 L/h. 
Lamictal® 100 – 0 – 100 mg.
Lamictal® 100 – 0 – 200 mg.
- **JUNIO 2007:**
Sin crisis. 6 meses tras parto
Monitorización: 6,11 mcg/mL.
CI/F = 2 L/h.  Lamictal® 100 – 0 – 200 mg.

- UDP - glucuronosil transferasa.
- Isoforma 1A.
- Placenta: órgano detoxificador.

Eur J Drug Metab Pharmacokinet (2011) 35:79–82
DOI 10.1007/s13318-010-0021-x

ORIGINAL PAPER

Expression of UDP-glucuronosyltransferase 1A4 in human placenta at term

Arne Reimers · Lene Ostby · Ina Stuen ·
Eirik Sundby

Pharmacokinetics and Therapeutic Drug Monitoring of Newer Antiepileptic Drugs During Pregnancy and the Puerperium

Torbjörn Tomson¹ and Dina Battino²

tion. Dose-normalised maternal lamotrigine plasma concentrations at delivery were significantly lower than at baseline, ≥ 2 months before or after pregnancy, and increased by 170% from delivery to 2–3 weeks postpartum.^[42] This observation probably underestimates the gestation-induced effects on lamotrigine disposition as the drug concentrations at delivery, often obtained after dose intake, were compared with trough plasma concentrations.

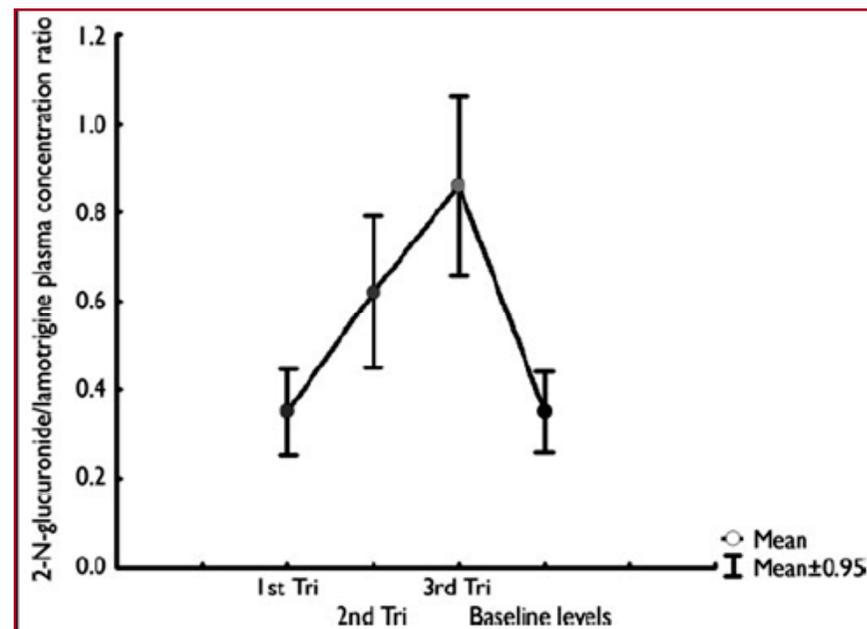
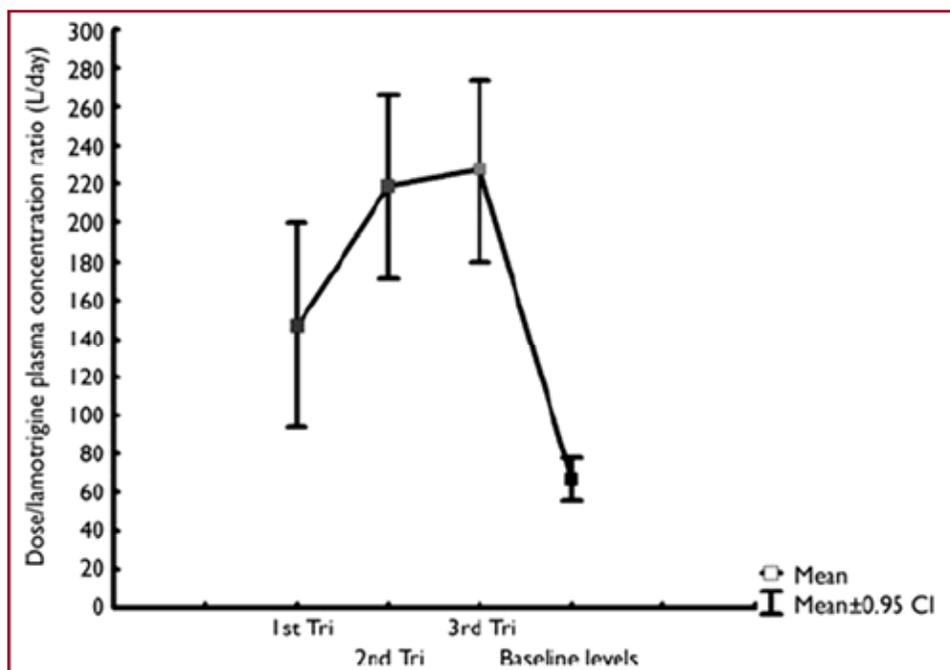
Changes in the apparent clearance of lamotrigine were studied retrospectively during 12 pregnancies of women treated with lamotrigine (two as monotherapy) for epilepsy.^[43] The apparent clearance (L/kg/day) mirrored serum concentrations but with adjustment for changes in the drug dosage and bodyweight. A significant increase in the apparent clearance of lamotrigine from the prepregnancy baseline was noted during the first trimester, with a trend towards a further increase as pregnancy progressed. The apparent clearance during the third

