



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

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-68995665-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-68995665-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ETABYX 500 – ETABYX 1000 / LEVETIRACETAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LEVETIRACETAM 500 mg – LEVETIRACETAM 1000 mg; aprobado por Certificado N° 59.482.

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, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y 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 GADOR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ETABYX 500 – ETABYX 1000 / LEVETIRACETAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LEVETIRACETAM 500 mg – LEVETIRACETAM 1000 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-139788803-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-139789110-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.482, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-68995665-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2023.01.25 14:28:50 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.01.25 14:28:56 -03:00

## **PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**ETABYX® 500 / ETABYX® 1000**

**LEVETIRACETAM 500 mg y 1000 mg**

**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Venta bajo receta**

**Industria Portuguesa**

### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de ETABYX® 500 contiene:

Levetiracetam..... 500 mg

Excipientes: Almidón de maíz 116 mg, Povidona 15 mg, Talco 10 mg, Sílice coloidal anhidra 8 mg, Estearato de magnesio 1 mg, Alcohol polivinílico 10,4 mg, Dióxido de titanio 6,22 mg, Polietilenglicol 4000 5,25 mg, Talco 3,85 mg, Óxido de hierro amarillo (CI N°77492) 0,28 mg.

Cada comprimido recubierto de ETABYX® 1000 contiene:

Levetiracetam..... 1000 mg

Excipientes: Almidón de maíz 232 mg, Povidona 30 mg, Talco 20 mg, Sílice coloidal anhidra 16 mg, Estearato de magnesio 2 mg, Alcohol polivinílico 20,8 mg, Dióxido de titanio 13 mg, Polietilenglicol 4000 10,5 mg, Talco 7,7mg.

### **1) ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?**

- Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que 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.
- Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.
- Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

### **2) ¿Qué es Etabyx® y para qué se utiliza?**

Etabyx® es un medicamento antiepiléptico (un medicamento para el tratamiento de crisis en epilepsia).

Etabyx® se utiliza:

En monoterapia (sin necesidad de otro medicamento antiepiléptico): en pacientes adultos y adolescentes mayores de 16 años de edad con epilepsia diagnosticada recientemente para tratar las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria.

Conjuntamente con otros medicamentos antiepilépticos para tratar:

Las crisis de inicio parcial con o sin generalización en pacientes adultos y niños con epilepsia.

Las crisis mioclónicas en pacientes mayores de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil,

Las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes a partir de 12 años de edad con epilepsia idiopática generalizada.

### **3) ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Etabyx® y durante el tratamiento?**

*¿Quiénes no deben tomar Etabyx®?*

Si es alérgico (hipersensible) a levetiracetam o a cualquiera de los demás componentes de Etabyx®.

*-¿Que debo informar a mi médico antes de tomar Etabyx®?*

Antes de tomar Etabyx®, dígame a su médico:

Si usted padece problemas de riñón, siga las instrucciones de su médico quien decidirá si debe ajustarle la dosis a tomar.

Si observa cualquier disminución en el crecimiento de su hijo o un desarrollo de la pubertad inesperado, contacte con su médico.

Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos tales como levetiracetam han tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Si tiene cualquier síntoma de depresión y/o pensamientos suicidas, contacte con su médico.

Si tiene antecedentes médicos o familiares de ritmo cardíaco irregular (visible en electrocardiograma), o si tiene una enfermedad y/o toma un tratamiento que le haga propenso a arritmias cardíacas o desequilibrios de sales.

Informe a su médico si alguno de los siguientes efectos adversos se agrava o dura más de unos pocos días:

- Pensamientos anormales, sensación de irritabilidad o reacciona de forma más agresiva de lo normal o si usted o su familia y amigos notan cambios importantes en el estado de ánimo o comportamiento.

**Agravamiento de la epilepsia**

En raras ocasiones, las crisis epilépticas pueden empeorar o producirse con más frecuencia, principalmente durante el primer mes después del inicio del tratamiento o del aumento de la dosis. Si experimenta alguno de estos síntomas nuevos mientras toma Etabyx®, acuda a un médico tan pronto como sea posible.

**Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Levetiracetam sólo se puede utilizar durante el embarazo si, después de una cuidadosa evaluación, su médico lo considera necesario.

No debe abandonar su tratamiento sin comentarlo antes con su médico.

No se puede excluir completamente el riesgo de defectos de nacimiento para el bebé.

No se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento.

Niños y adolescentes

El tratamiento en monoterapia con Levetiracetam no está indicado en niños y adolescentes menores de 16 años.

