



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-14501743-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-14501743-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RONTAG S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LEVRON / LEVETIRACETAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LEVETIRACETAM 250 mg – 500 mg – 750 mg – 1000 mg; SOLUCION ORAL, LEVETIRACETAM 100 mg/ml; aprobado por Certificado N° 53.070.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS RONTAG S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LEVRON / LEVETIRACETAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LEVETIRACETAM 250 mg – 500 mg – 750 mg – 1000 mg; SOLUCION ORAL, LEVETIRACETAM 100 mg/ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-16992463-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.070, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-14501743-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.03.07 18:21:00 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.03.07 18:21:05 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

LEVRON® LEVETIRACETAM Comprimidos recubiertos – Solución oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICION

Cada comprimido recubierto de **LEVRON®** 250 mg contiene:

Levetiracetam 250 mg. Excipientes: Almidón de maíz 58,00 mg; Povidona 7,50 mg; Talco 5,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 4,00 mg; Estearato de magnesio 0,50 mg; Opadry® Y-1-7000 8,13 mg; Azul Patente V 0,14 µg.

Cada comprimido recubierto de **LEVRON®** 500 mg contiene:

Levetiracetam 500 mg. Excipientes: Almidón de maíz 116,00 mg; Povidona 15,00 mg; Talco 10,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 8,00 mg; Estearato de magnesio 1,00 mg; Opadry® Y-1-7000 9,68 mg; Óxido de hierro amarillo 0,07 mg.

Cada comprimido recubierto de **LEVRON®** 750 mg contiene:

Levetiracetam 750 mg. Excipientes: Almidón de maíz 174,00 mg; Povidona 22,50 mg; Talco 15,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 12,00 mg; Estearato de magnesio 1,50 mg; Opadry® Y-1-7000 24,31 mg; Óxido de hierro amarillo 58,67 µg; Óxido de hierro rojo 8,38 µg.

Cada comprimido recubierto de **LEVRON®** 1000 mg contiene:

Levetiracetam 1000 mg. Excipientes: Almidón de maíz 232,00 mg; Povidona 30,00 mg; Talco 20,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 16,00 mg; Estearato de magnesio 2,00 mg; Opadry® Y-1-7000 19,50 mg.

Cada ml de **LEVRON®** solución oral contiene:

Levetiracetam 100 mg. Excipientes: Metilparabeno 0,250 mg; Propilparabeno 0,150 mg; Ácido cítrico anhidro 0,160 mg; Citrato de sodio dihidrato 1,070 mg; Sacarina sódica 1,000 mg; Glicerina 0,200 mg, Sorbitol 70% 0,133 mg; Sabor uva 1,500 mg; Agua purificada c.s.p. 1 ml.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Código ATC: N03AX14.

Antiepiléptico

INDICACIONES

LEVRON® está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes a partir de 16 años de edad con epilepsia recién diagnosticada

LEVRON® está indicado como tratamiento adyuvante:

- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- En el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad con Epilepsia Generalizada



Idiopática.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del levetiracetam aún no se ha esclarecido por completo. , Estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que el levetiracetam no altera las características celulares básicas ni la neurotransmisión normal.

Los estudios *in vitro* demuestran que el levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de Ca^{2+} por inhibición parcial de las corrientes de Ca^{2+} tipo-N y mediante la reducción de la liberación de Ca^{2+} desde los depósitos intraneuronales. Además, invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y β -carbolinas. Además, se ha demostrado en estudios *in vitro* que el levetiracetam se une a un sitio específico en el tejido cerebral de roedores. Este sitio de unión es la proteína vesicular sináptica 2A, que se cree que está involucrada en la fusión vesicular y en la exocitosis de neurotransmisores. El levetiracetam y sus análogos relacionados muestran un orden de afinidad de unión a la proteína sináptica vesicular 2A que se correlaciona con la potencia de su protección antiepiléptica en el modelo audiogénico de epilepsia en ratones. Este hallazgo sugiere que la interacción entre el levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir al mecanismo de acción antiepiléptico del medicamento.

Efectos farmacodinámicos

El levetiracetam induce una protección contra las crisis en un amplio rango de modelos animales de crisis parciales y generalizadas primarias sin tener un efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo.

En el hombre, la actividad en ambas condiciones de epilepsia parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal) confirmó el amplio espectro del perfil farmacológico de levetiracetam.

Eficacia clínica y seguridad

Terapia adyuvante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia:

En adultos, se demostró la eficacia del levetiracetam en tres estudios doble ciego, controlados con placebo a dosis de 1000 mg, 2000 mg o 3000 mg/día, administrado en dos dosis divididas, con una duración de tratamiento de hasta 18 semanas. En un análisis agrupado, el porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción del 50% o mayor desde las condiciones iniciales en la frecuencia de las crisis de inicio parcial por semana a dosis estables (12/14 semanas) fue del 27,7%, 31,6% y 41,3% para los pacientes con 1000, 2000 o 3000 mg de levetiracetam respectivamente, y del 12,6% de los pacientes con placebo.

Población pediátrica

En los pacientes pediátricos (de 4 a 16 años de edad), se estableció la eficacia del levetiracetam en un estudio doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 198 pacientes y tuvo una duración de tratamiento de 14 semanas. En este estudio, los pacientes recibieron levetiracetam a una dosis fija de 60 mg/kg/día (administrada dos veces al día).

El 44,6% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 19,6% de los pacientes con placebo presentaron una reducción del 50% o más desde las condiciones iniciales en la frecuencia de crisis de inicio parcial por semana. Con el tratamiento continuado a largo plazo, el 11,4% de los pacientes estuvieron libres de crisis durante al menos 6 meses y el 7,2% estuvieron libres de crisis durante al menos 1 año.