trimester was almost twice the prepregnancy clearance. A return to the prepregnancy clearance, and a marked increase in lamotrigine serum concentrations, were observed as early as 1–2 weeks after delivery. In a prospective study of 14 women on

postpartum values.^[47] The most likely explanation for the alterations in lamotrigine pharmacokinetics is thus induction of UGT1A4, the major metabolic pathway of lamotrigine.^[48]

Plasma concentrations of lamotrigine and its 2-N-glucuronide metabolite during pregnancy in women with epilepsy

*Inger Öhman, *Olof Beck, *Sigurd Vitols, and †Torbjörn Tomson





Universidad
de Navarra

Copyright © 2009 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics
DMD 37:1841–1847, 2009

26609/3506790
Printed in U.S.A.

Up-Regulation of UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 by 17 β -Estradiol: A Potential Mechanism of Increased Lamotrigine Elimination in Pregnancy

Huiqing Chen,¹ Kyunghee Yang, Suyoung Choi, James H. Fischer, and Hyunyoung Jeong

NUEVA GENERACIÓN DE ANTIEPILÉPTICOS



- Felbamato
- Gabapentina
- Lamotrigina
- **Levetiracetam**
- Oxcarbazepina
- Topiramato
- Vigabatrina
- Zonisamida
- Pregabalina
- Tiagabina



- INDICACIÓN.

En monoterapia, crisis parcial con o sin generalización secundaria.

Como terapia concomitante, crisis parcial con o sin generalización secundaria, crisis mioclónicas en epilepsia mioclónica juvenil y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en epilepsia generalizada idiopática.

- POSOLOGÍA.

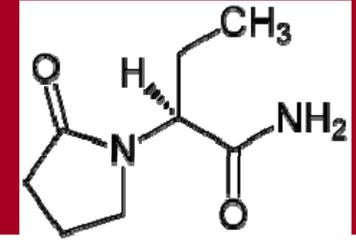
Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

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.

- RAM:

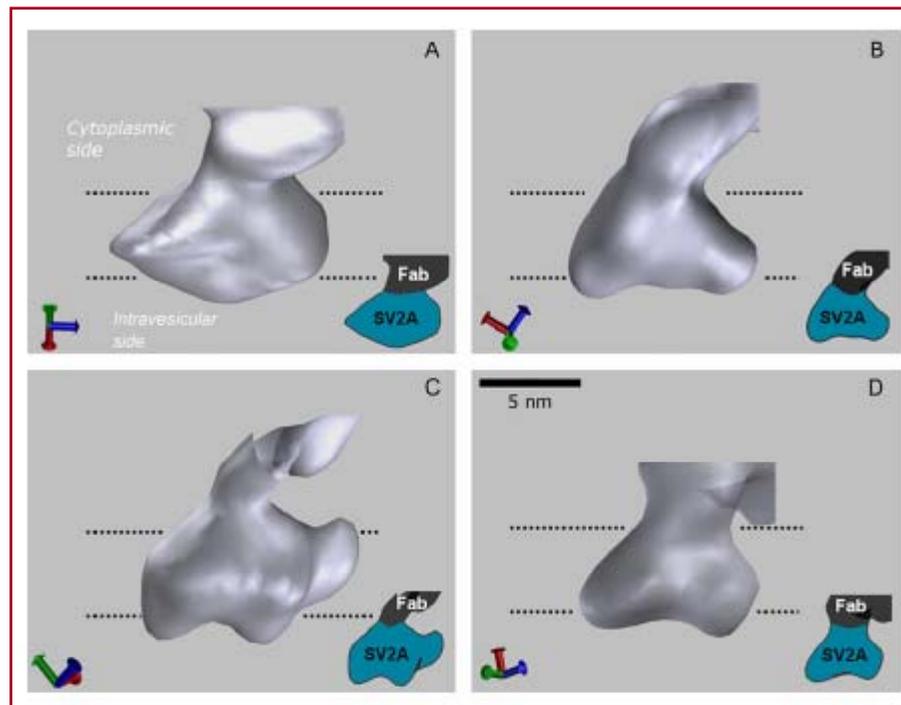
Frecuentes: trombocitopenia, alteraciones del peso, agitación, irritabilidad, somnolencia, cefalea, temblor, visión borrosa, trastornos gastrointestinales, prurito, mialgia, fatiga...

LEVETIRACETAM



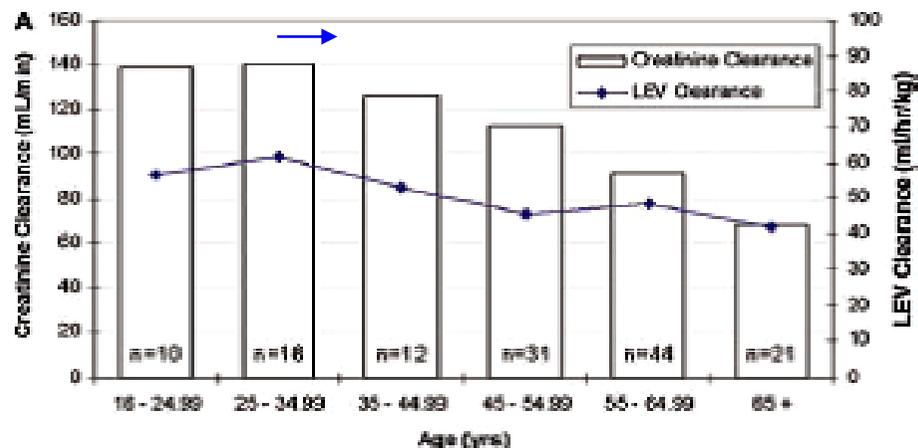
The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam

Berkley A. Lynch^{*†}, Nathalie Lambeng[‡], Karl Nocka[§], Patricia Kensel-Hammes[¶], Sandra M. Bajjalieh[¶], Alain Matagne[¶], and Bruno Fuks[‡]



LEVETIRACETAM

- Farmacocinética lineal con poca variabilidad intra/interindividual.
- Absorción: Rápida, completa, dosis-independiente.
- Distribución: UPP<10%.
- Metabolización:
No tiene metabolismo hepático por lo que es **improbable que interaccione** con otros fármacos y viceversa.
- Eliminación: **95% vía urinaria** **relación con función renal!**



CASO CLÍNICO 2.1

LEVETIRACETAM.



Universidad
de Navarra

PACIENTES CON COMPORTAMIENTO NORMAL



**Paciente de 64 años, que presenta glioma
multiforme frontal derecho.**

En tratamiento con Keppra® 250 – 0 – 250 mg.

Comedicación: urbal®, pantoprazol, lormetazepam.

Monoterapia en 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.

CASO CLÍNICO 2.1

LEVETIRACETAM.



