

DISPOSICIÓN N° 6270



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

BUENOS AIRES, 15 DE JUNIO DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000280-13-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS RICHEL S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

DISPOSICIÓN N° 6270



Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 6270



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS RICHEL S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial LEVETIRACETAM RICHEL y nombre/s genérico/s LEVETIRACETAM , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 04/03/2016 14:20:14, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF - 04/03/2016 14:20:14, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION05.PDF - 17/07/2015 16:09:22, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION06.PDF - 17/07/2015 16:09:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF - 17/07/2015 16:09:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION07.PDF - 17/07/2015 16:09:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION09.PDF - 17/07/2015 16:09:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION10.PDF - 17/07/2015 16:09:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION11.PDF - 17/07/2015 16:09:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION12.PDF - 17/07/2015 16:09:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION13.PDF - 17/07/2015 16:09:22,

DISPOSICIÓN N° 6270



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ADNAT

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION14.PDF - 17/07/2015
16:09:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION15.PDF -
17/07/2015 16:09:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE
SECUNDARIO_VERSION16.PDF - 17/07/2015 16:09:22 .

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
"ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la
norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad
medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular
deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la
elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación
técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control
correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la
presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de
Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la
presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al
Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.
Cumplido, archívese.

DISPOSICIÓN N° 6270



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000280-13-7



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

firma
Digital



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LEVETIRACETAM RICHEL®

LEVETIRACETAM 100mg/ml

Solución oral

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este 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 o farmacéutico.
- 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 o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Fórmula:

Cada 100ml de solución oral contiene:

Levetiracetam 10g

Excipientes: Glicerina 15,0g; Sorbitol 70% 15,0g; Acido cítrico anhidro 0,05 g; Citrato de solio anhidro 0,15g; Metilparabeno 0,2g; Propilparabeno 0,05g; Sucralosa 0,02g; Esencia de frutilla 0,4g; agua purificada c.s.p. 100ml

Contenido del prospecto:

1. Qué es Levetiracetam Richet® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Levetiracetam Richet®



3. Cómo tomar Levetiracetam Richet®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Levetiracetam Richet®

1. Qué es Levetiracetam Richet® y para qué se utiliza

Levetiracetam es un anticonvulsivante.

Levetiracetam está indicado como monoterapia:

En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Levetiracetam está indicado como terapia concomitante:

En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y en niños mayores de 4 años con epilepsia.

En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil.

En el tratamiento de la crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad con epilepsia idiopática generalizada.

2. Qué necesita saber antes de tomar Levetiracetam Richet®

No tome Levetiracetam Richet®: si es alérgico a levetiracetam o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Levetiracetam Richet®:

- Si usted padece problemas de riñón, siga las instrucciones de su médico. Puede decidir que hay que ajustarle la dosis.
- Si nota cualquier disminución en el crecimiento de su hijo o un desarrollo de la pubertad inesperado, contacte con su médico.
- Si nota un aumento en la severidad de las crisis (por ejemplo un aumento del número), contacte con su médico.



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

Toma de Levetiracetam Richet® con otros medicamentos

Comuníquese a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Toma de Levetiracetam Richet® con alimentos y bebidas

Puede tomar Levetiracetam Richet® con o sin alimentos. Como medida de seguridad, no tome Levetiracetam Richet® con alcohol.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No debe utilizarse Levetiracetam Richet® durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con levetiracetam.

No se puede excluir completamente el riesgo de defectos de nacimiento para el bebé. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis mayores de las que usted puede necesitar para controlar las crisis.

Levetiracetam Richet® no debe utilizarse durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Levetiracetam Richet® puede producir síntomas tales como somnolencia, mareo o alteraciones en la vista, y disminuir la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad pueden dificultar su capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas. Por lo tanto no conduzca ni maneje máquinas, ni practique otras actividades que requieran especial



atención, hasta que su médico valore su respuesta a este medicamento.

Levetiracetam Richet® puede alterar su capacidad para conducir o manejar herramientas o maquinaria, ya que puede producirle somnolencia. Es más probable que esto suceda al inicio del tratamiento o después de un aumento de dosis. No debe conducir ni manejar maquinaria hasta que se establezca que su capacidad para realizar tales actividades no está afectada.

Levetiracetam Richet® contiene metilparabeno, propilparabeno y sucralosa

Levetiracetam Richet® contiene metilparabeno y, propilparabeno que pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Levetiracetam Richet® también contiene sucralosa.. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, contacte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Levetiracetam Richet®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Levetiracetam Richet® 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 la solución oral como le indique su médico.