En pacientes pediátricos (de 1 mes a menos de 4 años de edad), se estableció la eficacia del levetiracetam en un estudio doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 116 pacientes y tuvo una duración de tratamiento de 5 días. En este estudio, se les recetó a los pacientes una dosis diaria de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg o 50 mg/kg de solución oral en base al esquema de titulación por edad. Se utilizó en este estudio una dosis de 20 mg/kg/día con titulación a 40 mg/kg/día para lactantes de un mes a menos de seis meses y una dosis de 25 mg/kg/día con titulación a 50 mg/kg/día para lactantes y niños de 6 meses a menos de 4 años de edad. La dosis diaria total se administró (dos veces al día).

La medida primaria de eficacia fue la tasa de respondedores (porcentaje de pacientes con reducción $\geq 50\%$ desde las condiciones iniciales en la frecuencia media diaria de crisis de inicio parcial) evaluada por un lector central ciego a través de vídeo-Electroencefalograma (EEG) de 48 horas. El análisis de eficacia consistió en 109 pacientes que tenían por lo menos 24 horas de vídeo-EEG, tanto en condiciones iniciales como en los períodos de evaluación. El 43,6% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 19,6% de los pacientes tratados con placebo fueron considerados como respondedores. Los resultados son consistentes a través de todos los grupos de edad. Con el tratamiento continuado a largo plazo, el 8,6% de los pacientes estuvieron libres de crisis durante al menos 6 meses y el 7,8% estuvieron libres de crisis durante al menos 1 año.

35 lactantes menores de 1 año con crisis de inicio parcial han sido expuestos en estudios clínicos controlados con placebo, de los cuales solo 13 tenían menos de 6 meses.

Monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes a partir de 16 años de edad con un nuevo diagnóstico de epilepsia. Se estableció la eficacia del levetiracetam como monoterapia en un estudio doble ciego, de grupos paralelos, de no inferioridad con respecto a carbamazepina de liberación controlada (LC) en 576 pacientes de 16 años de edad o más con un nuevo o reciente diagnóstico de epilepsia. Los pacientes tenían que presentarse con crisis parciales o crisis generalizadas tónico-clónicas no provocadas únicamente. Los pacientes fueron aleatorizados a carbamazepina LC 400 - 1200 mg/día o levetiracetam 1000 - 3000 mg/día; la duración del tratamiento fue de hasta 121 semanas, dependiendo de la respuesta.

Se logró un periodo libre de crisis de 6 meses en el 73% de los pacientes tratados con levetiracetam, y en el 72,8% de los pacientes tratados con carbamazepina-LC; la diferencia absoluta ajustada entre los tratamientos fue de 0,2% (IC del 95%: -7,8 - 8,2). Más de la mitad de los sujetos permanecieron libres de crisis durante 12 meses (56,6% y 58,5% de los sujetos con levetiracetam y con carbamazepina LC, respectivamente).

En un estudio que refleja la práctica clínica, la medicación antiepiléptica concomitante podría retirarse en un número limitado de pacientes que respondieron a la terapia adyuvante con levetiracetam (36 pacientes adultos de 69).

Terapia adyuvante en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con Epilepsia Mioclónica Juvenil.

Se estableció la eficacia del levetiracetam en un estudio doble ciego, controlado con placebo de 16 semanas de duración, en pacientes a partir de 12 años de edad que sufrían de epilepsia generalizada idiopática con crisis mioclónicas en diferentes síndromes. La mayoría de los pacientes presentaban epilepsia mioclónica juvenil.

En este estudio, la dosis de levetiracetam fue de 3000 mg/día administrada en dos dosis divididas.

El 58,3% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 23,3% de los pacientes con placebo tuvieron al menos una reducción del 50% en los días de crisis mioclónicas por semana. Con la continuación del tratamiento a largo plazo, el 28,6% de los pacientes estuvieron libres de crisis mioclónicas durante al menos 6 meses y

el 21% de los pacientes estuvieron libres de convulsiones mioclónicas durante al menos 1 año.

Terapia adyuvante en el tratamiento de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Se demostró la eficacia del levetiracetam en un estudio de 24 semanas doble ciego, controlado con placebo que incluyó a adultos, adolescentes y un número limitado de niños que sufrían epilepsia generalizada idiopática con convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias (TCGP) en diferentes síndromes (epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia juvenil con ausencias, epilepsia infantil con ausencias o epilepsia con crisis de Gran Mal al despertar). En este estudio, la dosis de levetiracetam fue de 3.000 mg/día para adultos y adolescentes o de 60 mg/kg/día para los niños, administrados en 2 dosis divididas.

El 72,2% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 45,2% de los pacientes con placebo presentaron una disminución del 50% o mayor en la frecuencia de las crisis TCGP por semana. Con el tratamiento continuado a largo plazo, el 47,4% de los pacientes estuvieron libres de crisis tónico-clónicas durante al menos 6 meses y el 31,5% estuvieron libres de crisis tónico-clónicas durante al menos 1 año.

Propiedades farmacocinéticas

El levetiracetam es un compuesto altamente soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal con baja variabilidad intrasujetos e intersujetos. No hay modificación del clearance después de la administración repetida. No hay ninguna evidencia relevante de variabilidad por sexo, raza o circadiana. El perfil farmacocinético es comparable en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia.

Debido a su absorción completa y lineal, los niveles plasmáticos se pueden predecir a partir de la dosis oral de levetiracetam expresada como mg/kg de peso corporal. Por lo tanto, no es necesario monitorizar los niveles plasmáticos del levetiracetam.

Se observó una correlación significativa entre las concentraciones en saliva y plasmáticas en adultos y niños (la relación de las concentraciones en saliva/plasma varía de 1 a 1,7 para la formulación de comprimidos orales y luego de 4 horas de la administración de la dosis para la formulación de solución oral).

Adultos y adolescentes

Absorción

El levetiracetam se absorbe rápidamente tras la administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100%.

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanzan a las 1,3 horas luego de la administración. El estado estacionario se alcanza después de dos días con el esquema de administración de dos veces al día.

