



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 6368

BUENOS AIRES, 07 AGO 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006042-14-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A., solicita autorización para importar la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, con la concentración de LEVETIRACETAM 500 y LEVETIRACETAM 750; para la especialidad medicinal denominada: RACETAM, inscrita en el REM con el Certificado N° 56.250.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4to, 14 y concordantes del Decreto N° 150/92.

LV

Rp
/



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 6368

Que la nueva forma farmacéutica de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de BÉLGICA; como país de origen y es elaborada en BÉLGICA, observándose su consumo en ESTADOS UNIDOS un país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92.

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado, para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I, serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 179 y 180 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la presente se dicta sobre la base de las atribuciones conferidas por el Decreto N° 1490/92 y del Decreto N° 1886/14.

LV
20
[Handwritten signatures]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N°

6308

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA con la concentración de LEVETIRACETAM 500 y LEVETIRACETAM 750, para la especialidad medicinal denominada RACETAM las cuales se denominarán RACETAM XR 500 y RACETAM XR 750.

ARTICULO 2.- Aceptase los datos característicos para la nueva forma farmacéutica COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.250 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º.- Inscríbese la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

LV
F. 2



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N°

6368

ARTICULO 5º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-006042-14-3

DISPOSICIÓN N°

6368

mb

20.
[Handwritten signature]

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1888/2010
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6.368**..., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.250, la nueva forma farmacéutica solicitada por la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A. para la especialidad medicinal denominada RACETAM, otorgada según Disposición N° 2861/11, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-016696-10-8.

Nombre Comercial: RACETAM XR 500.

Genérico/s: LEVETIRACETAM.

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Clasificación ATC: N03AX14.

Vías de Administración: ORAL.

Indicaciones: Es un medicamento antiepiléptico indicado para terapia complementaria en el tratamiento de ataques epilépticos de inicio parcial en pacientes de >16 años de edad con epilepsia.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración/es: LEVETIRACETAM 500 mg.

LV
Rp.
C
d



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

Excipientes: Hipromelosa 187,75 mg, Anhídrido Silícico Coloidal 3,50 mg, Polietilenglicol 6000 7,00 mg, Estearato de Magnesio 1,75 mg, Opadry 85F18422 Blanco 21,00 mg, Opacode Rojo S-1-1666 trazas.

Origen del Producto: sintético.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD CON TAPA A ROSCA A PRUEBA DE NIÑOS.

Presentación: 30 y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Contenido por Unidad de Venta: 30 y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de Conservación: Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30° C. Mantener en su envase original.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA

Nombre Comercial: RACETAM XR 750.

Genérico/s: LEVETIRACETAM.

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Clasificación ATC: N03AX14.

Vías de Administración: ORAL.

LV
RP.
27



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

Indicaciones: Es un medicamento antiepiléptico indicado para terapia complementaria en el tratamiento de ataques epilépticos de inicio parcial en pacientes de >16 años de edad con epilepsia.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración/es: LEVETIRACETAM 750 mg.

Excipientes: Hipromelosa 281,625 mg, Anhídrido Silícico Coloidal 5,25 mg, Polietilenglicol 6000 10,50 mg, Estearato de Magnesio 2,625 mg, Opadry 85F18422 Blanco 31,50 mg, Opacode Rojo S-1-1666 trazas.

Origen del Producto: sintético.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD CON TAPA A ROSCA A PRUEBA DE NIÑOS.

Presentación: 30 y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Contenido por Unidad de Venta: 30 y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de Conservación: Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30° C. Mantener en su envase original.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA.

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: BÉLGICA.

LV

20.
/



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador (dirección): UCB
Pharma S.A., Chemin du Foriest B-1420 Braine-L'Alleud-BÉLGICA.

Nombre o razón social del establecimiento de control de calidad:
LABORATORIOS BAGÓ S.A., Calle 4 N° 1429 – Ciudad de la Plata –
Provincia de Buenos Aires.

Proyecto de Rótulos de fojas 60 a 63, 90 a 93, 120 a 123, Prospectos a
fojas 64 a 84, 94 a 114, 124 a 144, información para paciente 85 a 89,
115 a 119, 145 a 149; a desglosar las fojas 60 a 63, 64 a 84, 85 a 89,
los que formarán parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de
Autorización N° 56.250.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones de la
firma LABORATORIOS BAGÓ S.A., Titular del Certificado de Autorización
N° 56.250, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del
mes..... 07 AGO 2015

Expediente N° 1-0047-0000-006042-14-3

DISPOSICION N°:

6368

mb

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1988/2015
A.N.M.A.T.

ORIGINAL



6368
07 AGO 2015

PROYECTO DE RÓTULO

Racetam XR 500

Levetiracetam 500 mg

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Belga

EXPENDIO BAJO RECETA

Fórmula Cual-quantitativa:

Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Levetiracetam 500 mg. Excipientes: Hipromelosa, Anhídrido silícico coloidal, Polietilenglicol 6000, Estearato de magnesio, Opadry 85F18422 Blanco, Opacode Rojo S-1-1666.

Contenido: Envase conteniendo 30 Comprimidos Recubiertos.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30° C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.250.


Bajo licencia de:

UCB Pharma SA
Chemin du Foriest,
B-1420 Braine-l'Alleud Bélgica

Elaborado por:

UCB Pharma SA
Chemin du Foriest,
B-1420 Braine-l'Alleud Bélgica


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA ECHEVERRÍA
FARMACEÚTICA
Ma. 11.742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEÚTICA
Ma. 11.832


Ética al servicio de la salud

ORIGINAL



6368

Importado, comercializado y distribuido por:



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.


www.bago.com.ar

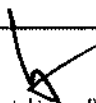
Fecha de Vencimiento:

Partida Nro.:

Serie de Fabricación:

Nota: Los envases conteniendo 60 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, llevarán el mismo texto.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
FAULST ECHEBERRIA
FARMACEUTICA
Ma 11.742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832



ORIGINAL

A.N.M.A. 7
FOLIO
62
REG. DE ENTREGA

6368

PROYECTO DE RÓTULO

Racetam XR 750
Levetiracetam 750 mg
Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Belga
EXPENDIO BAJO RECETA

Fórmula Cual-quantitativa:
Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Levetiracetam 750 mg. Excipientes: Hipromelosa, Anhídrido silícico coloidal, Polietilenglicol 6000, Estearato de magnesio, Opadry 85F18422 Blanco, Opacode Rojo S-1-1666.

Contenido: Envase conteniendo 30 Comprimidos Recubiertos.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30° C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.250.

Bajo licencia de:
UCB Pharma SA
Chemin du Foriest,
B-1420 Braine-l'Alleud Bélgica

Elaborado por:
UCB Pharma SA
Chemin du Foriest,
B-1420 Braine-l'Alleud Bélgica

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS B. C. S. A.
NADINA M. H. Y. L. R.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL



6368

Importado, comercializado y distribuido por:

△ Bagó

Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.


www.bago.com.ar

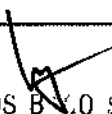
Fecha de Vencimiento:

Partida Nro.:

Serie de Fabricación:

Nota: Los envases conteniendo 60 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, llevarán el mismo texto.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

△ Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINA'



6368

PROYECTO DE PROSPECTO

Racetam XR 500 - 750
Levetiracetam 500 – 750 mg

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Belga

EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Racetam XR 500

Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Levetiracetam 500 mg. Excipientes: Hipromelosa, Anhídrido silícico coloidal, Polietilenglicol 6000, Estearato de magnesio, Opadry 85F18422 Blanco, Opacode Rojo S-1-1666.

Racetam XR 750

Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Levetiracetam 750 mg. Excipientes: Hipromelosa, Anhídrido silícico coloidal, Polietilenglicol 6000, Estearato de magnesio, Opadry 85F18422 Blanco, Opacode Rojo S-1-1666.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticonvulsivante.
Código ATC: N03A X14.

