

USO PROLONGADO DE LEVETIRACETAM POR VÍA SUBCUTÁNEA EN CUIDADOS PALIATIVOS: UNA REVISIÓN NARRATIVA

Rojas Álvarez Kelvin José ¹ 

1. Médico cirujano. Unidad de Cuidados Paliativos, Hospital Dr. Franco Ravera Zunino,
Rancagua, Región de O'Higgins, Chile.

EMAIL: kelvinjose Rojas@gmail.com

CORRESPONDENCIA: Kelvin José Rojas Álvarez. Dirección postal: Unidad de Cuidados
Paliativos, Hospital Dr. Franco Ravera Zunino, Rancagua, Región de O'Higgins, Chile..

RESUMEN

Las crisis epilépticas son frecuentes en cuidados paliativos, en especial en pacientes con tumores cerebrales primarios o metastásicos, y su control resulta determinante para la calidad de vida en las fases avanzadas de la enfermedad. El levetiracetam es un fármaco antiepiléptico de amplio espectro con perfil favorable en esta población por su escasa interacción con otros medicamentos, su eliminación predominantemente renal y su buena tolerancia. Cuando se pierde la vía oral, la administración subcutánea, en bolos intermitentes o en infusión continua mediante dispositivos portátiles, constituye una alternativa práctica para mantener el control sintomático y la comodidad del paciente, aunque se trata de un uso al margen de la ficha técnica. Esta revisión narrativa sintetiza la evidencia publicada en los

628

últimos años sobre la administración subcutánea de levetiracetam en adultos en cuidados paliativos, con énfasis en el uso prolongado. Se revisan la eficacia, las pautas de dosificación, la tolerabilidad local, la conversión desde la vía oral, la farmacocinética y la estabilidad y compatibilidad de las mezclas. Las dosis diarias notificadas oscilan entre 250 y 5000 mg, con buen control de las crisis y reacciones locales ocasionales atribuibles a la elevada osmolaridad de la solución. La mayoría de los datos proceden de casos clínicos y auditorías retrospectivas centradas en el final de vida; no obstante, existe experiencia que documenta su empleo durante periodos prolongados, de hasta varios meses. Se requieren estudios prospectivos de farmacocinética, estabilidad y compatibilidad que respalden recomendaciones de práctica clínica para el uso prolongado por esta vía.

PALABRAS CLAVE: levetiracetam; vía subcutánea; cuidados paliativos; crisis epilépticas; infusión continua; uso prolongado; final de vida; antiepilépticos; farmacocinética; tolerabilidad.

PROLONGED USE OF SUBCUTANEOUS LEVETIRACETAM IN PALLIATIVE CARE: A NARRATIVE REVIEW

RESUMEN

Seizures are common in palliative care, particularly in patients with primary or metastatic brain tumours, and their control is decisive for quality of life in the advanced phases of illness. Levetiracetam is a broad spectrum antiepileptic drug with a favourable profile in this population owing to its low potential for drug interactions, its predominantly renal elimination and its good tolerability. When the oral route is lost, subcutaneous administration, either as intermittent boluses or as continuous infusion through portable devices, offers a practical alternative to maintain symptom control and patient comfort, although it represents use beyond the marketing authorisation. This narrative review summarises the evidence published in recent years on subcutaneous levetiracetam administration in adults receiving palliative care, with emphasis on prolonged use. Efficacy, dosing regimens, local tolerability, oral to subcutaneous conversion, pharmacokinetics, and the stability and compatibility of admixtures are reviewed. Reported daily doses range from 250 to 5000 mg, with good seizure control and occasional local reactions attributable to the high osmolarity of the solution. Most of the available data come from case reports and retrospective audits focused on the end of life; nonetheless, there is experience documenting its use over prolonged periods of up to several months. Prospective pharmacokinetic, stability and compatibility studies are needed to support clinical practice recommendations for the prolonged use of this route.

KEYWORDS: levetiracetam; subcutaneous route; palliative care; seizures; continuous infusion; prolonged use; end of life; antiepileptics; pharmacokinetics; tolerability.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud define los cuidados paliativos como un abordaje que mejora la calidad de vida de los pacientes y de sus familias que afrontan los problemas asociados a una enfermedad que amenaza la vida, y reconoce su integración como un derecho en la atención sanitaria (9). El paradigma de los cuidados paliativos ha evolucionado desde la atención exclusiva de la fase final hasta el trabajo conjunto con la atención primaria y otras especialidades en el manejo de una sintomatología compleja, incluso durante intentos de tratamiento curativo (9).