Universidad
de Navarra

PK.gen

	05/10/10 09:40	11/10/10 10:13	02/11/10 10:03	18/11/10 10:33	25/11/10 12:28
Hemograma					
Hematíes	3,18	3,17	3,24	3,67	3,32
Hemoglobina	11,0	10,9	10,6	12,2	10,5
Hematocrito	33,6	33,2	33,8	36,5	34,0
Leucocitos	6,4	6,6	4,7	2,4	6,27
Neutrófilos	30,4	57,4	56,6	63,1	87,6
Neutrófilos (10E9/L)	1,93	3,79	2,67	1,53	5,49
Linfocitos (%)	47,3	32,7	21,0	18,3	5,9
Plaquetas	281	283	274	142	142
Función Renal					
Urea					
Urea (o)					
Creatinina	0,6		0,6	0,7	
Levetiracetam			4,8		

Keppra® compr
250 – 0 – 250 mg
Cl/F = 4,34 L/h.

LEVETIRACETAM.

PK.gen

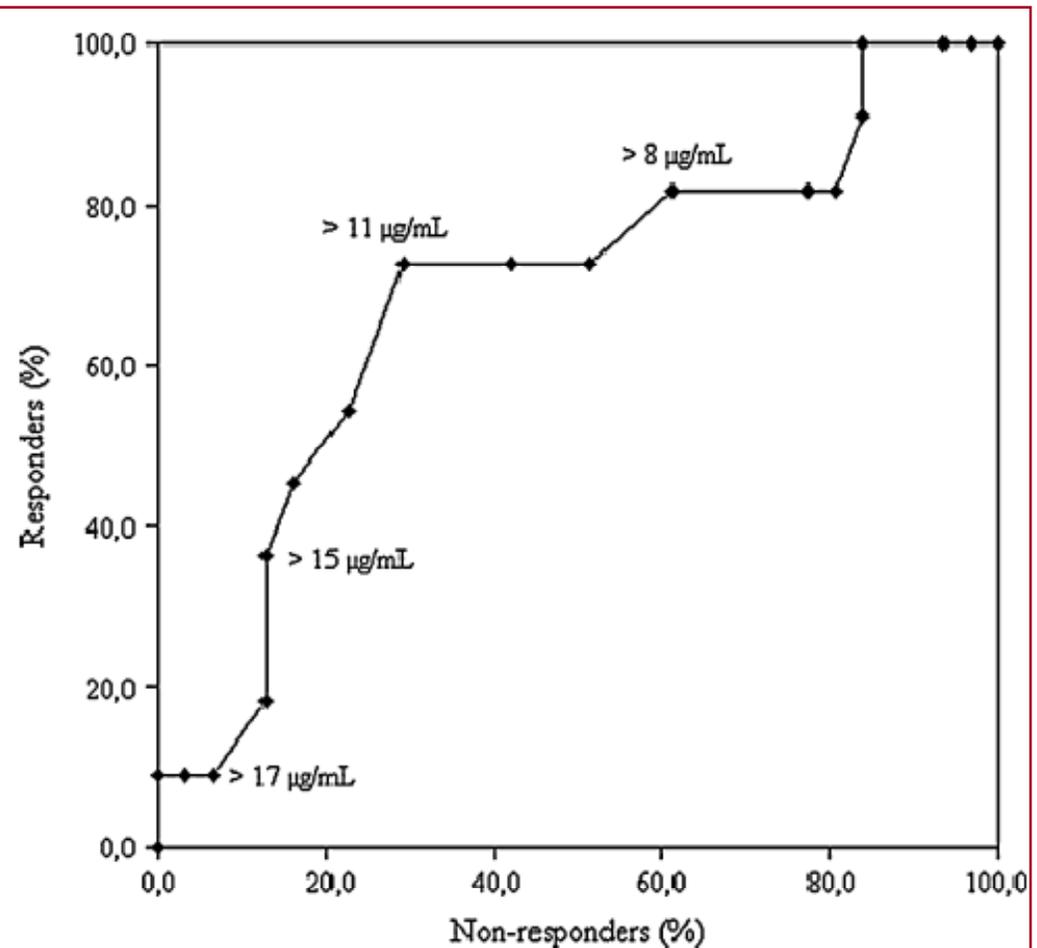


Universidad
de Navarra

Frédérique Lancelin, PharmD, Emilie Frachon, PharmS,† Linda Kraoul, PharmD,*
Isabelle Garciau, RS,* Sophie Brovedani, PharmD,* Khalid Tabaouti, MD,* Elisabeth Landré, MD,‡
Francine Chassoux, MD,‡ Pascal Paubel, PharmD,† and Marie-Liesse Piketty, PharmD**