Las concentraciones máximas ($C_{m\acute{a}x}$) son típicamente de 31 y 43 $\mu\text{g/ml}$ después de una dosis única de 1000 mg y de dosis repetidas de 1000 mg dos veces al día, respectivamente. El grado de absorción es independiente de la dosis y no se ve alterado por los alimentos.

Distribución

No hay datos de distribución tisular disponibles en los seres humanos.

Ni el levetiracetam ni su metabolito principal se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (<10%). El volumen de distribución del levetiracetam es aproximadamente de 0,5 a 0,7 l/kg, valor cercano al volumen de agua corporal total.

Biotransformación

El levetiracetam no es extensivamente metabolizado en el ser humano. La vía metabólica principal (24% de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La producción del metabolito principal, ucb L057, no es provista por las isoformas hepáticas del citocromo P₄₅₀. La hidrólisis del grupo acetamida fue medible en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es



farmacológicamente inactivo.

También se identificaron dos metabolitos menores. Uno estaba formado por la hidroxilación del anillo de la pirrolidona (1,6% de la dosis) y el otro por la apertura del anillo de la pirrolidona (0,9% de la dosis).

Otros compuestos no identificados representaron solamente el 0,6% de la dosis.

No se evidenció interconversión enantiomérica *in vivo*, ya sea para el levetiracetam o su metabolito principal.

In vitro, se ha demostrado que el levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las actividades de las principales isoformas 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, el 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. El levetiracetam causó una leve inducción del CYP2B6 y CYP3A4. Los datos de interacción *in vitro* e *in vivo* con anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera una inducción enzimática significativa *in vivo*. Por lo tanto, la interacción de levetiracetam con otras sustancias, o *viceversa*, es poco probable.

Eliminación

La vida media plasmática en adultos fue de 7 ± 1 horas y no varió con la dosis, la vía de administración o con la administración repetida. El clearance corporal total media fue de 0,96 ml/min/kg.

La principal vía de excreción fue por vía urinaria, correspondiendo a una media del 95% de la dosis (aproximadamente el 93% de la dosis se excreta dentro de las 48 horas). La excreción por las heces representó solamente el 0,3% de la dosis.

La excreción urinaria acumulada del levetiracetam y su metabolito principal representó el 66% y 24% de la dosis, respectivamente, durante las primeras 48 horas.

El clearance renal del levetiracetam y de ucb L057 es de 0,6 y 4,2 ml/min/kg, respectivamente, lo que indica que el levetiracetam se excreta por filtración glomerular con reabsorción tubular posterior y que el metabolito primario también se excreta por secreción tubular activa además de filtración glomerular. La eliminación del levetiracetam se correlaciona con el clearance de creatinina.

Edad avanzada

En los ancianos, la vida media se incrementa en alrededor de un 40% (10 a 11 horas). Esto se relaciona con la disminución de la función renal en esta población (ver Posología y modo de administración).

Insuficiencia renal

El clearance corporal aparente del levetiracetam y de su metabolito principal se correlaciona con el clearance de creatinina. Por ello se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de levetiracetam, en base al clearance de creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (ver Posología y modo de administración).

En sujetos adultos con enfermedad renal en etapa final anúrica la vida media fue de aproximadamente 25 y 3,1 horas durante los períodos interdiálisis e intradiálisis respectivamente.

La fracción eliminada del levetiracetam durante una sesión típica de diálisis de 4 horas fue del 51%.

Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada no hubo una modificación relevante del clearance de levetiracetam. En la mayoría de los pacientes con insuficiencia hepática severa, el clearance de levetiracetam se redujo en más del 50% debido a insuficiencia renal concomitante (ver Posología y modo de administración).

Población Pediátrica

Niños (de 4 a 12 años)

Después de la administración de una dosis única por vía oral (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media del levetiracetam fue de 6 horas. El clearance aparente ajustada al peso corporal fue aproximadamente un 30% mayor que en adultos epilépticos.

Después de la administración de dosis repetidas por vía oral (20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (de 4 a 12 años), el levetiracetam fue rápidamente absorbido.

La concentración plasmática máxima se observó 0,5 a 1 hora después de la administración de la dosis. Se observaron aumentos lineales y proporcionales a la dosis para las concentraciones plasmáticas máximas y el área bajo la curva. La vida media de eliminación fue de aproximadamente 5 horas. El clearance corporal aparente fue de 1,1 ml/min/kg.

Lactantes y niños (1 mes a 4 años)

Después de la administración de una dosis única (20 mg/kg) de 100 mg/ml de solución oral a niños epilépticos (de 1 mes a 4 años), el levetiracetam se absorbió rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas se observaron aproximadamente 1 hora después de la administración. Los resultados farmacocinéticos indicaron que la vida media fue más corta (5,3 horas) que para los adultos (7,2 h) y el clearance aparente fue más rápido (1,5 ml/min/kg) que para los adultos (0,96 ml/min/kg).

En el análisis farmacocinético en poblaciones realizado en pacientes de 1 mes a 16 años de edad, el peso corporal se correlacionó significativamente con el clearance aparente (el clearance aumentó con el aumento de peso corporal) y el volumen aparente de distribución. La edad también tuvo una influencia sobre ambos parámetros. Este efecto fue pronunciado para los lactantes más pequeños, y disminuyó a medida que aumentó la edad, para convertirse en insignificante alrededor de los 4 años de edad.

En ambos análisis farmacocinéticos de la población, hubo un aumento cercano al 20% del clearance aparente de levetiracetam cuando se administró conjuntamente con un fármaco antiepiléptico inductor enzimático.

Datos preclínicos de seguridad

Los datos no clínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos en base a estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y carcinogenicidad.