INDICACIONES

Racetam XR es un medicamento antiepiléptico indicado para terapia complementaria en el tratamiento de ataques epilépticos de inicio parcial en pacientes de >16 años de edad con epilepsia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Racetam XR es un medicamento antiepiléptico que se encuentra disponible como comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 500 mg y 750 mg (de color blanco) para administración oral.
El nombre químico del Levetiracetam, un enantiómetro individual, es (-)-(S)-alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, su fórmula molecular es C₈H₁₄N₂O₂ y su peso molecular

Handwritten mark

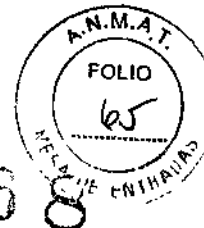
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA E. ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYHORUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

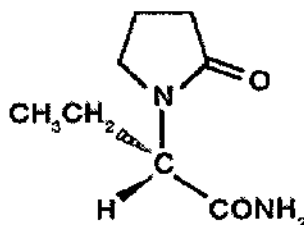
Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

6368



es 170,21. El Levetiracetam no está relacionado químicamente con los medicamentos antiepilépticos (AE) existentes. Tiene la siguiente fórmula estructural:



El Levetiracetam es un polvo cristalino de color blanco a blanquecino con olor ligero y sabor amargo. Es muy soluble en agua (104,0 g/100 ml). Es libremente soluble en cloroformo (65,3 g/100 ml) y en metanol (53,6 g/100 ml), soluble en etanol (16,5 g/100 ml), levemente soluble en acetonitrilo (5,7 g/100 ml) y prácticamente insoluble en n-hexano. (Los límites de solubilidad se expresan como g/100 ml de solvente).

Acción Farmacológica

Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo preciso por el cual el Levetiracetam ejerce su efecto antiepiléptico. La actividad antiepiléptica de Levetiracetam fue evaluada en una variedad de modelos animales de ataques epilépticos. El Levetiracetam no inhibió crisis epilépticas individuales inducidas por estimulación máxima con corriente eléctrica o diferentes quimioconvulsivantes y mostró solamente una actividad mínima en la estimulación submáxima y en las pruebas de umbral. Sin embargo, se observó protección contra la actividad secundariamente generalizada a partir de ataques epilépticos focales inducidos por pilocarpina y ácido kaínico, dos quimioconvulsivantes que inducen crisis epilépticas que imitan algunas características de las crisis epilépticas parciales complejas en seres humanos con generalización secundaria. El Levetiracetam también mostró propiedades inhibitorias en el modelo de excitación en ratas, otro modelo de crisis epilépticas parciales complejas en seres humanos, durante el desarrollo de la excitación y en el estado completamente excitado. El valor predictivo de estos modelos animales para tipos específicos de epilepsia en seres humanos es incierto.

Los registros *in vitro* e *in vivo* de actividad epileptiforme del hipocampo han mostrado que el Levetiracetam inhibe las descargas "en ráfaga" del potencial de acción sin afectar la excitabilidad neuronal normal, sugiriendo que podría prevenir selectivamente la hipersincronización de la excitación epileptiforme y la propagación de la actividad de ataques epilépticos.

El Levetiracetam en concentraciones de hasta 10 μ M no demostró afinidad de unión para una variedad de receptores conocidos, como los que están asociados con benzodiazepinas, GABA (ácido gama-aminobutírico), glicina, NMDA (N-metil-D-aspartato), sitios de recaptación y sistemas de mensajeros secundarios. Además, estudios *in vitro* no han encontrado un efecto del Levetiracetam en las corrientes neuronales de

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

 **Bagó**
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL 6368



sodio activadas por voltaje o de calcio tipo T y Levetiracetam no parece facilitar directamente la neurotransmisión GABAérgica. Sin embargo, estudios in vitro han demostrado que el Levetiracetam se opone a la actividad de moduladores negativos de corrientes activadas por GABA y glicina e inhibe parcialmente las corrientes de calcio tipo N en células neuronales.

Se ha descrito un sitio de unión neuronal saturable y estereoselectivo en el tejido cerebral de la rata para Levetiracetam. Datos experimentales indican que este sitio de unión es la proteína de vesículas sinápticas SV2A, que se consideró involucrada en la regulación de la exocitosis vesicular. Si bien no se comprende la significación molecular de la unión de Levetiracetam a la proteína de vesículas sinápticas SV2A, el Levetiracetam y análogos relacionados mostraron una graduación de su afinidad para SV2A que se correlaciona con la potencia de su actividad anticonvulsiva en ratones propensos a convulsiones audiogénicas. Estos hallazgos sugieren que la interacción de Levetiracetam con la proteína SV2A podría contribuir al mecanismo de acción antiepiléptico del medicamento.

Farmacocinética

Generalidades

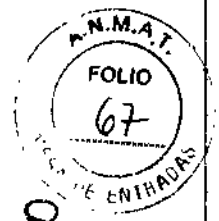
La biodisponibilidad de los comprimidos de Levetiracetam de liberación prolongada es similar a la de los comprimidos Levetiracetam de liberación inmediata. La farmacocinética (Área bajo la curva -AUC, según su sigla en Inglés- y Concentración plasmática máxima -C_{máx}) demostró ser proporcional a la dosis luego de la administración de una dosis única de 1000 mg, 2000 mg y 3000 mg de Levetiracetam de liberación prolongada. La vida media en plasma de Levetiracetam de liberación prolongada es de aproximadamente 7 horas.

El Levetiracetam se absorbe casi completamente luego de la administración oral. La farmacocinética de Levetiracetam es lineal y no varía con el tiempo, con baja variabilidad dentro y entre los individuos. El Levetiracetam no se une significativamente a las proteínas (<10% de unión) y su volumen de distribución es cercano al volumen de agua intracelular y extracelular. Sesenta y seis por ciento (66%) de la dosis se excreta por vía renal sin alteración. La ruta metabólica principal del Levetiracetam (24% de la dosis) es una hidrólisis enzimática del grupo acetamida. Esta no depende del citocromo P450 hepático. Los metabolitos no tienen actividad farmacológica conocida y se excretan por vía renal. La vida media plasmática en los estudios es de aproximadamente 6 a 8 horas. La vida media se incrementa en las personas ancianas (principalmente debido al deterioro del *clearance* renal) y en sujetos con deterioro renal.

Absorción y distribución

Las concentraciones plasmáticas máximas de Levetiracetam luego de la administración de comprimidos de liberación prolongada se producen en aproximadamente 4 horas. El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas es de aproximadamente 3 horas más con Levetiracetam de liberación prolongada que con comprimidos de liberación inmediata.

ORIGINAL 6368



La administración individual de dos comprimidos de Levetiracetam de liberación prolongada de 500 mg una vez al día produjo concentraciones plasmáticas máximas y un área bajo la curva de concentración plasmática vs. tiempo comparables como lo hizo la administración de un comprimido de liberación inmediata de 500 mg dos veces al día en ayunas. Luego de la ingestión de dosis múltiples de comprimidos de Levetiracetam de liberación prolongada, la magnitud de la exposición (AUC 0-24) fue similar a la observada luego de la ingestión de dosis múltiples de comprimidos de liberación inmediata. La $C_{m\acute{a}x}$ y la concentración plasmática mínima ($C_{m\acute{i}n}$) se redujeron en un 17% y un 26% luego de la ingestión de dosis múltiples de comprimidos de Levetiracetam de liberación prolongada comparado con la ingestión de dosis múltiples de comprimidos de liberación inmediata. La ingestión de un desayuno alto en grasas y con alto nivel calórico antes de la administración de comprimidos de Levetiracetam de liberación prolongada resultó en una concentración máxima más alta, y una mediana del tiempo al pico más prolongada. La mediana del tiempo al pico ($T_{m\acute{a}x}$) fue 2 horas más prolongada luego de haber ingerido alimentos.

