

Levetiracetam

Synoniemen

Keppra

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Laatst bijgewerkt:

donderdag 16 oktober 2014 21:48:00

Geldt voor: doelgroepen: volwassenen en kinderen vanaf 1 maand.

Indicatiegebied: Epilepsie

Monstermateriaal: Bepaling in serum of plasma **[1]**

Afnametijdstip: Dalspiegel

Bewaarcondities: Koelkast 2-8°C. Bewaring enkele uren buiten de koelkast heeft verwaarloosbare invloed op stabiliteit.

Inzending: Klinisch Farmaceutisch Laboratorium / Klinisch Chemisch Laboratorium

Interpretatie: therapeutische concentraties In het algemeen wordt een range van 5 – 25 mg/l aangehouden **[2]**

Onbekend. In case report 400mg/l gemeld; comateus, echter herstel zonder restverschijnselen. **[3], [4]**

toxische concentraties:

Inleiding

Levetiracetam is geregistreerd voor:

Partiële epilepsie met of zonder gegeneraliseerde aanvallen, als monotherapie na stellen van diagnose (vanaf 16 jaar), als adjuvans vanaf 1 maand.

Als adjuvans bij gegeneraliseerde epilepsie met tonisch-klonische aanvallen, vanaf 12 jaar; als adjuvans bij juveniele myoklone epilepsie, vanaf 12 jaar en als behandeling patiënten vanaf 12 jaar met idiopathisch gegeneraliseerde epilepsie [5]

Het is niet geregistreerd voor, maar wordt ook toegepast bij de behandeling van het Syndroom van Lennox-Gastaut en epileptische aanvallen uitgelokt door visuele prikkels (PSE: fotosensitieve epilepsie), als middel van tweede keus [6]

Daarnaast wordt het ook off-label o.a. gebruikt voor de behandeling van neonatale insulten [7,8], refractaire status epilepticus, bipolaire stoornissen, profylaxe bij hersentumoren.

De andere formuleringen (iv en orale drank) zijn geregistreerd voor dezelfde indicaties indien orale inname/slikken een probleem geeft.

Doseringsrichtlijnen

Omschakeling tussen oraal en i.v. kan zonder titreren plaatsvinden.[9, 10]

Bij volwassenen is er sprake van een complete absorptie na orale inname en lineaire farmacokinetiek [11]

Nierfunctiestoornissen:

Daar de klaring van levetiracetam is gerelateerd aan de nierfunctie dient bij een nierfunctiestoornis de dosis te worden aangepast (zie tabel).

Tabel: Bij ouderen met een verminderde nierfunctie wordt aanbevolen de dosis aan te passen volgens onderstaande schema:

Groep	Creatinine-klaring 9ml/min/1.73m ²	Dosering en frequentie
Normaal	>80	500 tot 1500 mg 2dd
Mild	50-79	500 tot 1000 mg 2dd
Matig	30-49	250 tot 750 mg 2dd
Ernstig	<30	250 tot 500 mg 2dd
Patiënten met een nierziekte in het eindstadium die dialyse ondergaan (a)	-	500 tot 1000 mg 1dd (b)

Oplaaddosis van 750 mg

Aansluitend op de dialyse wordt een aanvullende dosis van 250 tot 500 mg aanbevolen

Referentiewaarden

-

Spiegelafname

De eerste bepaling van de serumconcentratie is zinvol na 4 halfwaardetijden van de therapie. Dit komt overeen met ongeveer 2 dagen bij een normaal 2dd regime. Spiegels worden afgenomen als dalspiegels.

Interpretatie resultaten

Serumspiegel is lineair aan de dosering [13]. Als referentie wordt 5-25 mg/l aangehouden. Indien klinisch effect en bijwerkingen profiel hogere spiegels toelaten zijn doseringsverlagingen niet direct noodzakelijk bij spiegels >25 mg/l. (spiegels gemeten bij doseringen tot 1500mg zijn 10-37 mg/l) De kans op bijwerkingen lijkt wel toe te nemen bij hogere spiegels, derhalve is de trend lager te doseren dan begin jaren 2000.

Toxiciteit

Er is een toename van bijwerkingen geconstateerd bij concentraties > 45 mg/l.