Los efectos adversos no observados en estudios clínicos, pero vistos en ratas y en menor medida en el ratón a niveles de exposición similares a los niveles de exposición en seres humanos y con posible relevancia para el uso clínico fueron cambios en el hígado, indicando una respuesta adaptativa, como aumento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltración grasa y aumento de las enzimas hepáticas en plasma.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad masculina o femenina o en el rendimiento de la reproducción en ratas a dosis de hasta 1800 mg/kg/día (x 6 de la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) en mg/m² o exposición basal) en los padres y en la generación F1.

Se realizaron dos estudios sobre desarrollo embriofetal (DEF) en ratas a 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. A 3600 mg/kg/día, en sólo uno de los dos estudios de DEF, hubo una ligera disminución en el peso fetal asociado con un aumento marginal de variaciones esqueléticas/anomalías menores. No hubo ningún efecto sobre la mortalidad de embriones y no aumentó la incidencia de malformaciones. El NOAEL (Nivel sin efectos adversos observados) fue 3600 mg/kg/día para las ratas hembra preñadas (x 12 de DMRH en base a los mg/m²) y 1200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embriofetal en conejos cubriendo dosis de 200, 600, 800, 1200 y 1800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1800 mg/kg/día indujo una marcada toxicidad materna y una disminución del peso fetal asociado con una mayor incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares/esqueléticas. El NOAEL fue <200 mg/kg/día para las hembras y 200 mg/kg/día para los fetos (igual a la DMRH



en base a los mg/m^2).

Se llevó a cabo un estudio de desarrollo peri-y postnatal en ratas con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1800 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$. El NOAEL fue $\geq 1.800 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$ para las hembras F0, y para la supervivencia, crecimiento y desarrollo de las crías F1 hasta el destete. (x 6 de MRHD en base a los mg/m^2).

Estudios en animales neonatos y jóvenes en ratas y perros demostraron que no hubo efectos adversos en ninguno de los criterios estándar de desarrollo o maduración a dosis de hasta 1800 $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ (x 6-17 de DMRH en base a los mg/m^2).

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Convulsiones de inicio parcial

La dosis recomendada para la monoterapia (a partir de los 16 años) y la terapia adyuvante es la misma; como se describe a continuación.

Todas las indicaciones

Adultos (≥ 18 años) y adolescentes (12 a 17 años) que pesen 50 kg o más

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis puede iniciarse el primer día de tratamiento. Sin embargo, se puede administrar una dosis inicial más baja de 250 mg dos veces al día según la evaluación del médico de la reducción de las convulsiones versus los posibles efectos secundarios. Esto se puede aumentar a 500 mg dos veces al día después de dos semanas.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis diaria puede aumentarse hasta 1.500 mg dos veces al día. Los cambios de dosis se pueden realizar en aumentos o disminuciones de 250 mg o 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

Adolescentes (de 12 a 17 años) que pesen menos de 50 kg y niños a partir de 1 mes de edad

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, la presentación y la concentración más adecuadas de acuerdo con el peso, la edad y la dosis. Consulte la sección de población pediátrica para conocer los ajustes de dosis según el peso.

Discontinuación

Si debe interrumpirse el tratamiento con levetiracetam, se recomienda retirarlo gradualmente (p. Ej. ., En adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: 500 mg disminuyen dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en bebés mayores de 6 meses, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: la disminución de la dosis no debe exceder los 10 mg / kg dos veces al día cada dos semanas; en lactantes (menores de 6 meses): la disminución de la dosis no debe exceder los 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas.

Poblaciones especiales

Ancianos (65 años y mayores)

Se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes ancianos con compromiso de la función renal (ver "Pacientes con insuficiencia renal" a continuación).

Insuficiencia renal

La dosis diaria debe individualizarse según la función renal.

Para los pacientes adultos, referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis como se indica. Para utilizar esta tabla de dosificación, es necesaria una estimación del clearance de creatinina del paciente (CLcr), en ml/min. El CLcr en ml/min puede estimarse a partir de la creatinina sérica (mg/dl), para adultos y adolescentes con un peso de 50 kg o más, con la siguiente fórmula:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ para mujeres})$$

A continuación, se ajusta el CLcr para el área de superficie corporal (ASC) como sigue:

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{ASC del sujeto (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Ajuste de la dosificación para pacientes adultos y adolescentes de más de 50 kg con función renal alterada

Grupo	Clearance de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosis y frecuencia
Normal	>80	500 a 1500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1,000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Severa	<30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal en estadio final sometidos a diálisis (1)	-	500 a 1000 mg una vez al día (2)

(1) Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

(2) Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En niños con insuficiencia renal, la dosis de **LEVRON®** requiere ajustarse en base a la función renal ya que el clearance de **LEVRON®** está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal. El CLcr, en ml/min/1,73 m² se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) utilizando, para adolescentes, niños y lactantes con la fórmula siguiente (fórmula de Schwartz):



$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altura (cm) x ks}}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

$k_s = 0,45$ en recién nacidos de término hasta 1 año de edad, $k_s = 0,55$ en niños de menos de 13 años y en adolescentes mujeres; $k_s = 0,7$ en adolescentes varones

Ajuste de la dosis para lactantes, niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg con función renal alterada

Grupo	Clearance de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosis y frecuencia (1)	
		Lactantes de 1 a menos de 6 meses	Lactantes de 6 a 23 meses, niños y adolescentes con peso menor a 50 kg
Normal	≥80	7 a 21 mg/kg (0,07 a 0,21 ml/kg) dos veces al día	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) dos veces al día	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	3,5 a 10,5 mg/kg (0,035 a 0,105 ml/kg) dos veces al día	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al día
Grave	<30	3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) dos veces al día	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal en estadio final sometidos a diálisis	--	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) una vez al día (2) (4)	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día (3) (5)

(1) La solución oral se debe utilizar para dosis inferiores a 250 mg, para dosis no múltiples de 250 mg cuando la recomendación de dosificación no se puede alcanzar tomando varios comprimidos y para pacientes que no pueden tragar comprimidos.