Therapeutic Drug Monitoring of Levetiracetam by High-Performance Liquid Chromatography With Photodiode Array Ultraviolet Detection: Preliminary Observations on Correlation Between Plasma Concentration and Clinical Response in Patients With Refractory Epilepsy

(Ther Drug Monit 2007;29:576–583)



CASO CLÍNICO 2.1

LEVETIRACETAM.



Universidad
de Navarra

INFORME DEL ÁREA DE FARMACOCINÉTICA

PK.gen

Levetiracetam ^o			
Solicita: ^o	Oncología Médica ^o		02/11/10 ^o
Realiza: ^o	Farmacia ^o	Dra. M.A. Aldaz ^o	02/11/10 ^o

Asumiendo que la paciente no ha recibido la dosis matinal, y que la posología es Keppra® comprimidos 250 mg en el desayuno y en la cena, se calcula un aclaramiento total aparente de 65,8 mL/h/kg, lo que indica una **eliminación normal** teniendo en cuenta que la paciente lo recibe **en monoterapia y una función renal normal**. ¶

¶
Para tratarse de una concentración basal, es muy baja, en concreto menos de la mitad de la concentración mínima relacionada con eficacia (11-12 mcg/mL). Esta mínima concentración eficaz ha sido validada en distintos estudios. Por tanto, la ausencia de actividad convulsiva en la paciente no debe relacionarse con eficacia del tratamiento prescrito y el mismo debe considerarse más bien como efecto placebo. ¶

La recomendación es o bien suspender Keppra® mientras no se requiera o bien con fines profilácticos elevar la dosis al menos a 500 mg en desayuno y cena. ¶

LEVETIRACETAM

INFORMACIÓN CONTENIDA EN FICHA TÉCNICA



4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos antiepilépticos

Los datos de los estudios clínicos, realizados en adultos antes de la comercialización, indican que Keppra no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de Keppra.

Los estudios *in vitro* han mostrado que levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las isoformas principales del citocromo P₄₅₀ hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), la glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y la actividad de la epóxido hidroxilasa. Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación *in vitro* del ácido valproico.

En cultivos de hepatocitos humanos, levetiracetam tuvo poco o ningún efecto sobre el CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam provocó una leve inducción del CYP2B6 y del CYP3A4. Los datos de interacciones *in vitro* e *in vivo* con anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera que exista una inducción enzimática significativa *in vivo*. Por consiguiente, es muy poco probable que Keppra interaccione con otras sustancias, o viceversa.

CASO CLÍNICO 2.2

LEVETIRACETAM.



Universidad
de Navarra

PACIENTE 2.2



Mujer

Fecha de nacimiento 31/8/1963

Diagnóstico: Epilepsia generalizada que cursa con crisis tónico-clónicas

Peso = 61,5 kg

Talla = 167 cm

Creatinina sérica = 0,9 mg/dL

En tratamiento con Keppra® 500-0-500 mg, en monoterapia

Libre de crisis desde Marzo de 2003

Concentración sérica 11,7 mcg/mL : 17/12/2007

CL= 3,56 L/h = 57,9 mL/h/kg

CASO CLÍNICO 2.2

LEVETIRACETAM.



Universidad
de Navarra

PK.gen

Febrero 2008: alto stress emocional por fallecimiento familiar próximo, insomnio, posible omisión de alguna dosis??,



Crisis generalizada tónico-clónica 21/2/2008

En su ciudad, añaden Luminal® 0-0-100 mg

23/3/2008, acude CUN. Tras adición de Luminal® ha presentado 3 crisis, la última dos días antes.

CASO CLÍNICO 2.2 LEVETIRACETAM.