Hogere spiegels uiten zich voornamelijk in persoonlijkheidsveranderingen en agitatie. Daarnaast zijn ademhalingsdepressie en coma gemeld.[6]

Er is geen specifiek antidotum voor levetiracetam. De behandeling van een overdosering is symptomatisch. Bij kinderen zijn bij overdoseringen geen beduidende bijzonderheden waargenomen [3]

Achtergrondinformatie

Levetiracetam is een antiepilepticum met een afwijkend werkingsmechanisme van de "klassieke" AEDs. Het voornaamste aangrijpingspunt lijkt de SV2A-receptor te zijn, die metname terug te vinden is op synaptische blaasjes (synaptic vesicles) die zich presynaptisch in de uiteinden van axonen bevinden. (hierin zit neurotransmitter (GABA) en dat komt na fusie met het membraam vrij in de synapsspleet.). Tevens lijkt levetiracetam activatie van de GABA-receptor te potentieren door allosterische hindering tegen te gaan. Levetiracetam lijkt zelf geen intrinsieke GABA activiteit te hebben. Levetiracetam is relatief minder toxisch in hogere concentraties dan vele andere anti-epileptica met aangrijpingspunten direct op het Na/K en/of GABA systeem. De afwijkende aangrijpingspunten en mechanismen kunnen hier de oorzaak van zijn. Een eenduidig effectiviteit-toxiciteit-serumconcentratieprofiel lijkt er niet te zijn. De rol van TDM is derhalve ook geringer dan bij de klassiekere middelen.

Levetiracetam wordt snel en volledig uit het maag-darmstelsel geabsorbeerd (Tmax, 1 uur). Steady-state serumconcentraties nemen lineair toe met de dosis [1;2]. Na intraveneuze toediening verdeelt het zich via een twee compartimenten model. De verdelingsfase is echter zeer kort (<1 uur), waarna de rest van de kinetiek vergelijkbaar is met oraal [12]. Het geneesmiddel wordt voor minder dan 10% gebonden aan serum-eiwitten en het Vd is 0,5-0,7 L/kg.

Eliminatie vindt voornamelijk plaats met de urine (ongeveer 95%), waarvan ca. tweederde onveranderd. Het andere deel wordt, niet hepatisch, gehydrolyseerd tot een niet actieve metaboliet. [2z]

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt bij ouderen 10-11 uur vanwege een verminderde nierfunctie [1], bij volwassenen en adolescenten ongeveer 7 uur, bij kinderen 4-12 jaar ongeveer 5 uur en bij kinderen 1-3 jaar ongeveer 5.3 uur.

Bij dialysepatiënten bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd tussen de dialyses ongeveer 25 uur en tijdens de dialyse ongeveer 3 uur [6]. Levetiracetam wordt tijdens dialyse beter geklaard dan normaal. Een gift van 250-500mg na dialyse is dan een goede optie.

Zwangerschap:

(Serum spiegels zijn in derde trimester ca. 40% van baseline. Men denkt dat dit komt door verhoogde klaring) Ongeveer 50% dosisverhoging tijdens het derde trimester van de zwangerschap. Na baren dosisvermindering nodig. Zwangerschapsindeling categorie C. Dierstudies leek LEV wel enigszins teratogeen. Echter in case series bij mensen geen aanwijzingen voor gevonden. Risico's lijken beperkter dan bij verscheidene ander AEDs Levetiracetam wordt uitgescheiden in de moedermelk (ca. 13% van serum concentratie moeder). Borstvoeding wordt ontraden.[13]

Interacties

Levetiracetam wordt niet gemetaboliseerd via CYP450 en lijkt geen substraat voor multi-drug transporters zoals PgP. Ook heeft levetiracetam zelf geen enzyminducerende of inhiberende eigenschappen. Derhalve is het risico op geneesmiddelinteracties relatief klein. Er zijn geen interacties waargenomen tussen levetiracetam en andere antiepileptica.

Pharmacodynamische interacties zijn waargenomen met carbamazepine en topiramaat. Omdat levetiracetam voornamelijk onveranderd wordt uitgescheiden via de urine, zijn doseringsaanpassingen nodig voor patiënten met matige tot slechte nierfuncties.[14]

PK parameters

	F (%)	Cl [l/uur/kg]	Vd (l/kg)	t _{1/2β} (uur)	% eiwit	Tmax (uur)	Ref.
kinderen (4-12 jr.)	100		0,5-0,7	5-7	< 10	0,5 –1	[15], [16], [17]
volwassenen	100	4.16	1,07	6-8	<10	1-4	[15], [16]
Ouderen				10-11			[7]