(2) Se recomienda una dosis de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

(3) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

(4) Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg).

(5) Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el clearance de creatinina puede subestimar la insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50% de la dosis diaria de mantenimiento cuando el clearance de creatinina es < a 60 ml/min/1,73 m².

Población pediátrica

El médico debe prescribir la forma farmacéutica más adecuada, la presentación y la concentración en función de la edad, el peso y la dosis.

La formulación del comprimido no está adaptada para su uso en bebés y niños menores de 6 años. La solución oral de Levron es la formulación preferida para su uso en esta población. Además, las concentraciones de dosis disponibles de los comprimidos no son adecuadas para el tratamiento inicial en niños que pesen menos de 25 kg, para pacientes que no puedan tragar comprimidos o para la administración de dosis inferiores a 250 mg. En todos los casos anteriores, se debe utilizar la solución oral de Levron.

Monoterapia



La seguridad y eficacia de levetiracetam en niños y adolescentes menores de 16 años como tratamiento de monoterapia no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Terapia concomitante en lactantes con edades comprendidas entre 6 y 23 meses, niños (2 a 11 años) y adolescentes (12 a 17 años) con peso menor de 50 kg

La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg dos veces al día.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse en 10 mg/kg dos veces al día cada 2 semanas hasta 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deben exceder los aumentos o disminuciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se debe utilizar la dosis eficaz más baja para todas las indicaciones.

La dosis en niños de 50 kg o más es la misma que en adultos.

Recomendaciones de dosis para niños desde 6 meses de edad, niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial: 10 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima: 30 mg/kg dos veces al día
6 Kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) dos veces al día	180 mg (1,8 ml) dos veces al día
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) dos veces al día	300 mg (3 ml) dos veces al día
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) dos veces al día	450 mg (4,5 ml) dos veces al día
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) dos veces al día	600 mg (6 ml) dos veces al día
25 kg	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
Desde 50 kg ⁽²⁾	500 mg dos veces al día	1500 mg dos veces al día

(1) Niños de 25 kg o menos deberían preferiblemente iniciar el tratamiento con solución oral de Levetiracetam 100 mg/ml.

(2) La dosis en niños y adolescentes de 50 kg o más es la misma que en adultos.

Terapia concomitante para lactantes entre 1 mes a menos de 6 meses de edad

La formulación del comprimido no está adaptada para su uso en niños menores de 6 meses. La solución oral es la formulación para uso en niños.

La dosis terapéutica inicial es de 7 mg/kg dos veces al día.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse en 7 mg/kg dos veces al día cada 2 semanas hasta la dosis recomendada de 21 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deben exceder los aumentos o disminuciones de 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Debe usarse la dosis efectiva más baja.

Los lactantes deben comenzar el tratamiento con solución oral.

Recomendaciones de dosis para lactantes de 1 mes a menores de 6 meses:

Peso	Dosis inicial: 7 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima: 21 mg/kg dos veces al día
4 kg	28 mg (0,3 ml) dos veces al día	84 mg (0,85 ml) dos veces al día
5 kg	35 mg (0,35 ml) dos veces al día	105 mg (1,05 ml) dos veces al día
7 kg	49 mg (0,5 ml) dos veces al día	147 mg (1,5 ml) dos veces al día

Modo de administración:

Comprimidos recubiertos

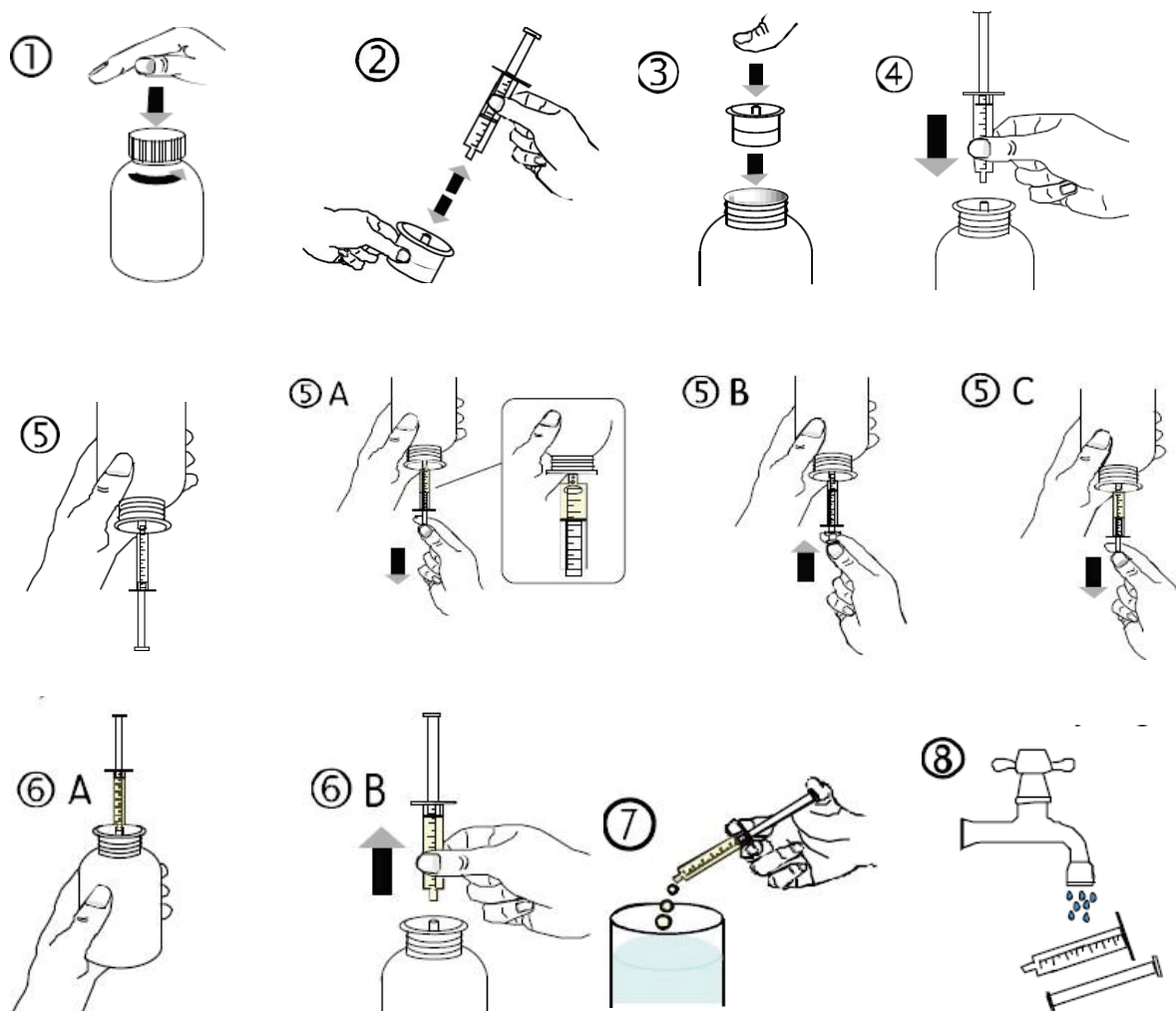
Los comprimidos recubiertos deben administrarse por vía oral, e ingerirse con una cantidad suficiente de líquido, con o sin alimentos. La dosis diaria debe administrarse en dos dosis equitativamente divididas.