Las crisis epilépticas constituyen un síntoma frecuente y angustiante en esta población. Pueden aparecer en distintos contextos, como una epilepsia preexistente o la presencia de tumores cerebrales primarios y secundarios, y alcanzan una prevalencia de hasta el 56 por ciento de los casos en la situación de final de vida en pacientes con tumores cerebrales (7,9). El control adecuado de las crisis reduce el riesgo de traumatismos, la carga asistencial y el sufrimiento del paciente y de su entorno, por lo que se considera un objetivo prioritario de la atención (9).

El levetiracetam es un fármaco antiepiléptico indicado en la prevención y el

tratamiento de las crisis focales, generalizadas tonicoclónicas y mioclónicas (11). A diferencia de otros antiepilépticos, no se une a los receptores GABA, NMDA ni a los de las benzodiazepinas; se postula que interactúa con la proteína 2A de la vesícula sináptica, lo que altera la liberación de neurotransmisores, y que reduce la liberación de calcio intraneuronal e inhibe de forma parcial los canales de calcio de tipo N (12).

En el ámbito paliativo, la vía oral puede dejar de ser viable por náuseas y vómitos incoercibles, alteraciones de la absorción gastrointestinal, dificultades para la deglución o disminución del nivel de conciencia. En esos contextos se requieren vías alternativas para asegurar el manejo de los síntomas y la comodidad del paciente. La infusión subcutánea continua mediante

dispositivos portátiles, como los infusores tipo jeringa, permite la movilidad del paciente y evita la dependencia de un acceso intravenoso (1). El presente trabajo revisa de forma narrativa la evidencia reciente sobre la administración subcutánea de levetiracetam en adultos en cuidados paliativos, con especial atención al uso mantenido en el tiempo, e identifica las lagunas de conocimiento que conviene abordar.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos Embase, Medline, CINAHL y Cochrane, así como en Google Scholar para la literatura gris, combinando los términos levetiracetam, subcutáneo y paliativo, junto con estabilidad y compatibilidad (1). Se priorizaron las publicaciones de los últimos

cinco años referidas a la población adulta.

Se incluyeron casos clínicos, series, auditorías retrospectivas, estudios prospectivos, revisiones y guías de práctica clínica. Dos revisores cribaron títulos y resúmenes y extrajeron la información pertinente de los artículos seleccionados.

Propiedades farmacológicas del levetiracetam

El levetiracetam presenta características que lo hacen atractivo en cuidados paliativos. Se elimina principalmente por excreción renal, si bien alrededor de un tercio del fármaco se metaboliza por hidrólisis no hepática (8 según fuente primaria). La presentación oral muestra una absorción rápida y casi completa, con una biodisponibilidad superior al 95 por ciento y una vida media de eliminación de 6 a 8

horas en adultos y de 10 a 11 horas en personas mayores (13). Una revisión sistemática de farmacocinética poblacional identificó el peso corporal y la función renal como las covariables que más influyen en su aclaramiento (13).

El levetiracetam tiene escasas interacciones entre fármacos, aspecto relevante en pacientes polimedicados con perfiles farmacocinéticos cambiantes (1). Puede emplearse cuando otros antiepilépticos resultan problemáticos por interacciones o comorbilidades. En oncología, una revisión sistemática recomienda con firmeza el uso de un antiepiléptico no inductor enzimático tras la primera crisis en pacientes con tumores cerebrales, y el levetiracetam es el fármaco de primera elección más prescrito

(16). En la comparación de distintos antiepilépticos en pacientes con glioma y epilepsia, el levetiracetam mostró una eficacia elevada como monoterapia y la menor tasa de fracaso terapéutico (17). Cerca de la mitad de los efectos adversos observados en pacientes con glioma fueron de origen psiquiátrico, por lo que se aconseja cautela en personas con antecedentes de ansiedad o depresión; entre sus efectos secundarios figuran somnolencia, fatiga, riesgo de agitación y labilidad emocional (8). Las guías recientes de la Asociación Europea de Neurooncología recomiendan el levetiracetam y la lamotrigina como medicamentos preferentes en este contexto (10).