Dos comprimidos de 750 mg de Levetiracetam de liberación prolongada fueron bioequivalentes a una administración única de tres comprimidos de 500 mg de Levetiracetam de liberación prolongada.

Metabolismo

El Levetiracetam no se metaboliza ampliamente en los seres humanos. La vía metabólica principal es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida, que produce el metabolito ácido carboxílico, ucb L057 (24% de la dosis) y no depende de ninguna isoenzima del citocromo P450 hepático. El metabolito principal es inactivo en los modelos animales de ataques epilépticos. Se identificaron dos metabolitos menores como producto de la hidroxilación del anillo 2-oxo-pirrolidina (2% de la dosis) y la apertura del anillo 2-oxo-pirrolidina en la posición 5 (1% de la dosis). No hay interconversión enantiomérica de Levetiracetam o su metabolito principal.

Eliminación

La vida media plasmática del Levetiracetam en adultos es de 7 ± 1 hora y no es afectada por la dosis o la administración repetida. El Levetiracetam se elimina de la circulación sistémica mediante excreción renal como medicamento inalterado que representa el 66% de la dosis administrada. El *clearance* corporal total es de 0,96 ml/min/kg y el *clearance* renal es de 0,6 ml/min/kg. El mecanismo de excreción es la filtración glomerular con reabsorción tubular parcial subsiguiente. El metabolito ucb L057 se excreta por filtración glomerular y secreción tubular activa con un *clearance* renal de 4 ml/min/kg. La eliminación del Levetiracetam se correlaciona con el *clearance* de creatinina. El *clearance* del Levetiracetam se reduce en pacientes con deficiencia de la función renal (ver "Uso en poblaciones específicas" y "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA E. ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832


Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

6368



Interacciones farmacocinéticas

Los datos in vitro sobre interacciones metabólicas indican que es poco probable que el Levetiracetam produzca, o esté sujeto a interacciones farmacocinéticas. El Levetiracetam y su metabolito principal, en concentraciones bien por encima de los niveles de $C_{máx}$ alcanzados dentro del rango de dosis terapéutica, no son inhibidores ni sustratos de alta afinidad de isoformas del citocromo P450 hepático humano, epóxido hidrolasa o enzimas de UDP-glucuronidación. Además, el Levetiracetam no afecta la glucuronidación in vitro del ácido valproico. La farmacocinética de Levetiracetam de liberación inmediata es lineal en el rango de dosis de 500 a 5000 mg. El Levetiracetam y su metabolito principal tienen menos del 10% de unión a las proteínas plasmáticas; por lo tanto, son poco probables las interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos a través de la competencia por los sitios de unión a las proteínas.

Las interacciones farmacocinéticas potenciales de o con Levetiracetam de liberación inmediata fueron evaluadas en estudios farmacocinéticos clínicos (fenitoína, ácido valproico, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales, probenecid) y a través de un examen sistemático farmacocinético en estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con epilepsia (Ver "INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS"). Se espera que el potencial de interacciones farmacológicas de Levetiracetam de liberación prolongada sea similar al de Levetiracetam de liberación inmediata.

Poblaciones especiales

Ancianos

No hay suficientes datos farmacocinéticos para establecer específicamente el uso de Levetiracetam de liberación prolongada en la población anciana.

La farmacocinética de Levetiracetam de liberación inmediata fue evaluada en 16 sujetos ancianos (61-88 años de edad) con un *clearance* de creatinina que variaba de 30 a 74 ml/min. Luego de la administración oral de una dosificación dos veces al día durante 10 días, el *clearance* corporal total disminuyó en un 38% y la vida media fue 2,5 horas más prolongada en los ancianos comparado con adultos sanos. Esto se debe muy probablemente a la reducción en la función renal en estos sujetos.

Pacientes pediátricos


No se ha establecido la seguridad y la efectividad de Levetiracetam de liberación prolongada en pacientes de menos de 16 años de edad.

Sexo

La $C_{máx}$ de Levetiracetam de liberación prolongada fue del 21-30% más alta y el AUC fue del 8-18% más alto en las mujeres (N=12) comparado con los hombres (N=12). Sin embargo, los aclaramientos ajustados por peso corporal fueron comparables.

Raza

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de los efectos de la raza con Levetiracetam de liberación prolongada o de liberación inmediata. Sin embargo, las comparaciones entre estudios que involucraban a sujetos de raza blanca (N=12) y


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
Ma. 11 742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832


Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

A.N.M.A.T.
FOLIO
69
6368

asiáticos (N=12) muestran que la farmacocinética de Levetiracetam de liberación inmediata era comparable entre ambas razas.

Insuficiencia renal

El efecto de Levetiracetam de liberación prolongada en pacientes con deficiencia de la función renal no se evaluó en estudios bien controlados. Sin embargo, se espera que el efecto en pacientes tratados con Levetiracetam de liberación prolongada sea similar al que se vio en estudios clínicos controlados de comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata. En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal en diálisis, se recomienda que se utilice Levetiracetam de liberación inmediata en lugar de Levetiracetam de liberación prolongada.

La disposición de Levetiracetam de liberación inmediata se estudió en sujetos adultos con diferentes grados de función renal. El *clearance* corporal total de Levetiracetam se redujo en pacientes con insuficiencia de la función renal en un 40% en el grupo con insuficiencia renal leve (CLcr = 50-80 ml/min), 50% en el grupo con insuficiencia renal moderada (CLcr = 30-50 ml/min) y 60% en el grupo con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min). El *clearance* de Levetiracetam se correlaciona con el *clearance* de creatinina.

En pacientes anúricos (enfermedad renal en etapa terminal), el *clearance* corporal total se redujo en un 70% comparado con sujetos normales (CLcr >80 ml/min). Aproximadamente el 50% de la cantidad total de Levetiracetam en el organismo es eliminado durante un procedimiento de hemodiálisis estándar de 4 horas.

La dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia de la función renal que estén recibiendo Levetiracetam; debe administrarse Levetiracetam de liberación inmediata a pacientes en diálisis (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) a moderada (Child-Pugh B) no hubo cambios en la farmacocinética de Levetiracetam. En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) el *clearance* corporal total fue del 50% del de los individuos normales, pero la disminución del *clearance* renal dio cuenta de la mayor parte de la reducción. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe iniciarse con una dosis de 1000 mg una vez al día. La dosis diaria puede ajustarse en incrementos de 1000 mg cada 2 semanas hasta una dosis máxima recomendada de 3000 mg/día.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
FARMACEUTICA
Ma. 11 742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

368



Pacientes adultos con compromiso de la función renal

La dosificación de **Racetam XR** debe individualizarse de acuerdo con el estado de la función renal del paciente. Las dosis recomendadas y el ajuste de la dosis para adultos se muestran en la Tabla 1. Para utilizar esta tabla de dosificaciones, es necesaria una estimación del *clearance* de creatinina (CLcr) del paciente en ml/min. El CLcr, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) utilizando la fórmula siguiente:

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

El ajuste del CLcr por área de superficie corporal (Sup. Corp.) se realiza de la siguiente manera:

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

Tabla 1. Ajuste de la dosificación en pacientes adultos con insuficiencia renal

Grupo	Clearance de Creatinina (ml/min)	Dosis (mg)	Frecuencia
Normal	> 80	1000 a 3000	Cada 24 horas
Leve	50-80	1000 a 2000	Cada 24 horas
Moderado	30-50	500 a 1500	Cada 24 horas
Severo	< 30	500 a 1000	Cada 24 horas

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al Levetiracetam, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Conducta e ideas suicidas

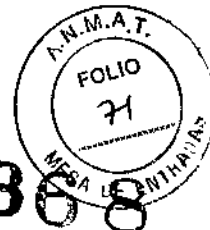
Los medicamentos antiepilépticos (AE), incluyendo **Racetam XR**, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes que reciben estos medicamentos por cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier AE por alguna indicación deben ser monitoreados en cuanto a la aparición o empeoramiento de depresión,

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACEÚTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S. A.
NADINA M. PRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEÚTICA
Ma. 11.832

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL 368



pensamientos o conducta suicida y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia complementaria) de 11 AE diferentes mostraron que los pacientes aleatorizados a uno de los AE tuvieron aproximadamente el doble del riesgo (Riesgo Relativo ajustado 1,8, IC 95%: 1,2, 2,7) de pensamiento o conducta suicida comparado con los pacientes aleatorizados a placebo. En estos ensayos, que tenían una mediana de duración del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de conducta o ideas suicidas entre 27.863 pacientes tratados con AE fue del 0,43% comparado con 0,24% entre 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o conducta suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con AE en los ensayos y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir alguna conclusión acerca del efecto de las drogas sobre el suicidio.