*-¿Puedo tomar Etabyx® con otros medicamentos?*

Informe a su médico, si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Como medida de seguridad no tome Etabyx® con alcohol.

No tome macrogol (medicamento utilizado como laxante) durante una hora antes y una hora después de tomar levetiracetam ya que podría perder su efecto

#### **4) ¿Cómo tomar Etabyx®?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Etabyx® indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas.

Levetiracetam se debe tomar dos veces al día, una vez por la mañana y otra por la noche, aproximadamente a la misma hora cada día. Tome el número de comprimidos que le haya recetado su médico.

Para su información, las dosis orientativas son:

##### Monoterapia:

Adultos y adolescentes  $\geq 16$  años: dosis inicial: 250 mg dos veces/día. Dosis máxima: 1500 mg dos veces/día.

##### Terapia concomitante:

- Adultos y adolescentes (12-17 años con peso de 50 kg o superior): dosis inicial: 500 mg dos veces/día. Dosis máxima: 1500 mg dos veces/día.

) Niños (de 6 a 11 años). y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a los 50 kg: Su médico le prescribirá la forma farmacéutica de levetiracetam más apropiada según la edad, el peso y la dosis.

##### Forma de administración:

Trague los comprimidos de Etabyx® con una cantidad suficiente de líquido (p. ej. un vaso de agua). Etabyx® se puede tomar con o sin alimentos. Tras la administración oral de levetiracetam se puede apreciar su sabor amargo.

##### Duración del tratamiento:

Levetiracetam se utiliza como un tratamiento crónico. Debe continuar con el tratamiento con Levetiracetam durante el tiempo indicado por su médico.

No deje su tratamiento sin la recomendación de su médico ya que pueden aumentar sus crisis. Si su médico decide suspender su tratamiento con levetiracetam, él/ella le dará las instrucciones para la retirada gradual de levetiracetam.

Al igual que sucede con otros medicamentos antiepilépticos, la finalización del tratamiento con levetiracetam debe efectuarse de forma gradual para evitar un incremento de las crisis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico

- ¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente al efector de emergencias más próximo, o llame al Servicio de Información Toxicológica:

Hospital Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247 / 6666

Los posibles efectos adversos de una sobredosis de levetiracetam son somnolencia, agitación, agresividad, disminución de la alerta, inhibición de la respiración y coma.

Contacte con su médico si ha tomado más comprimidos de los que debiera. Su médico establecerá el mejor tratamiento posible de la sobredosis.

- ¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

Contacte con su médico si ha dejado de tomar una o más dosis.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

## 5) ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener Etabyx®?

Al igual que todos los medicamentos, Etabyx® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Comuníquese a su médico si tiene alguno de los efectos adversos siguientes y le preocupa.

Algunos de los efectos adversos como sensación de sueño, dolor de cabeza, sensación de debilidad (fatiga) y mareos pueden ser más frecuentes cuando se inicia el tratamiento o se aumenta la dosis. Sin embargo, estos efectos adversos deben disminuir con el tiempo.

Informe a su médico inmediatamente, o vaya al servicio de urgencias de su hospital más cercano si experimenta:

- Debilidad, mareo o dificultad para respirar, ya que éstos pueden ser signos de una reacción alérgica (anafiláctica) grave
- Hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (edema de Quincke)
- Síntomas de gripe y erupción en la cara seguido de una erupción prolongada con temperatura elevada, niveles de enzimas hepáticas elevados en tests sanguíneos y un aumento en un tipo de células blancas sanguíneas (eosinofilia) y nódulos linfáticos agrandados (Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS))
- Síntomas como bajo volumen de orina, cansancio, náuseas, vómitos, confusión e hinchazón de piernas, brazos o pies, ya que puede ser un signo de disminución súbita de la función renal
- Una erupción cutánea que puede formar ampollas y puede aparecer como pequeñas dianas (puntos centrales oscuros rodeados por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde) (eritema multiforme)
- Una erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson)

- Una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (necrólisis epidérmica tóxica)
- Signos de cambios mentales graves o si alguien a su alrededor nota signos de confusión, somnolencia (adormecimiento), amnesia (pérdida de memoria), deterioro de la memoria (olvidos), comportamiento anormal u otros signos neurológicos incluyendo movimientos involuntarios o incontrolados. Éstos pueden ser síntomas de encefalopatía

Los efectos adversos más frecuentemente notificados son:

Muy frecuentes:

- Somnolencia (sensación de sueño)
- Dolor de cabeza
- Nasofaringitis

Frecuentes:

- Anorexia (pérdida de apetito)
- Ansiedad, depresión, hostilidad o agresividad, insomnio, nerviosismo o irritabilidad
- Mareos (sensación de inestabilidad), convulsiones, temblor (temblor involuntario), trastorno del equilibrio, letargo (falta de energía y entusiasmo)
- Vértigo (sensación de rotación)
- Tos
- Dolor abdominal, náuseas, dispepsia (digestión pesada, ardor y acidez), diarrea, vómitos
- Erupción en la piel
- Astenia / fatiga (sensación de debilidad)

Estos no son todos los efectos adversos de Etabyx®, para mayor información consulte con su médico.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte con su médico incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**Conducción y uso de máquinas**

Levetiracetam puede alterar su capacidad para conducir o manejar herramientas o maquinaria, puesto que puede producirle sensación de sueño. Esto es más probable al inicio del tratamiento o cuando se aumenta la dosis. No debería conducir o utilizar maquinaria hasta que se compruebe que su capacidad para realizar estas actividades no está afectada.

**6) ¿Cómo debo conservar Etabyx®?**

Conservar a temperatura no mayor a 30°C.

No utilice este medicamento si el envase está dañado.

Ud. puede tomar Etabyx® hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome Etabyx® luego de la fecha de vencimiento.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 7) Presentaciones

**ETABYX® 500:** Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos (3 blisters con 10 comprimidos recubiertos) y envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos (6 blisters con 10 comprimidos recubiertos).

**ETABYX® 1000:** Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos (3 blisters con 10 comprimidos recubiertos).

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

**“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

Elaborado en:

-Farmalabor Productos Farmacéuticos, S.A., Zona Industrial de Condeixa-a-Nova - P-3150-194, Portugal.

Acondicionado en:

-Atlantic Pharma Productos Farmacéuticos S.A., Rúa da Tapada grande N°2, Abrunheira, Sintra, CP2710, Portugal.

-Farmalabor Productos Farmacéuticos, S.A., Zona Industrial de Condeixa-a-Nova - P-3150-194, Portugal.

Titular: Qualix Pharma S.L. Representado, importado y comercializado por: Gador S.A. Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel: 4858-9000. D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas. Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 59.482

Textos regulatorios exterior

Fecha de última revisión: ..../....



HILAL Rosana Maria  
CUIL 27213100233





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-68995665- GADOR - inf pacientes - Certificado N59.482

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.12.28 16:38:37 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.12.28 16:38:37 -03:00

## **PROYECTO DE PROSPECTO**

**ETABYX® 500 / ETABYX® 1000**  
**LEVETIRACETAM 500 mg y 1000 mg**  
**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**Venta bajo receta**

**Industria Portuguesa**

**Vía de administración: Oral**

### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de ETABYX® 500 contiene:

Levetiracetam..... 500 mg

Excipientes: Almidón de maíz 116 mg, Povidona 15 mg, Talco 10 mg, Sílice coloidal anhidra 8 mg, Estearato de magnesio 1 mg, Alcohol polivinílico 10,4 mg, Dióxido de titanio 6,22 mg, Polietilenglicol 4000 5,25 mg, Talco 3,85 mg, Óxido de hierro amarillo (CI N°77492) 0,28 mg.

Cada comprimido recubierto de ETABYX® 1000 contiene:

Levetiracetam..... 1000 mg

Excipientes: Almidón de maíz 232 mg, Povidona 30 mg, Talco 20 mg, Sílice coloidal anhidra 16 mg, Estearato de magnesio 2 mg, Alcohol polivinílico 20,8 mg, Dióxido de titanio 13 mg, Polietilenglicol 4000 10,5 mg, Talco 7,7mg.

### **Acción terapéutica**

Anticonvulsivante. Código ATC: N03AX14

### **Indicaciones**

Monoterapia: Etabyx® está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes adultos y adolescentes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

#### Terapia concomitante:

Etabyx® está indicado en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños con epilepsia.

Etabyx® está indicado en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.

Etabyx® está indicado en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

### **Farmacología Clínica**

#### **Farmacodinamia:**

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

El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar, pero parece ser diferente de los mecanismos de acción de los antiepilépticos actuales. Los estudios in vivo e in vitro sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula.