Justificación de la vía subcutánea y carácter de uso al margen de la ficha técnica

El levetiracetam está disponible en formulaciones oral y parenteral. La ficha técnica del producto parenteral recomienda su administración diluido en al menos 100 mL de un diluyente compatible, en infusión intravenosa de 15 minutos (1). En cuidados paliativos, en aras del control sintomático y la comodidad, los medicamentos pueden administrarse de un modo que se aparta de la autorización de comercialización, práctica conocida como uso al margen de la ficha técnica, que es más frecuente de lo que suele asumirse (14). La infusión subcutánea de levetiracetam se encuadra actualmente en esta categoría.

Cuando se administra por infusión subcutánea continua, la solución puede alcanzar concentraciones más altas que las recomendadas, mezclarse con diluyentes distintos a los indicados por el fabricante, infundirse durante periodos más largos, de 12 a 48 horas, o quedar expuesta a un rango más amplio de temperaturas, por ejemplo cuando el infusor reposa en la cama junto al paciente (1). Estos factores pueden influir en la estabilidad del fármaco y en la dosis realmente administrada, con repercusión potencial sobre el efecto terapéutico o la toxicidad.

Eficacia y pautas de dosificación en el uso subcutáneo prolongado

La tabla 1 resume el uso subcutáneo de levetiracetam descrito en la literatura reciente. Diversos casos clínicos han documentado su administración subcutánea con éxito (5,7). Más Sesé et al. describieron la experiencia en seis pacientes en cuidados paliativos a los que se cambió a la vía subcutánea cuando la oral dejó de ser posible; la administración fue intermitente cada 12 horas, con dilución en 100 mL de suero salino y dosis de 500 a 1500 mg por toma, con una duración media de 9,5 días y sin crisis tras el inicio de la vía subcutánea (5).

Tabla 1. Resumen del uso subcutáneo de levetiracetam descrito en la literatura reciente. Las dosis se expresan en miligramos por día.

Estudio (año)	Pacientes y diseño	Dosis diaria por vía subcutánea	Duración referida

Rémi et al. (revisión retrospectiva en Múnich)	20 pacientes, revisión de historias	960 a 4000 mg	Final de vida
Más Sesé et al. (2021)	6 pacientes, serie de casos	1000 a 3000 mg	Media de 9,5 días
Papa et al. (2021)	7 pacientes, estudio prospectivo	1000 a 3000 mg	Final de vida
Westphal et al. (2021)	1 paciente, caso clínico	1500 mg	Final de vida
Sutherland et al. (2021)	Auditoría y revisión	250 a 4000 mg	Final de vida
Kondasinghe et al. (2022)	8 pacientes, análisis retrospectivo	500 a 3000 mg	Mediana de 6,5 días
Monteiro et al. (2022)	4 pacientes, análisis observacional	2000 a 5000 mg	Final de vida
Gaviria Carrillo et al. (2023)	Experiencia clínica y revisión retrospectiva	1000 a 3000 mg	De 1 hasta 360 días

Se identificaron varias auditorías y revisiones retrospectivas de la infusión subcutánea continua. La revisión retrospectiva de Múnich notificó buena eficacia, buena tolerancia y una tasa de éxito del 80 por ciento en el control de los episodios epilépticos, con dosis diarias totales de 960 mg a 4 g, si bien la mayoría de los pacientes recibieron midazolam de forma concomitante (referida en 1). Kondasinghe et al. analizaron ocho pacientes con dosis de 500 a 3000 mg al día y concentraciones de infusión de 20 a 83 mg por mL; la duración mediana fue de 6,5 días, sin recurrencia de crisis en el 75 por ciento de los casos y sin efectos adversos comunicados (3). Sutherland et al. combinaron una revisión de la literatura con una auditoría observacional prospectiva, con dosis de 250 a 4000 mg al día y buena

tolerancia local cuando se empleó agua para inyección como diluyente (8).

La experiencia más relevante para el uso prolongado procede de Gaviria Carrillo et al., quienes describieron su práctica clínica y una revisión retrospectiva en dos hospitales; las dosis administradas oscilaron entre 1000 y 3000 mg diarios, el diagnóstico principal fue la epilepsia focal estructural y, de forma destacada, la duración del tratamiento subcutáneo abarcó desde un solo día hasta 360 días, con buena tolerabilidad y eficacia en el control de las crisis (2).