El riesgo incrementado de pensamientos o conducta suicida se observó tan pronto como una semana después de iniciar el tratamiento farmacológico con AE y continuó durante todo el tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, el riesgo de pensamientos o conducta suicida después de las 24 semanas no pudo ser evaluado.

El riesgo de pensamientos o conducta suicida fue generalmente consistente para los diversos fármacos según los datos analizados. El hallazgo de riesgo incrementado con AE de diferentes mecanismos de acción y entre una variedad de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los AE utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente por edad (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados. La Tabla 2 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AE evaluados.

Tabla 2. Riesgo por indicación para medicamentos antiepilépticos en los análisis agrupados

Indicación	Grupo placebo Eventos/ 1000 pacientes	Grupo con medicamentos AE Eventos/1000 pacientes	Riesgo Relativo: Incidencia de eventos en pacientes con AE/ Incidencia en pacientes con placebo	Diferencia del Riesgo: Pacientes adicionales con AE y eventos / 1000 pacientes
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Psiquiátricas	5,7	8,5	1,5	2,9
Otras	1,0	1,8	1,9	0,9
Total	2,4	4,3	1,8	1,9

El riesgo relativo de pensamientos o conducta suicida fue superior en ensayos clínicos para epilepsia que en ensayos clínicos para condiciones psiquiátricas o de otro tipo, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátricas.

Cualquiera que considere prescribir **Racetam XR** o cualquier otro AE debe contrapesar el riesgo de pensamientos o conducta suicida con el riesgo de la enfermedad sin tratamiento. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben AE están asociadas por sí mismas con morbilidad y mortalidad y un riesgo incrementado de

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA ESCOBARRIA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.632

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL



6368

pensamientos y conducta suicidas. Si aparecieran pensamientos y conducta suicidas durante el tratamiento, el médico que prescribe el medicamento debe considerar si la aparición de estos síntomas en un paciente determinado podría estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben estar informados acerca de que los AE aumentan el riesgo de pensamientos y conducta suicida y se les debe aconsejar sobre la necesidad de estar alertas por el surgimiento o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta, o la aparición de pensamientos y conducta suicidas, o pensamientos relacionados con hacerse daño. Las conductas preocupantes deben informarse inmediatamente a los profesionales de la salud.

Reacciones adversas neuropsiquiátricas

Con Levetiracetam de liberación prolongada

En algunos pacientes que experimentan ataques epilépticos de comienzo parcial, **Racetam XR** causa somnolencia, mareos y anomalías en el comportamiento.

En el ensayo controlado, doble ciego, de Levetiracetam de liberación prolongada en pacientes que experimentaban ataques epilépticos de comienzo parcial, el 7,8% de los pacientes tratados con Levetiracetam de liberación prolongada experimentó somnolencia comparado con el 2,5% de los pacientes tratados con placebo. Se informaron mareos en el 5,2% de los pacientes tratados con Levetiracetam de liberación prolongada comparado con el 2,5% de los pacientes tratados con placebo.


Un total de 6,5% de los pacientes tratados con Levetiracetam de liberación prolongada experimentaron trastornos del comportamiento no psicóticos (informados como irritabilidad y agresión) comparado con el 0% de los pacientes tratados con placebo. Se informó irritabilidad en el 6,5% de los pacientes tratados con Levetiracetam de liberación prolongada. Se informó agresión en el 1,3% de los pacientes tratados con Levetiracetam de liberación prolongada.


Ningún paciente discontinuó el tratamiento o tuvo una reducción de la dosis como resultado de estas reacciones adversas.

El número de pacientes expuestos a Levetiracetam de liberación prolongada fue considerablemente menor que el número de pacientes expuestos a comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata en ensayos controlados. Por lo tanto, ciertas reacciones adversas observadas en los ensayos controlados de Levetiracetam de liberación inmediata también pueden ocurrir en pacientes que están recibiendo Levetiracetam de liberación prolongada.

Con Levetiracetam de liberación inmediata

En ensayos controlados de comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata en pacientes que experimentaban ataques epilépticos de comienzo parcial, Levetiracetam de liberación inmediata ocasiona la aparición de reacciones adversas del sistema nervioso central que pueden clasificarse en las siguientes categorías: 1) somnolencia y fatiga, 2) dificultades en la coordinación, y 3) anomalías en el comportamiento.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA E. RIVERO
FARMACEUTICA
MÉX. 11-742


LABORATORIOS BAGÓ S.A. Ética al servicio de la salud
NADINA M. HAYLLER
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
MÉX. 11-832

ORIGINAL

6368



En ensayos controlados de pacientes adultos con epilepsia que experimentaban epilepsia de comienzo parcial, el 14,8% de los pacientes tratados con Levetiracetam de liberación inmediata informó somnolencia, comparado con el 8,4% de los pacientes tratados con placebo. No hubo una relación dosis/respuesta definida hasta los 3000 mg/día.

En ensayos controlados de pacientes adultos con epilepsia de comienzo parcial, el 14,7% de los pacientes tratados informó astenia, comparado con el 9,1% de los pacientes tratados con placebo.

Un total de 3,4% de los pacientes tratados con Levetiracetam de liberación inmediata experimentó dificultades en la coordinación (informadas como ataxia, alteración en la marcha o falta de coordinación) comparado con el 1,6% de los pacientes tratados con placebo.

La somnolencia, la astenia y las dificultades en la coordinación ocurrieron más frecuentemente en las primeras 4 semanas de tratamiento.

En ensayos controlados de pacientes con epilepsia de comienzo parcial, 5 (0,7%) pacientes tratados con Levetiracetam de liberación inmediata experimentaron síntomas psicóticos comparado con 1 (0,2%) de los pacientes tratados con placebo.

Un total de 13,3% de los pacientes tratados con Levetiracetam de liberación inmediata experimentó otros síntomas del comportamiento (informados como agresión, agitación, enojo, ansiedad, apatía, despersonalización, depresión, inestabilidad emocional, hostilidad, irritabilidad) comparado con el 6,2% de los pacientes tratados con placebo.

Crisis epilépticas por discontinuación


Los medicamentos antiepilépticos, incluyendo **Racetam XR**, deben discontinuarse gradualmente para minimizar el potencial de aumento de la frecuencia de crisis epilépticas.

Anormalidades hematológicas

Aunque no hubo anomalías hematológicas obvias observadas en pacientes tratados en estudios controlados de Levetiracetam de liberación prolongada, el número limitado de pacientes hace que cualquier conclusión sea incierta. Los datos de los pacientes con ataques epilépticos parciales en los estudios controlados de Levetiracetam de liberación inmediata deben considerarse como relevantes para los pacientes tratados con Levetiracetam de liberación prolongada.