Solución oral

La solución oral puede diluirse en un vaso de agua o en el biberón y puede ser tomada con o sin alimentos. La dosis diaria debe administrarse en dos dosis equitativamente divididas. Para una correcta dosificación, utilizar el adaptador y la jeringa graduada adecuada a la dosis indicada por el médico.

Instrucciones de uso:

- 1 - Abrir el frasco; presionar la tapa y girar en sentido antihorario (Figura 1)
- 2 - Separar el adaptador de la jeringa dosificadora (Figura 2).
- 3 -Insertar el adaptador en la boca del frasco. (Figura 3). Presionar con la palma de la mano el adaptador hasta que encaje completamente en el frasco. Si el encaje no es perfecto el frasco puede perder el contenido. El encaje correcto del adaptador se puede comprobar si la tapa del frasco enrosca correctamente.
- 4 - Con el frasco destapado, introduzca la jeringa dosificadora en el orificio del adaptador hasta que encaje completamente (Figura 4)
- 5 - Invertir el frasco (Figura 5). Llenar la jeringa con una pequeña cantidad de solución deslizado el émbolo hacia abajo (Figura 5A), luego empujar el émbolo hacia arriba para remover cualquier posible burbuja (Figura 5B). Deslizar el émbolo nuevamente hacia abajo hasta alcanzar la marca correspondiente a la cantidad de producto que coincida con el peso del niño o según le haya indicado el médico (Figura 5C).
- 5 - Invertir nuevamente el frasco (Figura 6A) y retirar la jeringa dosificadora (Figura 6B).
- 6 - Vaciar el contenido de la jeringa en un vaso de agua o en el biberón bajando el embolo hasta el final (Figura 7).
- 7 - Beber el contenido completo del vaso o biberón
- 8 - Cerrar el frasco con la tapa original.
- 9 - Separar los componentes de la jeringa y lavar por fuera y por dentro con abundante agua (Figura 8)



CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a otros derivados de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Insuficiencia renal

La administración de **LEVRON**[®] en pacientes con insuficiencia renal puede requerir un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda la evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis (ver Posología y modo de administración).

Lesión renal aguda

El uso de levetiracetam se ha asociado muy raramente con lesión renal aguda, con un tiempo de aparición que varía desde unos pocos días hasta varios meses.

Recuentos de células sanguíneas

Se han descrito casos raros de disminución del recuento de células sanguíneas (neutropenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) asociados con la administración de levetiracetam, generalmente al comienzo del tratamiento. Se recomienda el recuento sanguíneo completo en pacientes que experimenten debilidad importante, pirexia, infecciones recurrentes o trastornos de la coagulación.

Suicidio

Se han reportado casos de suicidio, intento de suicidio, ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos mostró un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. El mecanismo de este riesgo no se conoce. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o ideación y comportamiento suicida y debe considerarse un tratamiento adecuado. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser advertidos de buscar consejo médico si aparecen signos de depresión y/o ideación o comportamiento suicida.

Comportamientos anormales y agresivos.

El levetiracetam puede causar síntomas psicóticos y alteraciones del comportamiento que incluyen irritabilidad y agresividad. Se debe controlar a los pacientes tratados con levetiracetam para detectar el desarrollo de signos psiquiátricos que sugieran cambios importantes de humor y/o personalidad. Si se observan tales comportamientos, se debe considerar la adaptación del tratamiento o la interrupción gradual. Si se considera la suspensión, consulte la sección posología.

Empeoramiento de las convulsiones

Al igual que con otros tipos de fármacos antiepilépticos, el levetiracetam rara vez puede exacerbar la frecuencia o la gravedad de las convulsiones. Este efecto paradójico se notificó principalmente durante el primer mes después del inicio o aumento de la dosis de levetiracetam, y fue reversible al suspender el fármaco o disminuir la dosis. Se debe advertir a los pacientes que consulten a su médico inmediatamente en caso de agravamiento de la epilepsia.

Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma

Se han observado casos raros de prolongación del intervalo QT del ECG durante la vigilancia poscomercialización. Levetiracetam debe usarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc, en pacientes tratados concomitantemente con fármacos que afecten al intervalo QTc o en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante o alteraciones electrolíticas.

Población pediátrica

La formulación de comprimidos no está adaptada para su uso en bebés y niños menores de 6 años.

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto sobre el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, la inteligencia, el crecimiento, la función endocrina, la pubertad y fertilidad en los niños siguen siendo desconocidos.