Estudios in vitro muestran que levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de  $Ca^{2+}$  mediante inhibición parcial de las corrientes de  $Ca^{2+}$  tipo N, y reduciendo la liberación de  $Ca^{2+}$  de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y  $\beta$ -carbolinas. Por otra parte, estudios in vitro muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral de roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

#### **Farmacocinética:**

Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra- e inter-individual. No hay modificación del clearance después de la administración repetida. No hay evidencia de variabilidad relevante de género, raza o circadiana. El perfil farmacocinético en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable. Debido a que su absorción es completa y lineal, se pueden predecir los niveles plasmáticos, expresados como mg/kg de peso corporal, tras la administración oral de levetiracetam. Por consiguiente, no se necesita monitorizar los niveles plasmáticos de levetiracetam.

En adultos y niños se ha mostrado una correlación significativa entre las concentraciones en saliva y en plasma (tasa de concentraciones saliva/plasma van de 1 a 1,7 para la formulación de comprimidos y para la formulación de solución oral tras 4 horas después de la dosis).

#### *Adultos y adolescentes*

##### Absorción

Levetiracetam se absorbe rápidamente después de su administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100 %. El pico de nivel plasmático ( $C_{max}$ ) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días con la pauta de administración de dos veces al día. Los valores normales del pico plasmático ( $C_{max}$ ) después de una dosis simple de 1.000 mg y de una dosis repetida de 1.000 mg dos veces al día son del 31 y 43  $\mu$ g/ml respectivamente. El grado de absorción es dosis-independiente y no está alterado por los alimentos.

##### Distribución

No se dispone de datos de distribución tisular en humanos. Ni levetiracetam ni su metabolito primario 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 total del agua corporal.

### Biotransformación

Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24 % de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario, ucb L057, no está soportada por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue medible en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

Se identificaron también dos metabolitos minoritarios. 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 representaban solamente el 0,6 % de la dosis. No se evidenció interconversión enantiomérica in vivo para levetiracetam o para su metabolito primario.

Los estudios in vitro han mostrado que levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las isoformas principales del citocromo P450 hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), la glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y la actividad de la epóxido hidroxilasa. Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación in vitro del ácido valproico. En cultivos de hepatocitos humanos, levetiracetam tuvo poco o ningún efecto sobre el CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam provocó una leve inducción del CYP2B6 y del CYP3A4. Los datos de interacciones in vitro e in vivo con anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera que exista una inducción enzimática significativa in vivo. Por consiguiente, es muy poco probable que levetiracetam interactúe con otras sustancias, o viceversa.

### Eliminación

La vida media plasmática en adultos fue de  $7 \pm 1$  horas y no varió con la dosis, con la vía de administración o con la administración repetida. El clearance corporal total medio fue de 0,96 ml/min/kg. La ruta mayoritaria de excreción fue por vía urinaria, alcanzando una media del 95 % de la dosis (aproximadamente un 93 % de la dosis se excretaba dentro de las primeras 48 horas). La excreción por vía fecal representaba solamente el 0,3 % de la dosis.

La excreción urinaria acumulada de levetiracetam y de su metabolito primario durante las primeras 48 horas alcanzó, respectivamente, el 66 % y el 24 % de la dosis. El clearance renal de levetiracetam y de ucb L057 es de 0,6 y de 4,2 ml/min/kg respectivamente, lo que indica que levetiracetam se excreta por filtración glomerular con subsiguiente reabsorción tubular y que el metabolito primario se excreta también por secreción tubular activa en adición a la filtración glomerular. La eliminación de levetiracetam está correlacionada con el clearance de creatinina.

### **Poblaciones especiales**

#### Pacientes de edad avanzada

En la vejez, la vida media se incrementa alrededor de un 40% (10 a 11 horas). Esto está relacionado con la disminución de la función renal en esta población.

#### Insuficiencia renal

El clearance corporal aparente está correlacionado con el clearance de creatinina, tanto para levetiracetam como para su metabolito primario. Así, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de levetiracetam en base al clearance de creatinina.

En sujetos adultos con patología renal terminal anúrica la vida media fue aproximadamente de 25 y de 3,1 horas durante los períodos interdiálisis e intradiálisis respectivamente. La fracción de levetiracetam eliminada durante una sesión de diálisis normal de 4 horas fue de un 51 %.

#### Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada no hubo modificación relevante del clearance de levetiracetam. En la mayoría de los sujetos con insuficiencia hepática grave el clearance de levetiracetam se redujo en más del 50 % como consecuencia de la insuficiencia renal concomitante.