En ensayos controlados de comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata en pacientes que experimentaban ataques epilépticos de comienzo parcial, se observaron reducciones menores pero estadísticamente significativas comparado con el placebo en el recuento medio total de eritrocitos ($0,03 \times 10^6/\text{mm}^3$), hemoglobina media (0,09 g/dl) y hematocrito medio (0,38%) en pacientes tratados con Levetiracetam de liberación inmediata. Un total de 3,2% de los pacientes tratados y 1,8% de los pacientes con placebo tuvieron al menos una reducción de leucocitos posiblemente significativa ($<2,8 \times 10^9/\text{L}$), y 2,4% de los pacientes tratados y 1,4% de los pacientes con placebo tuvieron al menos una disminución en el recuento de neutrófilos posiblemente significativa ($<1,0 \times 10^9/\text{L}$). De los pacientes tratados con un recuento de neutrófilos bajo, todos excepto


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA CHEVERRIA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.632


Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

P.N.M.A.T.
FOLIO
74
6368

uno subieron o alcanzaron el valor basal con la continuación del tratamiento. Ningún paciente fue discontinuado debido a recuentos bajos de neutrófilos.

Anormalidades hepáticas

No hubo cambios significativos en los valores promedio de las pruebas funcionales hepáticas (PFH) en el ensayo controlado de Levetiracetam de liberación prolongada. Ningún paciente fue discontinuado del ensayo controlado por anomalidades en las PFH. No hubo cambios significativos en los valores promedio de las PFH en ensayos controlados de comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata en pacientes adultos; las anomalidades menores de las PFH fueron similares en pacientes tratados con la droga activa y con placebo en ensayos controlados (1,4%). Ningún paciente fue discontinuado de los ensayos controlados debido a anomalidades de las PFH excepto por 1 (0,07%) paciente adulto con epilepsia que recibía tratamiento abierto.

Pruebas de laboratorio

Aunque los efectos en las pruebas de laboratorio no fueron clínicamente significativos durante el tratamiento con Levetiracetam de liberación prolongada, se espera que los datos de los estudios controlados de comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata sean considerados como relevantes para los pacientes tratados con Levetiracetam de liberación prolongada.

Aunque la mayoría de las pruebas de laboratorio no son alteradas sistemáticamente con el tratamiento con Levetiracetam de liberación inmediata, se han observado anomalidades relativamente poco frecuentes en los parámetros hematológicos y en las pruebas funcionales hepáticas.

Embarazo

Embarazo Categoría C

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En estudios en animales, el Levetiracetam produjo evidencia de toxicidad para el desarrollo, incluyendo efectos teratogénicos, en dosis similares o mayores que las dosis terapéuticas en seres humanos. **Racetam XR** debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de Levetiracetam. Han habido informes sobre disminución de la concentración de Levetiracetam durante el embarazo. La discontinuación de tratamientos antiepilépticos puede dar como resultado el empeoramiento de la enfermedad, lo cual puede ser perjudicial para la madre y el feto.

La administración oral de Levetiracetam a ratas hembras a lo largo del embarazo y la lactancia dio como resultado un aumento en la incidencia de anomalidades esqueléticas fetales menores y retardo del crecimiento pre y posnatal de la descendencia en dosis de >350 mg/kg/día (aproximadamente el equivalente a la dosis máxima recomendada en seres humanos [DMR] de 3000 mg en una base de mg/m²) y con aumento de la mortalidad de las crías y alteraciones en la conducta de la descendencia a una dosis de 1800 mg/kg/día (6 veces la DMR en una base de mg/m²). La dosis sin efecto en el

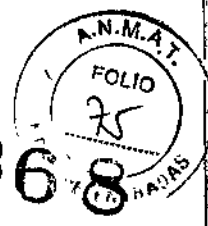
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. CHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TECNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

6368



desarrollo fue de 70 mg/kg/día (0,2 veces la DMR en una base de mg/m²). No hubo toxicidad materna evidente a las dosis utilizadas en este estudio.

La administración oral de Levetiracetam a conejas preñadas durante el período de organogénesis dió como resultado un aumento de la mortalidad embriofetal y un aumento de las incidencias de anomalías esqueléticas fetales menores en dosis >600 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la DMR en una base de mg/m²) y disminución de los pesos fetales y aumentos de las incidencias de malformaciones fetales a una dosis de 1800 mg/kg/día (12 veces la DMR en una base de mg/m²). La dosis sin efecto en el desarrollo fue de 200 mg/kg/día (1,3 veces la DMR en una base de mg/m²). También se observó toxicidad materna a 1800 mg/kg/día.

Cuando el Levetiracetam se administró por vía oral a ratas preñadas durante el período de organogénesis, los pesos fetales se redujeron y la incidencia de variaciones esqueléticas fetales se incrementó a una dosis de 3600 mg/kg/día (12 veces la DMR). Una dosis de 1200 mg/kg/día (4 veces la DMR) no tuvo efecto en el desarrollo. No hubo evidencia de toxicidad materna en este estudio.

El tratamiento de ratas con Levetiracetam durante el último tercio de la gestación y a lo largo de la lactancia no produjo efectos adversos maternos o en el desarrollo en dosis orales de hasta 1800 mg/kg/día (6 veces la DMR en una base de mg/m²).

Registro de embarazos

El uso de **Racetam XR** durante el embarazo debe hacerse por expresa indicación y bajo supervisión del médico.

A fin de contribuir al monitoreo de la seguridad de medicamentos, tanto los profesionales de la salud como las pacientes embarazadas pueden comunicar el inicio y la evolución del tratamiento en casos de embarazo a:

Correo electrónico: farmacovigilancia@bago.com.ar

Teléfono: 011-4344-2216.

Trabajo de parto y parto

Se desconoce el efecto de **Racetam XR** en el trabajo de parto y el parto en seres humanos.

Madres en período de lactancia

Levetiracetam se excreta en la leche materna. Debido al potencial de reacciones adversas serias en bebés lactantes por **Racetam XR**, el médico tratante deberá decidir si se debe discontinuar la lactancia o el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la efectividad de **Racetam XR** en pacientes de menos de 16 años de edad.

Uso geriátrico

No hubo suficiente cantidad de sujetos ancianos en ensayos controlados de epilepsia para evaluar de forma adecuada la efectividad de Levetiracetam de liberación prolongada en estos pacientes. Se espera que la seguridad de Levetiracetam de liberación


LABORATORIOS BAGO S.A.
PAULA ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742


LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. KRYLUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832


Ética al servicio de la salud

ORIGINAL 6368

prolongada en pacientes ancianos mayores de 65 años sea comparable a la seguridad observada en estudios clínicos con comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata.

Del número total de individuos en estudios clínicos de Levetiracetam de liberación inmediata, 347 eran mayores de 65 años. No se observaron diferencias en general en la seguridad entre estos individuos y sujetos más jóvenes. No hubo suficiente cantidad de sujetos ancianos en ensayos controlados de epilepsia para evaluar de forma adecuada la efectividad de Levetiracetam de liberación inmediata en estos pacientes.

Un estudio en 16 sujetos ancianos (de 61 a 88 años de edad) con administración oral de una dosis única y de dosis múltiples dos veces al día de comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata durante 10 días no mostró diferencias farmacocinéticas relacionadas solamente con la edad.

Se sabe que el Levetiracetam se excreta sustancialmente por el riñón, y el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con deficiencia de la función renal. Debido a que los pacientes ancianos tienden a tener función renal reducida, debe tenerse cuidado en la selección de la dosis y puede ser útil supervisar la función renal.