La solución oral contiene metilparabeno y propilparabeno que pueden causar reacciones alérgicas.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Medicamentos antiepilépticos

Los datos previos a la comercialización a partir de estudios clínicos realizados en adultos indican que el levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos existentes (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos

antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de Levetiracetam.

Como en los adultos, no hay evidencia de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que reciben hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam.

Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que el tratamiento adyuvante con levetiracetam administrado por vía oral no influyó en las concentraciones séricas estacionarias de carbamazepina y valproato administrados concomitantemente. Sin embargo, los datos sugieren un incremento del clearance del levetiracetam del 20% en niños que toman medicamentos antiepilépticos inductores de enzimas. No es necesario el ajuste de la dosis.

Probenecid

Se ha demostrado que el Probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueante de la secreción tubular renal inhibe el clearance renal del metabolito principal, pero no el del levetiracetam. Sin embargo, la concentración de este metabolito permanece baja.

Metotrexato

Se ha informado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que resulta en un aumento / prolongación de la concentración de metotrexato en sangre a niveles potencialmente tóxicos. Los niveles de metotrexato y levetiracetam en sangre deben controlarse cuidadosamente en pacientes tratados concomitantemente con los dos fármacos.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas

La administración de levetiracetam 1000 mg al día no tuvo influencia sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona) no se modificaron. La administración de levetiracetam 2000 mg al día no tuvo influencia sobre la farmacocinética de digoxina y warfarina; los tiempos de protrombina no se modificaron. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética de levetiracetam.

Laxantes

Se han notificado casos aislados de disminución de la eficacia de levetiracetam cuando el laxante osmótico macrogol se ha administrado concomitantemente con levetiracetam oral. Por tanto, no se debe tomar macrogol por vía oral durante una hora antes y durante una hora después de tomar levetiracetam.

Alimentos y alcohol

El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por los alimentos, pero la tasa de absorción se redujo ligeramente.

No hay datos disponibles sobre la interacción de levetiracetam con alcohol.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe brindar asesoramiento especializado a las mujeres en edad fértil. El tratamiento con levetiracetam debe revisarse cuando una mujer planea quedar embarazada. Al igual que con todos los medicamentos antiepilépticos, se debe evitar la interrupción repentina de levetiracetam, ya que esto puede provocar convulsiones que podrían tener graves consecuencias para la mujer y el feto. Se debe preferir la monoterapia siempre que sea posible porque la terapia con múltiples medicamentos antiepilépticos podrían estar asociados con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, dependiendo de los antiepilépticos asociados.

Embarazo

Una gran cantidad de datos postcomercialización sobre mujeres embarazadas expuestas a levetiracetam en monoterapia, más de 1800, de las cuales en más de 1500



exposiciones ocurrieron durante el 1er trimestre) no sugieren un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas importantes. Solo se dispone de pruebas limitadas sobre el desarrollo neurológico de los niños expuestos a la monoterapia con levetiracetam en el útero.

Sin embargo, los estudios epidemiológicos actuales (en aproximadamente 100 niños) no sugieren un mayor riesgo de trastornos o retrasos del desarrollo neurológico.

Levetiracetam puede usarse durante el embarazo, si después de una evaluación cuidadosa se considera clínicamente necesario. En tal caso, se recomienda la dosis efectiva más baja.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de levetiracetam. Se ha observado una disminución de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta el 60% de la concentración inicial antes del embarazo). Debe garantizarse un manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas tratadas con levetiracetam.

Lactancia

El levetiracetam se excreta en la leche materna humana. Por tanto, no se recomienda la lactancia.

Sin embargo, si es necesario el tratamiento con levetiracetam durante la lactancia, se debe sopesar el beneficio / riesgo del tratamiento teniendo en cuenta la importancia de la lactancia.

Fertilidad

No se detectó ningún impacto sobre la fertilidad en los estudios con animales. No hay datos clínicos disponibles, se desconoce el riesgo potencial para humanos.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas

Levetiracetam tiene una influencia leve o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual, algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al comienzo del tratamiento o después de un aumento de la dosis. Por lo tanto, se recomienda precaución en los pacientes cuando realicen tareas calificadas, por ejemplo, conducir vehículos o manejar maquinaria. Se les aconseja a los pacientes no conducir o utilizar máquinas hasta que se demuestre que su capacidad para realizar estas actividades no se ve afectada.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron nasofaringitis, somnolencia, dolor de cabeza, fatiga y mareos. El perfil de reacciones adversas que se presenta a continuación se basa en el análisis de ensayos clínicos combinados controlados con placebo con todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3.416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos se complementan con el uso de levetiracetam en los correspondientes estudios de extensión abiertos, así como con la experiencia poscomercialización. El perfil de seguridad de levetiracetam es generalmente similar en todos los grupos de edad (pacientes adultos y pediátricos) y en todas las indicaciones aprobadas para la epilepsia.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos (adultos, adolescentes, niños y lactantes > 1 mes) y de la experiencia postcomercialización se enumeran en la

siguiente tabla por Sistema de Clasificación de Órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad y su frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1 / 10$); frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$) y muy raras ($< 1 / 10.000$).