#### Población pediátrica

##### *Niños (de 4 a 12 años)*

Después de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media de levetiracetam fue de 6,0 horas. El clearance corporal aparente ajustado al peso fue alrededor de un 30 % más alto que en los adultos epilépticos.

Tras la administración de dosis orales repetidas (de 20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (de 4 a 12 años), levetiracetam se absorbió rápidamente. El pico de concentración plasmática se observó entre 0,5 y 1,0 horas después de la administración. Se observaron incrementos lineales y proporcionales a la dosis para los picos de concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva. La vida media de eliminación fue aproximadamente de 5 horas. El clearance corporal aparente fue de 1,1 ml/min/kg.

##### *Lactantes y niños (de 1 mes a 4 años)*

Tras la administración de dosis únicas (20 mg/kg) de solución oral 100 mg/ml a niños epilépticos (de 1 mes a 4 años), levetiracetam fue rápidamente absorbido y los picos de concentraciones plasmáticas se observaron aproximadamente 1 hora tras la administración. Los resultados farmacocinéticos indicaron que la vida media era inferior (5,3 horas) que para adultos (7,2 horas) y el clearance aparente era más rápido (1,5 ml/min/kg) que para adultos (0,96 ml/min/kg).

En el análisis farmacocinético poblacional realizado en pacientes desde 1 mes a 16 años de edad, el peso corporal estuvo significativamente relacionado con el clearance aparente (aumento en el clearance con aumento del peso corporal) y con el volumen de distribución aparente. La edad también tuvo influencia sobre ambos parámetros. Este efecto fue pronunciado para los lactantes más pequeños y decreció al ir aumentando la edad hasta hacerse insignificante alrededor de los 4 años de edad.

En ambos análisis farmacocinéticos poblacionales hubo alrededor de un 20 % de aumento en el clearance aparente de levetiracetam cuando se administró conjuntamente con un medicamento antiepiléptico inductor enzimático.

#### **Posología y forma de administración**

##### Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día tras dos semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg dos veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg dos veces al día.

Terapia concomitante en adultos (≥18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

**Poblaciones especiales**

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida (ver “Insuficiencia renal”).

Insuficiencia renal

La dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal.

La tabla siguiente indica como debe ajustarse la dosificación en pacientes adultos. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del clearance de creatinina (CLcr), en ml/min, del paciente. El CLcr, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adultos y adolescentes que pesen 50 kg o más utilizando la fórmula siguiente:

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

Entonces se ajusta el CLcr para el área de la superficie corporal (ASC) como sigue:

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

**Ajuste de la dosificación en pacientes adultos y adolescentes con un peso superior a 50 kg con insuficiencia renal**

Grupo	Clearance de creatinina (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Dosificación y frecuencia
Normal	> 80	500 mg a 1500 mg dos veces al día
Leve	50 - 79	500 mg a 1000 mg dos veces día
moderada	30 - 49	250 mg a 750 mg dos veces día
Grave	< 30	250 mg a 500 mg dos veces día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis (1)	–	500 a 1.000 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 levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el clearance de levetiracetam 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 m<sup>2</sup> se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adolescentes jóvenes, Y niños utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

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

ks= 0,45 en recién nacidos a término hasta 1 año de edad; ks= 0,55 en niños menores de 13 años y en adolescentes femeninas; ks= 0,7 en adolescentes varones.

### Ajuste de la dosificación en niños y adolescentes con un peso inferior a 50 kg con insuficiencia renal

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia (1) Niños a partir de 6 años y adolescentes que pesen menos de 50kg
Normal	>80	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al día
Grave	<30	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis	--	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día (2)(3)

(1) Levetiracetam solución oral se debe utilizar para administrar dosis por debajo de 250 mg y para pacientes que no puedan tragar los comprimidos.

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

(3) 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 el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el clearance de creatinina es < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Población pediátrica

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con la edad, el peso y la dosis.

La formulación en comprimidos no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para la administración en esta población.

### Monoterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años.

Terapia concomitante en niños a partir de 6 años y adolescentes con un peso inferior de 50kg  
Se debe utilizar la mínima dosis eficaz. La dosis inicial para un niño o adolescente de 25 kg debe ser de 20 mg/kg/ día, con una dosis máxima de 60 mg/kg/día dos veces al día. La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que la de adultos.