Uso en pacientes con deficiencia de la función renal

El efecto de Levetiracetam de liberación prolongada en pacientes con deficiencia de la función renal no fue evaluado en el estudio bien controlado. Sin embargo, se espera que el efecto en pacientes tratados con Levetiracetam de liberación prolongada sea similar al efecto observado en estudios bien controlados de comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata. Debe tenerse cuidado cuando se trata a pacientes con insuficiencia renal moderada y grave y a pacientes sometidos a hemodiálisis. La dosis debe reducirse en pacientes con deficiencia de la función renal que están recibiendo **Racetam XR** (ver "Farmacocinética" y "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

El *clearance* de Levetiracetam de liberación inmediata se reduce en pacientes con insuficiencia renal y se correlaciona con el *clearance* de creatinina.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE MEDICAMENTOS

No se ha evaluado el potencial de abuso y dependencia de **Racetam XR** en estudios en seres humanos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Información general

Los datos in vitro sobre interacciones metabólicas indican que es poco probable que **Racetam XR** produzca, o esté sujeto a interacciones farmacocinéticas. El Levetiracetam y su metabolito principal, en concentraciones bien por encima de los niveles de C_{máx} alcanzados dentro del rango de dosis terapéuticas, no son inhibidores ni sustratos de alta afinidad de isoformas del citocromo P450 hepático, epóxido hidrolasa o enzimas de

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11 742

LABORATORIOS BAGÓ S. A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TECNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

Bagó
Ética al servicio de la salud

glucuronidación de UDP en seres humanos. Además, el Levetiracetam no afecta la glucuronidación in vitro del ácido valproico.

El Levetiracetam circula mayormente no unido (<10% unido) a las proteínas plasmáticas; por consiguiente, son poco probables las interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos a través de la competencia por los sitios de unión a proteínas.

Las interacciones farmacocinéticas potenciales fueron evaluadas en estudios de farmacocinética clínica (fenitoína, ácido valproico, anticonceptivos orales, digoxina, warfarina, probenecid) y a través de un examen sistemático farmacocinético con comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata en los estudios clínicos controlados con placebo en pacientes con epilepsia. Los siguientes son los resultados de estos estudios. Se espera que el potencial para interacciones farmacológicas de **Racetam XR** sea esencialmente el mismo que con los comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata.

Fenitoína

Los comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata (3000 mg diarios) no tuvieron efecto en la disposición farmacocinética de la fenitoína en pacientes con epilepsia refractaria. La farmacocinética del Levetiracetam tampoco fue afectada por la fenitoína.

Ácido valproico

Los comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata (1500 mg dos veces al día) no alteraron la farmacocinética del ácido valproico en voluntarios sanos. La administración de 500 mg de ácido valproico dos veces al día no modificó la tasa o la extensión de la absorción de Levetiracetam o su *clearance* plasmático o excreción urinaria. Tampoco hubo efectos sobre la exposición y la excreción del metabolito primario, ucb L057.

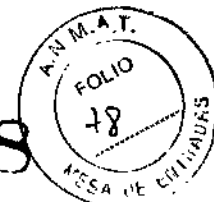
Otros medicamentos antiepilépticos

Se evaluaron también las interacciones farmacológicas potenciales entre los comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata y otros antiepilépticos (AE) (carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, primidona y ácido valproico) mediante la evaluación de las concentraciones séricas de Levetiracetam y estos AE durante estudios clínicos controlados con placebo. Estos datos indican que el Levetiracetam no influye en las concentraciones plasmáticas de otros AE y que estos AE no influyen en la farmacocinética del Levetiracetam.

Anticonceptivos orales

Los comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata (500 mg dos veces al día) no influyeron en la farmacocinética de un anticonceptivo oral que contiene 0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel, o en los niveles de hormona luteinizante y de progesterona, lo que indica que es poco probable el deterioro de la eficacia del

ORIGINAL | 6368



anticonceptivo. La coadministración de este anticonceptivo oral no influye la farmacocinética de Levetiracetam.

Digoxina

Los comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata (1000 mg dos veces al día) no influyeron en la farmacocinética ni en la farmacodinamia (ECG) de la digoxina administrada en una dosis diaria de 0,25 mg. La coadministración de digoxina no influyó en la farmacocinética del Levetiracetam.

Warfarina

Los comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata (1000 mg dos veces al día) no influyeron en la farmacocinética de warfarina R y S. El tiempo de protombina no fue afectado por el Levetiracetam. La coadministración de warfarina no afectó la farmacocinética del Levetiracetam.

Probenecid

El probenecid, un agente bloqueante de la secreción tubular renal, administrado a una dosis de 500 mg cuatro veces al día, no cambió la farmacocinética de 1000 mg de Levetiracetam administrado dos veces al día. La concentración máxima en estado de equilibrio del metabolito, ucb-L057, fue aproximadamente duplicada en presencia de probenecid mientras que la fracción del medicamento excretada inalterada en la orina siguió siendo la misma. El *clearance* renal de ucb-L057 en presencia de probenecid se redujo en un 60%, probablemente en relación con la inhibición competitiva de la secreción tubular de ucb-L057. No se estudió el efecto de los comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata sobre el probenecid.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

El médico prescriptor debe estar consciente de que las tasas de reacciones adversas de la siguiente tabla, obtenidas cuando se añadió Levetiracetam de liberación prolongada al tratamiento concurrente con antiepilépticos, no pueden utilizarse para predecir la frecuencia de experiencias adversas en el curso de la práctica médica usual en donde las características del paciente y otros factores pueden diferir de las que prevalecen durante los estudios clínicos. De forma similar, las frecuencias citadas no pueden compararse directamente con las cifras obtenidas de otras investigaciones clínicas que involucran tratamientos, usos o investigadores diferentes. Sin embargo, una inspección de esas frecuencias proporciona una base para estimar la contribución relativa de los factores farmacológicos y no farmacológicos a la incidencia de reacciones adversas en la población estudiada.

ORIGINAL 6368



Comprimidos Levetiracetam de liberación prolongada

En el estudio clínico bien controlado con Levetiracetam de liberación prolongada en pacientes con crisis epilépticas de comienzo parcial, las reacciones adversas más frecuentemente informadas en pacientes que recibían Levetiracetam de liberación prolongada en combinación con otros AE, no vistas con una frecuencia equivalente entre los pacientes tratados con placebo, fueron irritabilidad y somnolencia.

La Tabla 3 enumera reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes con epilepsia tratados con Levetiracetam de liberación prolongada que participaban en el estudio controlado con placebo y fueron numéricamente más comunes que en los pacientes tratados con placebo. En este estudio, se añadió Levetiracetam de liberación prolongada o placebo al tratamiento concurrente con otro AE. Las reacciones adversas usualmente fueron leves a moderadas en intensidad.

Tabla 3: Incidencia (%) de reacciones adversas emergentes del tratamiento en el estudio de adición, controlado con placebo, ordenadas por sistema orgánico (las reacciones adversas ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes tratados con Levetiracetam de liberación prolongada y más frecuentemente que en pacientes tratados con placebo)

Sistema corporal / Reacción adversa	Levetiracetam de liberación prolongada (N=77) %	Placebo (N=79) %
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	5	3
Infecciones e infestaciones		
Influenza	8	4
Nasofaringitis	7	5
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia	8	3
Mareo	5	3
Trastornos psiquiátricos		
Irritabilidad	7	0

Discontinuación o reducción de la dosis en el estudio clínico bien controlado de Levetiracetam de liberación prolongada.

El 5,2% de los pacientes que recibían Levetiracetam de liberación prolongada y el 2,5% de los que recibían placebo discontinuaron como resultado de un evento adverso. Las reacciones adversas que resultaron en discontinuación y que ocurrieron más frecuentemente en los pacientes tratados con Levetiracetam de liberación prolongada que en los pacientes tratados con placebo fueron astenia, epilepsia, úlceras bucales, erupción cutánea e insuficiencia respiratoria. Cada una de estas reacciones adversas dio

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. FOLEVERRIA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S. A.
NADINA M. TRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL 6368



como resultado la discontinuación en un paciente tratado con Levetiracetam de liberación prolongada y en ninguno de los pacientes tratados con placebo.

Comparación de sexo, edad y raza


No existen suficientes datos de **Racetam XR** para respaldar una conclusión firme con respecto a la distribución de los reportes de eventos adversos por sexo, edad y raza.