<u>MedDRA SOC</u>	<u>Categoría de frecuencia</u>			
	<u>Muy frecuente</u>	<u>Frecuente</u>	<u>Poco frecuente</u>	<u>Rara</u>
<u>Infecciones e infestaciones.</u>	Nasofaringitis			Infección
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático.</u>			Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>				Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), Hipersensibilidad (incluidos angioedema y anafilaxia)
<u>Trastornos del metabolismo y la nutrición.</u>		Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia
<u>Desórdenes psiquiátricos</u>		Depresión, hostilidad / agresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo / irritabilidad	Intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinaciones, ira, estado de confusión, ataque de pánico, labilidad afectiva / cambios de humor, agitación	Suicidio consumado, trastorno de la personalidad, pensamiento anormal, delirio
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	Somnolencia, dolor de cabeza.	Convulsiones, trastornos del equilibrio, mareos, letargo, temblores.	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal / ataxia, parestesia, alteración de la atención	Coreoatetosis, discinesia, hiperkinesia, alteración de la marcha, encefalopatía, agravamiento de las convulsiones
<u>Trastornos oculares</u>			Diplopía, visión borrosa	

<u>Trastornos del oído y del laberinto.</u>		Vértigo		
<u>Trastornos cardiacos</u>				QT del electrocardiograma prolongado
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>		Tos		
<u>Desórdenes gastrointestinales</u>		Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas.		Pancreatitis
<u>Trastornos hepatobiliares</u>			Prueba de función hepática anormal	Insuficiencia hepática, hepatitis
<u>Trastornos renales y urinarios</u>				Lesión renal aguda
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		Sarpullido	Alopecia, eccema, prurito,	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>			Debilidad muscular, mialgia	Aumento de la rabdomiólisis y de la creatinfosfoquinasa en sangre *
<u>Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio</u>		Astenia / fatiga		
<u>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos</u>			Lesión	

*La prevalencia es significativamente mayor en pacientes japoneses en comparación con pacientes no japoneses.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam se coadministra con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó recuperación cuando se suspendió el levetiracetam.

La supresión de la médula ósea se identificó en algunos de los casos de pancitopenia. Los casos de encefalopatía generalmente ocurrieron al comienzo del tratamiento (pocos días a algunos meses) y fueron reversibles después de la interrupción del tratamiento.



Población pediátrica

En pacientes de 1 mes a menos de 4 años, un total de 190 pacientes han sido tratados con levetiracetam en estudios de extensión abiertos y controlados con placebo. Sesenta de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en estudios controlados con placebo. En pacientes de 4 a 16 años, un total de 645 pacientes han sido tratados con levetiracetam en estudios de extensión abiertos y controlados con placebo. 233 de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en estudios controlados con placebo. En ambos rangos de edad pediátrica, estos datos se complementan con la experiencia poscomercialización del uso de levetiracetam.

Además, 101 bebés menores de 12 meses han estado expuestos en un estudio de seguridad posterior a la autorización. No se identificaron nuevos problemas de seguridad para el levetiracetam en lactantes menores de 12 meses con epilepsia.

El perfil de reacciones adversas del levetiracetam es generalmente similar en todos los grupos de edad y en las indicaciones aprobadas para la epilepsia. Los resultados de seguridad en pacientes pediátricos en estudios clínicos controlados con placebo fueron consistentes con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos, excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y conductuales que fueron más comunes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años, vómitos (muy frecuentes, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4%), cambios de humor (frecuente, 2,1%), labilidad afectiva (frecuente, 1,7%), agresión (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) se notificaron con mayor frecuencia que en otros rangos de edad o en el perfil de seguridad general. En bebés y niños de 1 mes a menos de 4 años, irritabilidad (muy frecuente, 11,7%) y coordinación anormal (frecuente, 3,3%) fueron reportados más frecuentemente que en otros rangos de edad o en el perfil de seguridad general.

Un estudio de seguridad pediátrico doble ciego controlado con placebo con un diseño de no inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos del levetiracetam en niños de 4 a 16 años con convulsiones de inicio parcial. Se concluyó que levetiracetam no fue diferente (no inferior) del placebo con respecto al cambio desde el inicio de la puntuación Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite en la población por protocolo. Los resultados relacionados con el funcionamiento conductual y emocional indicaron un empeoramiento en los pacientes tratados con levetiracetam en el comportamiento agresivo medido de forma estandarizada y sistemática utilizando un instrumento validado (CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist). Sin embargo, los sujetos que tomaron levetiracetam en el estudio de seguimiento abierto a largo plazo no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su funcionamiento conductual y emocional; en particular, las medidas de comportamiento agresivo no fueron peores que la línea de base.

SOBREDOSIS

Síntomas

Se han observado somnolencia, agitación, agresividad, disminución del nivel de conciencia, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

Tratamiento de la sobredosis

Después de una sobredosis aguda, el estómago puede vaciarse por lavado gástrico o por inducción del vómito. No existe un antídoto específico para levetiracetam. El tratamiento de la sobredosis será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficacia de la eliminación por diálisis es del 60% para levetiracetam y del 74% para el metabolito principal.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:



Hospital R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

MODO DE CONSERVACION

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.

PRESENTACIONES

Comprimidos recubiertos:

Envases conteniendo: 20, 30, 45, 50, 60, 90 y 100 comprimidos recubiertos.

Solución oral:

Envases conteniendo:

1 frasco de 150 ml con jeringa dosificadora con capacidad de carga de hasta 1000 mg (equivalente a 10 ml) graduada cada 25 mg (equivalente a 0,25 ml) y jeringa dosificadora con capacidad de carga de hasta 200 mg (equivalente a 2 ml) graduada cada 0,1 ml (equivalente a 10 mg);

2 frascos de 150 ml cada uno con jeringa dosificadora con capacidad de carga de hasta 1000 mg (equivalente a 10 ml) graduada cada 25 mg (equivalente a 0,25 ml) y jeringa dosificadora con capacidad de carga de hasta 200 mg (equivalente a 2 ml) graduada cada 0,1 ml (equivalente a 10 mg).

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 53.070

Disposición ANMAT N°.....Elaborado en: Donato Zurlo, Virgilio 844, C.A.B.A.

Tel.: 0800-555-7668

Directora Técnica: Silvia Gelli – Farmacéutica.

Fecha de revisión:

Disposición ANMAT N°

.....



GELLI Silvia Inés
CUIL 27135226721



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-14501743- RONTAG - Prospectos - Certificado N53.070

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.02.14 15:41:53 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.02.14 15:41:54 -03:00