Este dato indica que la vía subcutánea no se limita necesariamente a la agonía y puede mantenerse durante meses en pacientes

seleccionados, incluso en régimen ambulatorio. En conjunto, las dosis diarias notificadas en la literatura abarcan un rango amplio, de 250 a 5000 mg, administradas en volúmenes y diluyentes diversos (1).

Tolerabilidad en los puntos de infusión durante el uso prolongado

La solución inyectable de levetiracetam posee una osmolaridad elevada, de 3610 mOsm por litro, motivo por el cual el fabricante aconseja diluirla en al menos 100 mL de líquido. En la infusión subcutánea continua pueden alcanzarse concentraciones superiores por el volumen limitado de los dispositivos (1). Pese a ello, la tolerancia local descrita es en general buena. En una serie de 20 pacientes que recibieron soluciones de alta osmolaridad por esta vía, 18 presentaron buena

tolerancia local y solo dos desarrollaron eritema en el punto de inyección (referida en 1). En otra auditoría, tres de siete pacientes con reacciones locales recibían mezclas en las que otros fármacos se combinaban con levetiracetam, mientras que en 19 pacientes que recibieron levetiracetam diluido con agua para inyección no se comunicó ninguna reacción local (8). La rotación periódica del punto de punción y la elección del diluyente y del volumen adecuados son medidas razonables para minimizar las reacciones locales en tratamientos mantenidos.

Conversión de la vía oral a la subcutánea

Al iniciar el levetiracetam se recomienda comenzar con dosis bajas e incrementarlas de forma gradual, considerando la función renal por ser la excreción renal una vía

principal de eliminación. La razón de conversión recomendada al pasar de la vía oral a la intravenosa es de 1:1, pero no se han realizado estudios formales que determinen la razón de conversión de la vía oral a la infusión subcutánea (1). Monteiro et al. identificaron cuatro pacientes en los que se empleó una razón subcutánea a oral de 1:1, con dosis de 2000 a 5000 mg diluidas en 100 mL de suero salino

administradas en bolo (4). En una revisión retrospectiva, en cinco pacientes las dosis subcutáneas fueron aproximadamente iguales a las orales, mientras que en otros las dosis por infusión subcutánea fueron en su mayoría superiores a las orales, sin que se conozcan con certeza los factores responsables de esa necesidad de dosis mayores (referida en 1).

Algoritmo para la transición de la vía oral a la vía subcutánea de levetiracetam en cuidados paliativos