La Tabla 4 enumera las reacciones adversas vistas en los estudios bien controlados de comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata en pacientes adultos que experimentaban ataques epilépticos de comienzo parcial. Aunque el patrón de reacciones adversas en el estudio de Levetiracetam de liberación prolongada parece de alguna manera diferente de lo que se vio en estudios bien controlados de ataques epilépticos de comienzo parcial para los comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata, esto posiblemente se debe al número mucho más reducido de pacientes en este estudio comparado con los estudios de comprimidos de liberación inmediata. Se espera que las reacciones adversas para Levetiracetam de liberación prolongada sean similares a las que se observaron con comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata.

Comprimidos Levetiracetam de liberación inmediata

En estudios clínicos bien controlados de comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata como tratamiento complementario con otros AE en adultos con crisis epilépticas de comienzo parcial, las reacciones adversas informadas más frecuentemente, no observadas en una frecuencia equivalente entre los pacientes tratados con placebo, fueron somnolencia, astenia, infección y mareos.

La Tabla 4 enumera reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes adultos con epilepsia tratados con comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata que participaban en estudios controlados con placebo y fueron numéricamente más comunes que en pacientes tratados con placebo. En estos estudios se añadieron comprimidos Levetiracetam de liberación inmediata o placebo al tratamiento concurrente con AE. Las reacciones adversas usualmente fueron de leves a moderadas en intensidad.


LABORATORIOS BAGO S.A.
PAULA F. EHEVERRIA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742


LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. HUYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832


Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

6368



Tabla 4: Incidencia (%) de reacciones adversas emergentes del tratamiento en estudios de adición controlados con placebo en adultos con epilepsia de comienzo parcial ordenadas por sistema orgánico (las reacciones adversas ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes tratados con Levetiracetam de liberación inmediata y más frecuentemente que en los pacientes tratados con placebo)

Sistema orgánico / Reacción adversa	Levetiracetam de liberación inmediata (N=769) %	Placebo (N=439) %
Organismo en su totalidad		
Astenia	15	9
Cefalea	14	13
Infección	13	8
Dolor	7	6
Sistema digestivo		
Anorexia	3	2
Sistema nervioso		
Somnolencia	15	8
Mareos	9	4
Depresión	4	2
Nerviosismo	4	2
Ataxia	3	1
Vértigo	3	1
Amnesia	2	1
Ansiedad	2	1
Hostilidad	2	1
Parestesia	2	1
Inestabilidad emocional	2	0
Sistema respiratorio		
Faringitis	6	4
Rinitis	4	3
Aumento de la tos	2	1
Sinusitis	2	1
Órganos de los sentidos		
Diplopía	2	1

Adicionalmente, se observaron las siguientes reacciones en otros estudios bien controlados de comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata: trastornos en el equilibrio, pérdida de atención, eccema, hiperquinesia, deterioro de la memoria, mialgia, trastornos de personalidad, prurito y visión borrosa.

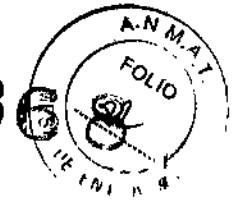
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. SCHNEIDER
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HAY
CO-DIRECTORA TECNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

636



Experiencia poscomercialización

Además de las reacciones adversas enumeradas anteriormente para los comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata, se han identificado los siguientes eventos adversos durante el uso posterior a la aprobación de los comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata. Debido a que estos eventos se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. La lista se presenta en orden alfabético: anomalía en pruebas funcionales hepáticas, ataque de pánico, coreoatetosis, debilidad muscular, discinesia, eritema multiforme, hepatitis, insuficiencia hepática, leucopenia, necrosis epidérmica tóxica, neutropenia, pancitopenia (con supresión de médula ósea identificada en algunos de estos casos), pancreatitis, pérdida de peso, síndrome de Stevens-Johnson y trombocitopenia. Se ha informado alopecia con el uso de Levetiracetam de liberación inmediata; se observó recuperación en la mayoría de los casos en los que se discontinuó el mismo.

SOBREDOSIFICACIÓN

Signos, síntomas y hallazgos de laboratorio de sobredosis aguda en seres humanos
Se espera que los signos y síntomas de sobredosis de **Racetam XR** sean similares a los observados con comprimidos de Levetiracetam de liberación inmediata.

La dosis oral más alta conocida de Levetiracetam de liberación inmediata recibida en el programa de desarrollo clínico fue de 6.000 mg/día. Además de aletargamiento, no hubo reacciones adversas en los pocos casos conocidos de sobredosis en ensayos clínicos. Se observaron casos de somnolencia, agitación, agresión, disminución del nivel de conciencia, depresión respiratoria y coma con sobredosis de Levetiracetam de liberación inmediata en el uso poscomercialización.


Tratamiento o manejo de sobredosis


No existe un antídoto específico para la sobredosis de **Racetam XR**. Si está indicado, debe intentarse la eliminación del medicamento no absorbido mediante emesis o lavado gástrico; deben observarse las precauciones usuales para mantener libres las vías respiratorias. Está indicado el cuidado de apoyo general del paciente incluyendo la supervisión de los signos vitales y la observación de su estado clínico. Debe contactarse con un Centro de Control de Intoxicaciones certificado para obtener información actualizada sobre el manejo de la sobredosis con **Racetam XR**.

Hemodiálisis

Los procedimientos estándar de hemodiálisis resultan en una eliminación significativa de Levetiracetam (aproximadamente 50% en 4 horas) y deben considerarse en casos de sobredosis. Si bien no se ha realizado hemodiálisis en los pocos casos de sobredosis conocidos, puede estar indicada por el estado clínico del paciente o en pacientes con deterioro renal significativo.

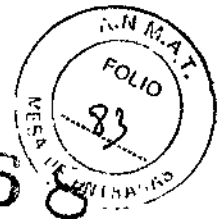
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o


LABORATORIOS BAGO S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma 11.742


LABORATORIOS BAGO S.A. Ética al servicio de la salud
NADINA M. H. Y...
CO-DIRECTORA...
FARMACEUTICA
Ma 11.132

ORIGINAL

6368



comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.*

PRESENTACIÓN

Racetam XR 500: Envases conteniendo 30 y 60 Comprimidos Recubiertos de liberación prolongada color blanco.

Racetam XR 750: Envases conteniendo 30 y 60 Comprimidos Recubiertos de liberación prolongada color blanco.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30° C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **Racetam XR** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.250

Fecha de última revisión:


Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. N°



Bajo licencia de:

UCB Pharma SA
Chemin du Foriest,
B-1420 Braine-l'Alleud Bélgica

Elaborado por:

UCB Pharma SA
Chemin du Foriest,
B-1420 Braine-l'Alleud Bélgica


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA P. ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
M.D. 11.742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.  **20**
NADINA M. REY
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
M.D. 11.132
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

630



Importado, comercializado y distribuido por:

Δ Bagó


Ética al servicio de la salud

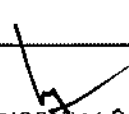
LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

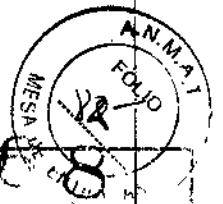
Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
FRULLA P. ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYSIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.882

Δ Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL



638

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Racetam XR 500 - 750

Levetiracetam 500 – 750 mg

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Belga

EXPENDIO BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que a usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. QUÉ ES RACETAM XR Y PARA QUÉ SE UTILIZA
2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR RACETAM XR
3. CÓMO TOMAR RACETAM XR
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
5. CONSERVACIÓN DE RACETAM XR
6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

1. QUÉ ES RACETAM XR Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Racetam XR es un medicamento recetado que se toma por boca y se utiliza con otros medicamentos para tratar ataques epilépticos de comienzo parcial en personas de 16 años de edad o mayores con epilepsia.