**Dosis recomendada para niños a partir de los 6 años y adolescentes:**

Peso	Dosis inicial 10 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima 30 mg/kg dos veces al día
25kg	250mg dos veces al día	750mg dos veces al día
A partir de 50kg (1)	500mg dos veces al día	1500mg dos veces al día

(1) La dosis en niños y adolescentes con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

**Modo de administración**

Los comprimidos recubiertos con película se administran por vía oral, con una cantidad suficiente de líquido y pueden administrarse con o sin alimentos. La posología diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

Suspensión del tratamiento

De acuerdo con la práctica clínica habitual, si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

**Contraindicaciones**

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

**Advertencias**

Suicidio

Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metaanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de depresión y/o pensamientos suicidas.

Insuficiencia renal

La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se recomienda valorar la función renal antes de la selección de la dosis.

Lesión renal aguda



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

#### Comportamientos anómalos y agresivos

Levetiracetam puede causar síntomas psicóticos y anomalías en el comportamiento, como irritabilidad y agresividad. Los pacientes tratados con levetiracetam deben ser controlados por si desarrollan síntomas psiquiátricos que indiquen cambios de ánimo y/o personalidad. Si se observan estos comportamientos, se debe considerar la adaptación del tratamiento o la interrupción gradual (ver Posología, modo de administración: suspensión del tratamiento).

## **Precauciones**

#### Recuentos de células sanguíneas

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

#### Empeoramiento de las crisis epilépticas

Como sucede en el caso de otros tipos de antiepilépticos, levetiracetam puede agravar, en raras ocasiones, la frecuencia o la intensidad de las crisis epilépticas. Este efecto paradójico se notificó principalmente durante el primer mes después del inicio o del aumento de la dosis de levetiracetam y fue reversible tras la interrupción o la reducción de la dosis del fármaco. Se debe advertir a los pacientes que consulten a su médico de inmediato en caso de agravamiento de la epilepsia.

#### Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma

Se han observado casos raros de prolongación del intervalo QT en el ECG durante la post-comercialización. Levetiracetam se debe usar con cuidado en pacientes con prolongación del intervalo QTc, en pacientes tratados de forma concomitante con fármacos que afecten al intervalo QTc o en pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes o alteraciones electrolíticas de importancia.

## **Interacciones medicamentosas**

#### Medicamentos antiepilépticos

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

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado 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 la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato. Sin embargo, los datos sugieren un incremento del clearance de

levetiracetam del 20 % en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

#### Probenecid

Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el clearance renal del metabolito primario, pero no el de levetiracetam. Con todo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

#### Metotrexato

Se ha notificado que la administración concomitante de Levetiracetam y metotrexato disminuye el clearance de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados en forma concomitante con estos dos fármacos.

Laxantes:

Al administrar de forma concomitante el laxante osmótico macrogol con levetiracetam por vía oral, se han notificado casos aislados de la disminución de la eficacia de levetiracetam. Por ello, no se debe tomar macrogol por vía oral al menos durante una hora antes o una hora después de tomar levetiracetam.

#### Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas

Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

#### Alimentos y alcohol

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

No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis, daño a la fertilidad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los efectos adversos no observados en los estudios clínicos, pero vistos en la rata y en menor grado en el ratón a niveles de exposición similares a los niveles de exposición humanos y con posible repercusión en el uso clínico, fueron modificaciones hepáticas que indican una respuesta adaptativa con incremento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltración de grasa e incremento de las enzimas hepáticas en plasma. No se observó ningún efecto adverso sobre el rendimiento reproductivo o la fertilidad en ratas macho o hembra a dosis de hasta 1.800 mg/kg/día (6 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a los mg/m<sup>2</sup> o a la exposición) en los padres y en la generación F1. Se realizaron dos estudios de desarrollo embrionario (ED) en ratas a 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. A 3600 mg/kg/día, sólo en uno de los dos estudios ED hubo una ligera disminución en el peso fetal asociada con un aumento mínimo de variaciones en el esqueleto/anomalías menores. No hubo

efecto sobre la embriomortalidad y no aumentó la incidencia de malformaciones. El NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) fue 3600 mg/kg/día para ratas hembra preñadas (12 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (MRHD) en base a los mg/m<sup>2</sup>) 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 un descenso del peso fetal asociado con un aumento en la incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares/esqueléticas. El NOAEL fue <200 mg/kg/día para las madres y 200 mg/kg/día para los fetos (igual a la MRHD en base a los mg/m<sup>2</sup>).