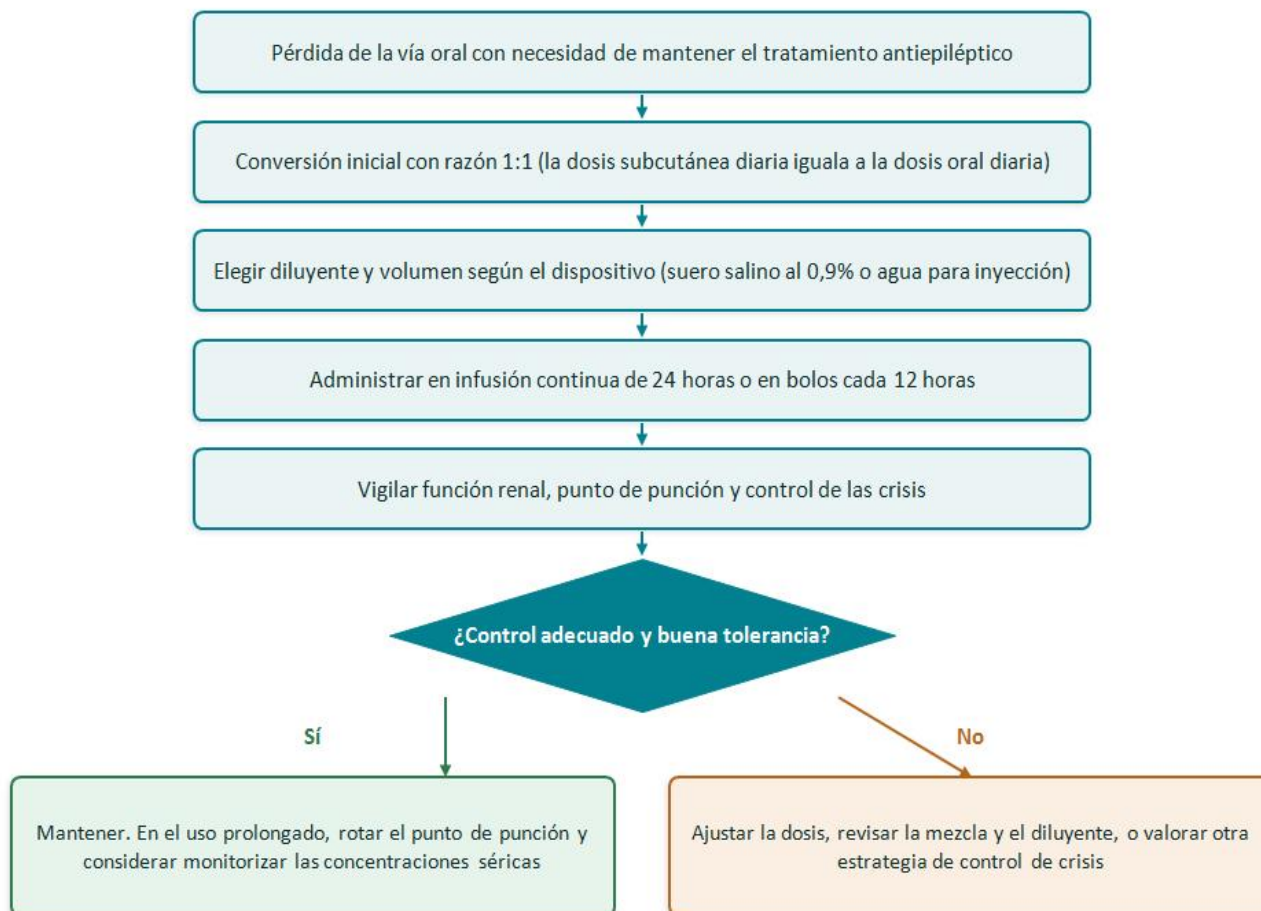


Figura 1. Algoritmo propuesto para la transición de la vía oral a la vía subcutánea de levetiracetam en cuidados paliativos. El esquema contempla la pérdida de la vía oral, la conversión inicial con una razón de 1:1, la elección del diluyente y del volumen según el dispositivo de infusión, la vigilancia de la función renal y de las reacciones en el punto de punción, y la posibilidad de monitorizar concentraciones séricas en situaciones de difícil control en el uso prolongado.

Farmacocinética del levetiracetam por vía subcutánea

Al tratarse de un uso al margen de la ficha técnica, no se dispone de los estudios de farmacocinética que se exigen para la autorización de comercialización. Westphal et al. comunicaron un caso en el que, con una dosis de 1500 mg cada 24 horas, las crisis quedaron controladas y las concentraciones séricas se situaron dentro o cerca del rango terapéutico de referencia (7). Papa et al. investigaron de forma prospectiva las concentraciones plasmáticas en siete pacientes que recibieron levetiracetam subcutáneo en infusión de 30 minutos cada 12 horas; la concentración plasmática media fue de 14,4 mg por litro con 1000 mg al día y de 27,7 mg por litro con 2000 mg al día, lo que sugiere una farmacocinética lineal con incremento

proporcional de la concentración en estado estacionario (6). El análisis farmacocinético poblacional reportó un aclaramiento aparente de 2,5 L por hora y una vida media terminal de 10,4 horas, valores en un rango similar al descrito tras la infusión intravenosa breve y la administración oral (6). Estos resultados confirman la absorción sistémica del fármaco por vía subcutánea, si bien el perfil de concentración a lo largo del tiempo en una infusión continua diferirá del observado tras una infusión breve.