Universidad
de Navarra

PK.gen

Concentración sérica 8,1 mcg/mL : 23/03/2008

CL= 5,16 L/h = 80,6 mL/h/kg

- Ganancia de 2,5 kg y aumento somnolencia
- Incremento en el aclaramiento de un 45%
- Levetiracetam está sujeto a modificaciones significativas en su aclaramiento de acuerdo a la co-medicación, edad y función renal.

Actuación : Retirada paulatina de Luminal®
 Elevación gradual de Keppra® hasta 1000-0-1000 mg

CASO CLÍNICO 2.1. LEVETIRACETAM.



INFLUENCIA DE LA COMEDICACIÓN y EDAD

Epilepsia, 48(7):1351–1359, 2007
Blackwell Publishing, Inc.
© 2007 International League Against Epilepsy

Effect of Age and Comedication on Levetiracetam Pharmacokinetics and Tolerability

Lawrence J. Hirsch, Hiba Arif, Richard Buchsbaum, David Weintraub, Jeansun Lee, Jennifer T. Chang, Stanley R. Resor Jr, and Carl W. Bazil

TABLE 2. Mean LEV clearance rates (CL) in younger versus older adults

Patient subgroups	CL ± SD (ml/h/kg)			p-value ^b
	All Ages (n)	Younger (n)	Older (n)	
Overall	74.4 ± 39.8 (393)	78.2 ± 47.5 (61)	46.5 ± 29.1 (99)	≤0.0001
Monotherapy	58.9 ± 31.4 (33)	83.3 ± 35.2 (5)	33.8 ± 20.4 (12)	<0.05
Not taking EIAED ^a	68.8 ± 33.8 (258)	72.7 ± 35.0 (43)	44.3 ± 28.5 (72)	≤0.0001
Taking EIAED	85.2 ± 43.0 (135)	91.5 ± 53.1 (18)	52.2 ± 29.4 (27)	≤0.0001

^aNot necessarily monotherapy.

^bComparing CL in younger versus older adults.

CASO CLÍNICO 2.2. LEVETIRACETAM.