No se sabe si **Racetam XR** es seguro o efectivo en personas menores de 16 años de edad.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR RACETAM XR

No tome Racetam XR si usted:

Es alérgico a Levetiracetam, a otros derivados de la pirrolidona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Al igual que otros medicamentos antiepilépticos, **Racetam XR** puede ocasionar pensamientos o acciones suicidas en un número muy pequeño de personas, aproximadamente en 1 en 500 personas que lo toman.

llame a un médico inmediatamente si tiene cualquiera de estos síntomas, especialmente si son nuevos, empeoran o le preocupan:

1. pensamientos acerca de suicidio o muerte
2. intentos de cometer suicidio
3. depresión nueva o que empeora
4. ansiedad nueva o que empeora

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. CHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

A.N.M.A.T.
FOLIO
86
MESA DE ENTRA

5. sentimientos de agitación o inquietud
6. ataques de pánico
7. problemas para dormir (insomnio)
8. irritabilidad nueva o que empeora
9. actuar con agresividad, sentirse enojado o violento
10. actuar de acuerdo con impulsos peligrosos
11. un incremento extremo en la actividad y la conversación (manía)
12. otros cambios inusuales en la conducta o el estado de ánimo

¿Cómo puedo buscar síntomas tempranos de pensamientos y acciones suicidas?

- Preste atención a cualquier cambio, especialmente a cambios repentinos en el estado de ánimo, conductas, pensamientos o sentimientos.
- Asista a todas las visitas de seguimiento con su médico según lo programado.
- Llame a su médico entre las visitas según sea necesario, especialmente si está preocupado por algún síntoma.

No deje de tomar Racetam XR sin conversar primero con su médico.

- Dejar de tomar **Racetam XR** repentinamente puede ocasionar problemas serios.
- Dejar de tomar repentinamente un medicamento contra la epilepsia puede ocasionar ataques epilépticos que no se detendrán (*status epilepticus*).
- Los pensamientos o acciones suicidas pueden ser ocasionados por factores distintos a los medicamentos. Si usted tiene pensamientos o acciones suicidas, su médico puede considerar otras causas.

Consulte a su médico antes de comenzar a tomar o durante el tratamiento con Racetam XR

Antes de tomar **Racetam XR**, informe a su médico acerca de todos sus problemas médicos, incluyendo si usted:

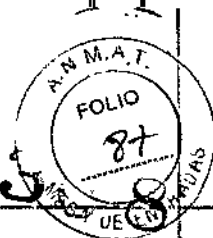
- tiene o ha tenido depresión, problemas de estado de ánimo o pensamientos o conducta suicida.
- tiene problemas de riñón.
- está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si **Racetam XR** dañará a su bebé por nacer. Usted y su médico tendrán que decidir si debe tomar **Racetam XR** mientras está embarazada. Si queda embarazada mientras toma **Racetam XR**, hable con su médico. El uso de **Racetam XR** durante el embarazo debe hacerse por expresa indicación y bajo supervisión del médico. A fin de contribuir al monitoreo de la seguridad de medicamentos, tanto los profesionales de la salud como las pacientes embarazadas pueden comunicar el inicio y la evolución del tratamiento en casos de embarazo a: farmacovigilancia@bago.com.ar // Teléfono: 011-4344-2216.
- está amamantando. **Racetam XR** puede pasar a su leche y podría dañar a su bebé. Usted y su médico deben discutir si usted debe tomar **Racetam XR** o dar de mamar; no debe hacer ambas cosas.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que usted toma, incluyendo medicamentos recetados y no recetados, vitaminas y suplementos de hierbas. No empiece a tomar un nuevo medicamento sin hablar primero con su médico.

Conozca los medicamentos que toma. Mantenga una lista de los mismos para mostrársela a su

ORIGINAL

6



médico cada vez que se le indique un nuevo medicamento.

¿Qué debo evitar mientras esté tomando Racetam XR?

No maneje, no opere maquinaria ni haga otras actividades peligrosas hasta que conozca el efecto que tiene este medicamento en usted. **Racetam XR** puede producir mareos o somnolencia.

3. CÓMO TOMAR RACETAM XR

Tome **Racetam XR** exactamente como se lo indicó su médico.

Su médico le dirá cuánto **Racetam XR** tomar y cuándo hacerlo. **Racetam XR** usualmente se toma una vez al día. Tome **Racetam XR** a la misma hora todos los días.

Su médico puede cambiar su dosis. No cambie usted su dosis sin hablar con su médico.

Puede tomar **Racetam XR** con o sin alimentos.

Trague los comprimidos enteros. No mastique, rompa o triture los comprimidos.

Si olvidó tomar una dosis de **Racetam XR**, tómela tan pronto como lo recuerde. Si ya es casi la hora de su siguiente dosis, simplemente omita la dosis olvidada. Tome la siguiente dosis a su hora regular. No tome dos dosis al mismo tiempo.

Si toma más Racetam XR del que debiera

Ante la eventualidad de haber tomado una dosis mayor a la que debiera de **Racetam XR** concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,

Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Racetam XR puede ocasionar efectos secundarios serios.

Llame a su médico inmediatamente si tiene alguno de estos síntomas:

- cambios de estado de ánimo y conducta tales como agresión, agitación, enojo, ansiedad, apatía, variaciones en el estado de ánimo, depresión, hostilidad e irritabilidad. Algunas personas pueden tener síntomas psicóticos como alucinaciones (ver o escuchar cosas que realmente no existen), delirios (pensamientos o creencias falsas o extrañas) y conducta inusual.
- somnolencia, cansancio y debilidad extremos.
- problemas con la coordinación muscular (problemas al caminar y moverse).

Los efectos secundarios comunes observados en personas que toman **Racetam XR** y otras formulaciones de Levetiracetam incluyen:

- somnolencia
- debilidad
- mareos
- infección

Estos efectos secundarios pueden ocurrir en cualquier momento pero suceden más a menudo en las primeras 4 semanas del tratamiento.

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le molesta o que no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de **Racetam XR**. Para obtener más información, consulte a su médico.

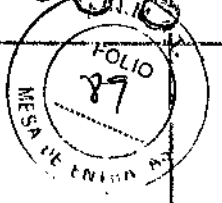
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. BENEVERRIA
FARMACEUTICA
Ma. 11.742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TECNICA
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

Bagó
Ética al servicio de la salud

ORIGINAL

6368



Importado, comercializado y distribuido por:



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

5

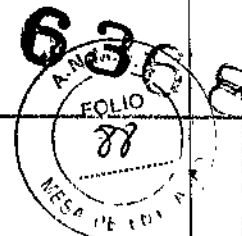
Handwritten initials

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA F. ECHEVERRÍA
FARMACEÚTICA
Ma 11-742

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRÝCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEÚTICA
Ma. 11.832



ORIGINAL



5. CONSERVACIÓN DE RACETAM XR

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30° C. Mantener en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

No utilice **Racetam XR** después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de **Racetam XR**

El principio activo es Levetiracetam. Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: **Racetam XR 500**: Levetiracetam 500 mg; **Racetam XR 750**: Levetiracetam 750 mg. Excipientes: Hipromelosa, Anhídrido silícico coloidal, Polietilenglicol 6000, Estearato de magnesio, Opadry 85F18422 Blanco, Opacode Rojo S-1-1666.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos de **Racetam XR 500** son de color blanco, de forma oblonga, marcados con "UCB500XR" en color rojo en un lado.

Los comprimidos recubiertos de **Racetam XR 750** son de color blanco, de forma oblonga, marcados con "UCB750XR" en color rojo en un lado.

Cada envase de **Racetam XR 500 – Racetam XR 750** contiene 30 y 60 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó – Información de Productos - Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar – 011-4344-2216.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **Racetam XR** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 56.250.
Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Bajo licencia de:

UCB Pharma SA
Chemin du Foriest,
B-1420 Braine-l'Alleud Bélgica

Elaborado por:

UCB Pharma SA
Chemin du Foriest,
B-1420 Braine-l'Alleud Bélgica

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA P. ECHEVERRÍA
FARMACEUTICA
Mo. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
Mo. 11.832


Ética al servicio de la salud