Estabilidad y compatibilidad de las mezclas

La información sobre estabilidad y compatibilidad es limitada y resulta especialmente relevante en el uso prolongado, donde es frecuente el deseo clínico de combinar el levetiracetam con otros fármacos en una misma infusión. La

solución de levetiracetam contiene un tampón de acetato que ajusta el pH a 5,5; mezclar otras soluciones puede modificar el pH e influir en la estabilidad y la compatibilidad, con riesgo de precipitación, reducción de la dosis administrada, obstrucción de las líneas o formación de compuestos sin actividad o con actividad distinta (1). Un estudio evaluó la estabilidad del levetiracetam a 1000 mg en 25 mL de suero salino, conservado entre 2 y 8 grados Celsius, y observó estabilidad física y química durante un máximo de 14 días, aunque no se ensayaron temperaturas ambientales o más elevadas, como las que pueden producirse en la práctica clínica (referida en 1).

Los casos y auditorías describen la combinación de levetiracetam con metamizol, midazolam, morfina, butilbromuro de hioscina, hidromorfona, metotrimeprazina, metoclopramida, dexametasona, haloperidol, glicopirronio y clonidina (referidas en 1). Otras fuentes reconocen la falta de datos de compatibilidad, pero la experiencia clínica sugiere posible compatibilidad con varios de estos fármacos. Los escasos estudios de compatibilidad física disponibles se realizaron con combinaciones propias del entorno de cuidados intensivos y durante periodos breves, por lo que no representan las mezclas ni los tiempos habituales en cuidados paliativos (15). Esta heterogeneidad ilustra el deseo clínico de mezclar fármacos, pero también la ausencia de datos sólidos que respalden dicha

práctica, ya que con frecuencia no se especifican las concentraciones de cada fármaco, la duración de la infusión ni el diluyente empleado (1).

Consideraciones para el uso prolongado

La síntesis de la evidencia permite extraer varias consideraciones para el empleo mantenido de levetiracetam por vía subcutánea. En primer lugar, aunque la mayor parte de la literatura se centra en la situación de final de vida y en tratamientos de pocos días, la experiencia que documenta su uso durante semanas y hasta varios meses respalda su viabilidad como estrategia prolongada en pacientes seleccionados (2,7). En segundo lugar, la farmacocinética lineal y la consecución de concentraciones terapéuticas apoyan la previsibilidad del tratamiento sostenido y

abren la puerta a la monitorización de concentraciones séricas en situaciones de difícil control (6,7). En tercer lugar, la tolerancia local favorable, junto con medidas como la rotación del punto de punción, la elección cuidadosa del diluyente y del volumen, y la vigilancia de la función renal, contribuyen a la seguridad del tratamiento prolongado (8,13).

La principal limitación para recomendar con plena confianza el uso prolongado, sobre todo en mezclas con otros fármacos, es la escasez de datos de estabilidad y compatibilidad en condiciones reales, es decir, a temperatura ambiente o corporal y durante intervalos de 24 horas o superiores. La mayoría de la evidencia procede de casos clínicos y auditorías retrospectivas, con limitaciones inherentes a la documentación disponible, y solo se dispone de un estudio

prospectivo de farmacocinética y de un estudio de estabilidad de la solución de infusión (1). Los ensayos aleatorizados son difíciles de realizar en cuidados paliativos, pero los estudios prospectivos de farmacocinética y, sobre todo, los estudios de estabilidad y compatibilidad con métodos analíticos validados son una necesidad prioritaria y un campo en el que el personal farmacéutico puede desempeñar un papel relevante (1).

Sumario

El levetiracetam se emplea por vía subcutánea, en bolos intermitentes y en infusión continua, para el control de las crisis epilépticas en cuidados paliativos cuando se pierde la vía oral. Las dosis diarias descritas oscilan entre 250 y 5000 mg, con buena eficacia anecdótica y, en

general, buena tolerancia local, pese a la elevada osmolaridad de la solución. La conversión desde la vía oral suele realizarse con una razón de 1:1, aunque algunos pacientes precisan dosis mayores. La farmacocinética por vía subcutánea es lineal y permite alcanzar concentraciones terapéuticas. Existe experiencia de uso prolongado, de hasta 360 días, que sustenta su viabilidad más allá de la fase de agonía. La principal laguna de conocimiento es la falta de estudios de estabilidad y compatibilidad en condiciones de práctica real, en especial para las mezclas con otros fármacos. Se necesitan estudios prospectivos de farmacocinética, estabilidad y compatibilidad que respalden recomendaciones de práctica clínica seguras para el uso prolongado de levetiracetam por vía subcutánea.