Se realizó un estudio de desarrollo peri- y post-natal en ratas con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1800 mg/kg /día. El NOAEL fue ≥ 1800 mg/kg/día para las hembras F0 y para la supervivencia, crecimiento y desarrollo de las crías F1 hasta el destete (6 veces la MRHD en base a los mg/m<sup>2</sup>).

Estudios en ratas y perros neonatos y jóvenes demostraron que no había efectos adversos en ninguno de los parámetros estándar de desarrollo o maduración a dosis hasta 1800 mg/kg/día (6-17 veces la MRHD en base a los mg/m<sup>2</sup>).

En los estudios en animales no se detectó impacto sobre la fertilidad. No hay datos clínicos disponibles, se desconoce el posible riesgo en humanos.

### **Mujeres en edad fértil**

Las mujeres en edad fértil deben recibir el consejo del especialista. Cuando una mujer esté planeando quedarse embarazada se debe revisar el tratamiento con levetiracetam. Al igual que con todos los medicamentos antiepilépticos, se debe evitar la retirada brusca de levetiracetam, ya que puede conducir a la aparición de crisis que pueden tener consecuencias graves para la mujer y para el feto. Siempre que sea posible es preferible la monoterapia, ya que el tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos puede estar asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que con la monoterapia, dependiendo de los antiepilépticos asociados. **Embarazo**

La gran cantidad de datos poscomercialización en mujeres embarazadas expuestas a monoterapia con levetiracetam (más de 1800, entre los que hay más de 1500 exposiciones ocurridas durante el 1er trimestre) no sugiere un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas graves. Sólo hay una evidencia limitada disponible sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a monoterapia con Levetiracetam en el útero. Sin embargo, los estudios epidemiológicos actuales (en aproximadamente 100 niños) no sugieren un riesgo aumentado de trastornos del desarrollo neurológico o retrasos.

Levetiracetam se puede usar durante el embarazo, si tras una cuidadosa evaluación, se considera clínicamente necesario. En ese caso, se recomienda la dosis efectiva más baja.

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar a las concentraciones de levetiracetam. Se ha observado la 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 asegurarse un control clínico adecuado de la mujer embarazada tratada con levetiracetam.

### **Lactancia**

Levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda la lactancia natural. Sin embargo, si durante el periodo de lactancia es necesario el tratamiento con levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniéndose en cuenta la importancia de la lactancia natural.

### **Empleo en pediatría**

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

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

### **Empleo en ancianos**

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida (ver Posología, Poblaciones especiales: Insuficiencia renal).

### **Insuficiencia renal**

La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis. (Ver Posología, Poblaciones especiales: insuficiencia renal)

### **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 el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el clearance de creatinina es  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Levetiracetam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Por tanto, se recomienda precaución a los pacientes cuando realicen tareas que requieran habilidad específica, p. ej. conducir vehículos o utilizar maquinaria. Se aconseja a los pacientes no conducir o utilizar maquinaria hasta que se compruebe que su capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

### **Reacciones adversas**

Las reacciones adversas descritas con más frecuencia fueron fatiga, somnolencia, cefalea, mareos y nasofaringitis.

#### **Lista tabulada de reacciones adversas**

A continuación, se describen las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes, niños y lactantes mayores de 1 mes) y en la experiencia post-comercialización clasificada por Órganos y Sistemas y por frecuencia. La 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  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ )

### **Infecciones e infestaciones**

Muy Frecuentes: nasofaringitis

Raras: Infección.

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Poco Frecuentes: trombocitopenia, leucopenia.

Raras:, Neutropenia, pancitopenia, agranulocitosis.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Raras: reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis)

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Frecuentes: Anorexia

Poco frecuentes: Aumento de peso, pérdida de peso.

Raras: hiponatremia

### **Trastornos psiquiátricos**

Frecuentes: depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad.

Poco Frecuentes: intento de suicidio, ideación suicida, alteraciones psicóticas, comportamiento anormal, alucinaciones, colera, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación.

Raras: suicidio completado, trastornos de personalidad, pensamiento anormal, Delirio.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes: somnolencia, cefalea

Frecuentes: convulsión, mareo, letargo, temblor, trastorno del equilibrio,.

Poco frecuentes: Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención.

Raras: hipercinesia, coreoatetosis, discinesia, alteración de la marcha, encefalopatía, crisis epilépticas agravadas.