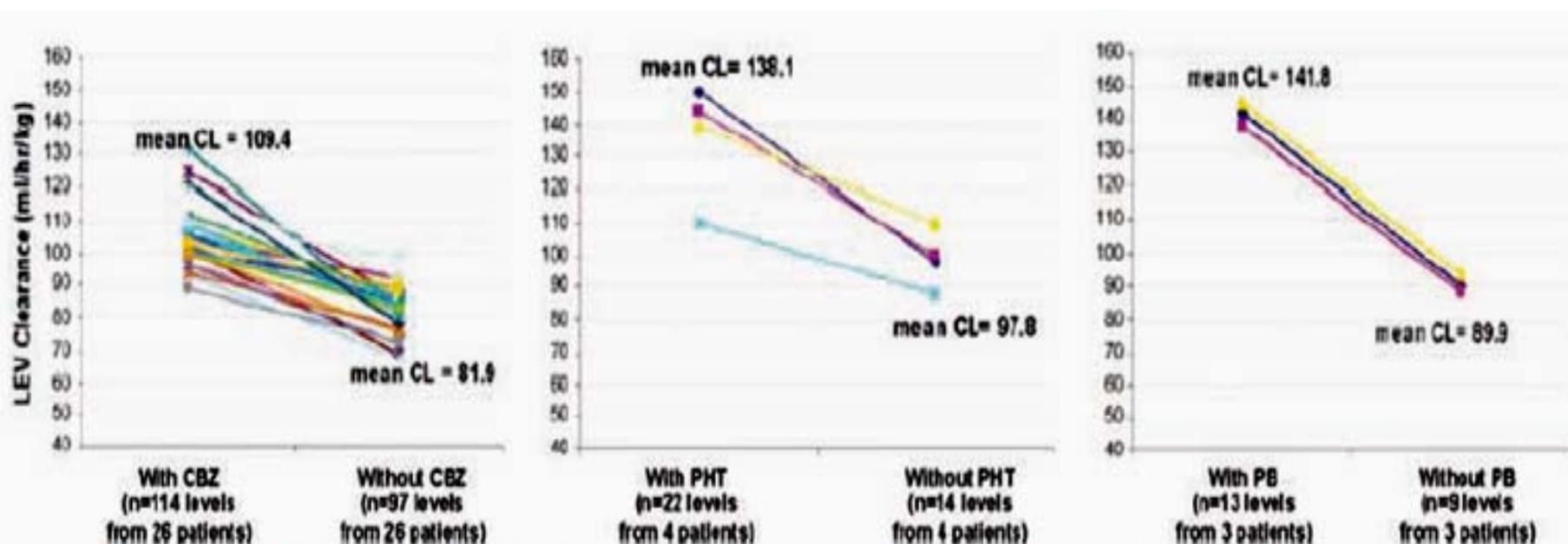


FIG. 1. Changes in LEV clearance (LEV CL) in individual patients while on and off specific EIAEDs. Number of patients on each EIAED: CBZ (n = 26), PHT (n = 4), PB (n = 3). Each patient is represented by one line that joins two data points: the average LEVCL value of that patient while ON versus while OFF the EIAED.

CASO CLÍNICO 2.2. LEVETIRACETAM.



INFLUENCIA DE LA COMEDICACIÓN

[Nervenarzt](#), 2010 Apr;81(4):391-5.

[Which factors have an impact on levetiracetam serum concentrations? An analysis in 163 patients with epilepsy].

[Article in German]

[Bauer J](#), [Pfeiffer C](#), [Burr W](#).

Klinik für Epileptologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn. Juergen.Bauer@ukb.uni-bonn.de

Abstract

We evaluated factors possibly influencing serum concentrations of levetiracetam (LEV-SC). The study included 163 patients with epilepsy (91 men, 72 women; mean age 39.6 years). The duration of treatment on first analysis was 226 days; the mean daily dose amounted to 2,434 mg. In each patient between one and seven measurements were carried out (mean 2.2). LEV-SC significantly depended on daily dosage and the interval between the time the medication was taken and the time of blood extraction. A marked drop in LEV-SC was observed 4-5 h following ingestion. Carbamazepine, oxcarbazepine and clobazam reduced LEV-SC, whereas valproate elevated LEV-SC significantly. When assessing evaluation of compliance these factors have to be taken into consideration when comparing intraindividual LEV-SC.

CASO CLÍNICO 2.2. LEVETIRACETAM.



INFLUENCIA DE LA COMEDICACIÓN

Ther Drug Monit. 2004 Aug;26(4):375-9.

Levetiracetam therapeutic monitoring in patients with epilepsy: effect of concomitant antiepileptic drugs.

Contin M, Albani F, Riva R, Baruzzi A.

Laboratory of Neuropharmacology, Neurology Clinic, Department of Neurological Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy.
contin@neuro.unibo.it

Abstract

The authors assessed the effect of concomitant antiepileptic therapy on steady-state plasma concentrations of the new anti-epileptic drug (AED) levetiracetam in a cohort of 100 adult patients with epilepsy. On the basis of concomitant AEDs, patients were divided into two groups, otherwise comparable for age, gender, weight-adjusted daily dose of levetiracetam, and dosing frequency: group A (n = 65), receiving levetiracetam plus AED inducers of cytochrome P450 (CYP) metabolism, such as carbamazepine, phenobarbital, and phenytoin; group B (n = 35), receiving levetiracetam plus AEDs without inducing properties of CYP metabolism, namely valproic acid and lamotrigine. Plasma levetiracetam concentrations were measured by HPLC with spectrophotometric detection. Median morning trough levetiracetam plasma concentrations were significantly lower in patients of group A than in patients of group B (10.4 microg/mL versus 14.7 microg/mL, $P < 0.001$). Median weight-normalized levetiracetam apparent oral clearance (CL/F) was 1.3-fold in patients receiving AED inducers compared with patients on AED noninducers (1.93 versus 1.45 mL x min⁻¹ x kg, $P < 0.001$). No gender-related difference was observed in CL/F values. Levetiracetam plasma concentrations were linearly related to daily drug doses, regardless of concomitant AED therapy, over a dose range from 500 to 5000 mg/d, although at a given daily dose an appreciable interpatient variability was observed in matched plasma drug concentrations. Concomitant AED inducers can contribute to variability in levetiracetam disposition in patients with epilepsy. The observed differences were moderate and possibly of minor clinical significance.