Agradecimientos

El autor agradece al personal de enfermería, farmacia y medicina de la Unidad de Cuidados Paliativos su colaboración en la atención de los pacientes. Esta revisión no recibió financiación externa. El autor declara no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Beschi F, Hughes R, Schneider J. Administration of levetiracetam via subcutaneous infusion for seizure control in the palliative care setting: a narrative review. *Pharmacy (Basel)*. 2024;12(4):125.
2. Gaviria Carrillo M, Mora Muñoz L, Diaz Forero AF, Vargas Osorio J, Torres Ballesteros V, Estrada J, Vélez Van Meerbeke A, Rodríguez JH. Experience of subcutaneous levetiracetam in palliative care. *Med Princ Pract*. 2023;32(1):90 a 95.
3. Kondasinghe JS, Look ML, Moffat P, Bradley K. Subcutaneous levetiracetam and sodium valproate use in palliative care patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2022;36(4):228 a 232.
4. Monteiro RL, Moreira JG, Barroso J, Oliveira JE, Gonçalves E. Letter to the editor: use of subcutaneous levetiracetam in palliative care. *J Palliat Med*. 2022;25(7):1019 a 1020.
5. Más Sesé G, Martín Bautista D, Navarro Catalá A. Experience of using subcutaneous levetiracetam in palliative patients. *Neurologia*. 2021;36(6):474 a 475.
6. Papa P, Oricchio F, Ginés M, Maldonado C, Tashjian A, Ibarra M, Percovich M, Fagiolino P, Pedragosa B, Vázquez M. Pharmacokinetics of subcutaneous levetiracetam in palliative care patients. *J Palliat Med*. 2021;24(2):248 a 251.
7. Westphal S, Hertler C, Blum D, Schettle M. Subcutaneous levetiracetam application sustains therapeutic drug levels. *Palliat Med Rep*. 2021;2(1):157 a 159.

8. Sutherland A, Meldon C, Harrison T, Miller M. Subcutaneous levetiracetam for the management of seizures at the end of life: an audit and updated literature review. *J Palliat Med.* 2021;24(7):976 a 981.

9. Koekkoek JAF, van der Meer PB, Pace A, Hertler C, Harrison R, Leeper HE, Forst DA, Jalali R, Oliver K, Philip J, et al. Palliative care and end of life care in adults with malignant brain tumors. *Neuro Oncol.* 2023;25(3):447 a 456.

10. Roth P, Pace A, Le Rhun E, Weller M, Ay C, Cohen Jonathan Moyal E, Coomans M, Giusti R, Jordan K, Nishikawa R, et al. Neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumours: EANO ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2021;32(2):171 a 182.

11. Celdran de Castro A, Nascimento FA, Beltran Corbellini Á, Toledano R, Garcia Morales I, Gil Nagel A, Aledo Serrano Á. Levetiracetam, from broad spectrum use to precision prescription: a

narrative review and expert opinion. *Seizure.* 2023;107:121 a 131.

12. Contreras García IJ, Cárdenas Rodríguez N, Romo Mancillas A, Bandala C, Zamudio SR, Gómez Manzo S, Hernández Ochoa B, Mendoza Torreblanca JG, Pichardo Macías LA. Levetiracetam mechanisms of action: from molecules to systems. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(4):475.

13. Li ZR, Wang CY, Zhu X, Jiao Z. Population pharmacokinetics of levetiracetam: a systematic review. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(3):305 a 318.

14. Hagemann V, Bausewein C, Remi C. Off label use in adult palliative care, more common than expected. A retrospective chart review. *Eur J Hosp Pharm.* 2022;29(6):329 a 335.

15. Lee TM, Villareal CL, Meyer LM. Y site compatibility of intravenous levetiracetam with commonly used critical care medications. *Hosp Pharm.* 2021;56(4):282 a 286.

16. van der Meer PB, Dirven L, van den Bent MJ, Preusser M, Taphoorn MJB, Rudá R, Koekkoek JAF. Prescription preferences of antiepileptic drugs in brain tumor patients: an international survey among EANO members. *Neurooncol Pract.* 2022;9(2):105 a 113.

17. van der Meer PB, Taphoorn MJB, Koekkoek JAF. Management of epilepsy in brain tumor patients. *Curr Opin Oncol.* 2022;34(6):685 a 690.