### **Trastornos oculares**

Poco Frecuentes: diplopía, visión borrosa

### **Trastornos del oído y del laberinto**

Frecuentes: vértigo

### **Trastornos cardiacos**

Raras: prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuentes: tos

### **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos

Rara: pancreatitis

### **Trastornos hepaticos**

Poco frecuente: pruebas anormales de la función hepática

Raras: Fallo hepático, hepatitis

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: rash

Poco Frecuentes: Alopecia, eczema, prurito.

Raras: Necrólisis Epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme.

#### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Poco Frecuentes: debilidad muscular, mialgia

Raras: Rabdomiólisis y aumento de creatinfosfoquinasa sanguínea\*

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

#### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes: astenia/fatiga

#### **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**

Poco Frecuentes: lesión

#### **Trastornos renales y urinarios**

Raras: lesión renal aguda

#### **Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas**

El riesgo de anorexia es mayor cuando topiramato se administra junto con levetiracetam. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam. En algunos de los casos de pancitopenia se identificó la supresión de la médula ósea.

Los casos de encefalopatía generalmente ocurrieron al principio del tratamiento (de varios días a varios meses) y fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento

#### ***Población pediátrica***

En pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos de extensión abierta y controlados con placebo. Sesenta (60) de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En pacientes de 4-16 de edad, un total de 645 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos controlados por placebo y de extensión abierta. 233 de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados por placebo. En ambos rangos de edad pediátricos, estos datos se complementan con la experiencia post comercialización de uso del levetiracetam.

Además 101 lactantes menores de 12 meses han sido expuestos en un estudio de seguridad post autorización. No se identificó ningún problema de seguridad nuevo para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados por placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron mas frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente 11,2%) , agitación (frecuente 3,4 %) cambios de humor (frecuente 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente 1,7 %), agresividad (frecuente 8,2%), comportamiento anormal (frecuente 5,6%) y letargo (frecuente 3,9%), fueron notificados mas frecuentemente que en otros rangos de edad o que el perfil de seguridad global. En lactantes y niños de un mes a menos de 4 años de edad, irritabilidad (muy frecuente 11,7%),

y coordinación anormal (frecuente 3,3%) fueron notificados más frecuentemente que en otros grupos de edad o en el perfil de seguridad global.

Un estudio de seguridad pediátrica doble ciego controlado con placebo con diseño de no-inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial. Se concluyó que levetiracetam no era diferente (no era inferior) a placebo con respecto al cambio en la puntuación en la escala "Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite" desde el inicio en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento, medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado (cuestionario CBCL de Achenbach), indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con levetiracetam. Sin embargo los sujetos que tomaron levetiracetam en el ensayo de seguimiento a largo plazo abierto no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su función emocional y comportamiento; en concreto, las medidas del comportamiento agresivo no empeoraron con respecto al inicio.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com) o telefónicamente al 0800-220-2273

## **Sobredosis**

### Síntomas

Se ha observado somnolencia, agitación, agresión, nivel de consciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

### Tratamiento de la sobredosificación

En la sobredosis aguda puede vaciarse el contenido del estómago por lavado gástrico o por inducción de la emesis. No hay un antídoto específico para levetiracetam. El tratamiento de la sobredosificación será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficacia de la eliminación por diálisis es del 60 % para el levetiracetam y del 74 % para el metabolito primario.

*"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:*

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

**Optativamente otros centros de intoxicaciones".**

## **Presentaciones**

ETABYX® 500: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos (3 blisters con 10 comprimidos recubiertos) y envase conteniendo 60 comprimidos recubiertos (6 blisters con 10 comprimidos recubiertos).

ETABYX® 1000: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos (3 blisters con 10 comprimidos recubiertos).

## **Conservación y almacenamiento**

Conservar a temperatura no mayor a 30°C.

### **“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

Elaborado en:

-Farmalabor Productos Farmacéuticos, S.A., Zona Industrial de Condeixa-a-Nova - P-3150-194, Portugal.

Acondicionado en:

-Atlantic Pharma Productos Farmacéuticos S.A., Rúa da Tapada grande N°2, Abrunheira, Sintra, CP2710, Portugal.

-Farmalabor Productos Farmacéuticos, S.A., Zona Industrial de Condeixa-a-Nova - P-3150-194, Portugal.

Titular: Qualix Pharma S.L. Representado, importado y comercializado por: Gador S.A. Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel: 4858-9000. D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas. Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 59.482

Textos regulatorios exterior

Fecha de última revisión:

.../....





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
Las Malvinas son argentinas

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-68995665- GADOR - Prospectos- Certificado N59.482

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2022.12.28 16:38:10 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.12.28 16:38:11 -03:00