Populatiemodellen

-

Literatuur

1. Patsalos NP, Ghattaura S, Ratnaraj N, Sander JW. In Situ Metabolism of Levetiracetam in Blood of Patients with Epilepsy. *Epilepsia* (2006) 47(11): 1818-1821
2. Perucca E, Gidal BE, Baltés E. Effects of antiepileptic comedication on levetiracetam pharmacokinetics: a pooled analysis of data from randomized adjunctive therapy trials. *Epilepsy Research* (2003); 53: 47-56.
3. Awaad Y. Accidental overdose of levetiracetam in two children caused no side effects. *Epilepsy & Behavior* (2007); 11: 247
4. Baruetto F, Williams K, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. A case of Levetiracetam (Keppra) poisoning with clinical and toxicokinetic data. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002; 40(70): 881-4.
5. EMEA-SmPC Keppra 250 mg filmomhulde tabletten, UCB Pharma.
6. Informatorium Medicamentorum 2008, pagina 229
7. Silverstein FS, Ferriero DM. Off-Label Use of Antiepileptic Drugs for the Treatment of Neonatal Seizures. *Pediatr Neurol* 2008; 39: 77-79.
8. Toublanc N, Sargentini-Maier ML, Lacroix B, Jacqmin P, Stockis A. Retrospective Population Pharmacokinetic Analysis of Levetiracetam in Children and Adolescents with Epilepsy. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47 (5): 333-341.
9. Goraya JS, Khurana DS, Valencia I, Melvin JJ, Cruz M, Legido A, Kothare SV. Intravenous Levetiracetam in Children With Epilepsy. *Pediatr Neurol* (2008); 38: 177-180.
10. Epstein CM, Girard-Siqueira L, Ehrenberg JA. Prolonged neurophysiologic effects of levetiracetam after oral administration in humans. *Epilepsia* (2008) 49(7): 1169-73
11. Pellock JM, Glauser TA, Bebin ME, Fountain NB, Ritter FJ, Coupez RM, Shields WD. Pharmacokinetic Study of Levetiracetam in Children. *Epilepsia* 42 (12): 1574-79. 2001
12. Uges JW, van Huizen MD, Engelsman J, Wilms EB, Touw DJ, Peeters E, Vecht CJ. Safety and pharmacokinetics of intravenous levetiracetam infusion as add-on in status epilepticus. - *Epilepsia* (2009) 50(3): 415-421
13. Farmacotherapeutisch kompas 2009, pagina 147
14. Patsalos PN. The pharmacokinetic characteristics of levetiracetam. *Clin Pharmacol* 2003; 25(2): 123
15. Benedetti MS, Whomsley R, Nicolas JM, Young C, Baltés E. Pharmacokinetics and metabolism of 14C-levetiracetam, a new antiepileptic agent in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* (2003) 59: 621-30.
16. Farmacotherapeutisch kompas 2009, pagina 147
17. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures. *Neurology* 2000 ; 55 : 236-242.
18. www.kinderformularium.nl (<http://www.kinderformularium.nl>)

Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: E.L. Sanders, ziekenhuisapotheker in opleiding; J.W.F Uges, ziekenhuisapotheker en A.J. Wilhelm, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog. Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, december 2009.

Bijlage

Tabel 1: Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met een gewicht van 50 kg of meer- aanbevolen insluipschema bij epilepsie [5]

Behandelregime	Weken 1 + 2	Weken 3 + 4	Gebruikelijke onderhoudsdosering

Monotherapie:	250 mg 2dd	500 mg 2dd (= therapeutische dosis)	Afhankelijk van de klinische respons kan de dosis iedere twee weken verhoogd worden met tweemaal daags 250 mg. De maximale dosering bedraagt 1500 mg 2dd
Add-on therapie	500 mg 2dd		Afhankelijk van de klinische respons kan de dosis iedere twee weken verhoogd worden met tweemaal daags 250 mg. De maximale dosering bedraagt 1500 mg 2dd. De dosis kan iedere twee tot vier weken worden verhoogd of verlaagd met tweemaal daags 500 mg.
Off label			
Bipolaire stoornis	500mg 2dd		Indien getolereerd iedere 3 dagen verhogen met 500 mg 2dd tot target dosis van 3000mg/dag. Max 4000mg/dag
Refractaire SE			Afhankelijk van ernst, conditie en co-medicatie kan worden gestart met iv-doseringen tot 2500 mg. Starten met een dosis van 500 mg lijkt rationeel.

Tabel 3: Kinderen van 4 tot 11 jaar oud en adolescenten met een gewicht van minder dan 50 kg – aanbevolen epilepsie (totale dagelijkse dosering in mg/kg lichaamsgewicht per dag) [18]

Behandelregime	Weken 1 + 2	Weken 3 + 4	Gebruikelijke onderhoudsdosering
Monotherapie bij typische epilepsie:	10 mg /kg 2dd		Afhankelijk van de klinische response en de verdraagzaamheid kan de dosis verhoogd worden tot max.2dd 30 mg/kg. Veranderingen in de dosering dienen iedere twee weken stapsgewijze verhogingen of verlagingen van 2dd 10 mg/kg niet te overschrijden. De laagste effectieve dosis dient te worden gebruikt. De dosering bij kinderen met een gewicht van 50 kg of meer is gelijk aan die bij volwassenen.

Tabel 4: Neonaten [18]

Behandelregime	Weken 1 + 2	Weken 3 + 4	Gebruikelijke onderhoudsdosering
Monotherapie bij typische epilepsie:	10 mg /kg 2dd		

Afbouwen/uitsluipen:

Er is geen onderbouwing op wat voor wijze de therapie met levetiracetam het best gestaakt kan worden.

De fabrikant adviseert om de dosering langzaam af te bouwen in stappen van 500mg 2dd iedere 2-4 weken en bij kinderen met stappen van max. 10 mg/kg lich.gewicht 2x per dag elke 2 weken.

Revisie