Monoterapia

Dosis en adultos y adolescentes (de 16 años en adelante):

La dosis recomendada es: de 250 mg dos veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500mg 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 1.500mg dos veces al día.

Terapia concomitante:



Dosis en adultos y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior: La dosis terapéutica inicial es de 500mg 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 1.500mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

Uso en ancianos (65 años y mayores): Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes ancianos con función renal comprometida (Ver Uso en pacientes con insuficiencia renal).

Dosis en niños (de 4 y los 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg: La dosis terapéutica inicial es de 10mg/kg dos veces al día.

En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis hasta los 30mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deberían exceder de aumentos/reducciones de 10mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se debe utilizar la menor dosis eficaz.

La dosificación en niños con un peso de 50kg o superior es la misma que en adultos.

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

Dosificación recomendada para niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial: 10mg/kg dos veces al día	Dosis máxima: 30 mg/kg dos veces al día
15 kg (1)	150mg dos veces al día	450mg dos veces al día
20 kg (1)	200mg dos veces al día	600 mg dos veces al día
25 kg	250mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
A partir de 50 kg (2)	500mg dos veces al día	1.500mg ml dos veces al día



(1): Niños con un peso de 20kg o inferior deberían preferiblemente iniciar el tratamiento con Levetiracetam 100mg/ml solución oral.

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

La jeringa oral graduada contiene hasta 1.000mg de levetiracetam (corresponde a 10 ml) con una graduación cada 25 mg (corresponde a 0,25ml)

Dosis en niños de edad inferior a los 4 años: Levetiracetam no está recomendado para uso en niños menores de 4 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes con deterioro en la función 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) utilizando la fórmula siguiente:

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

Ajuste de la dosificación en pacientes adultos con insuficiencia renal:

Grupo	Aclaramiento de Creatinina (ml/min)	Dosificación y frecuencia
Normal	>80	500 a 1.500mg dos veces al día
Leve	50 - 70	Dos veces al día
Moderada	30 - 49	Dos veces al día
Grave	<30	Dos veces al día
Pacientes con enfermedad	-	500 a 1.000mg una vez al día (1)



(1) Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500mg

En niños con insuficiencia renal, la dosis de levetiracetam debe ser ajustada en base a la función renal, puesto que el aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento 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 aclaramiento de creatinina es < 70 ml/min.

Forma de administración:

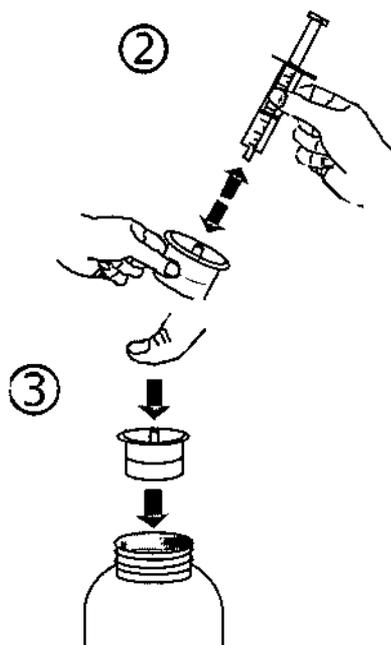
Levetiracetam se puede tomar diluyendo la solución oral en un vaso de agua o en un biberón.

Instrucciones para la correcta administración:

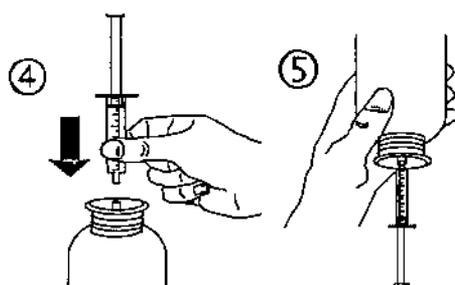
- Abrir el frasco: apretar el tapón y desenroscar en sentido contrario a las agujas del reloj (figura 1).



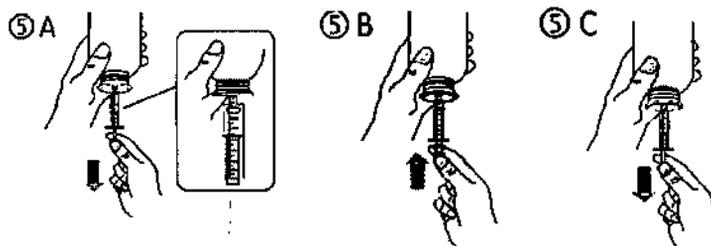
- Separar el adaptador de la jeringa (figura 2). Insertar el adaptador en el cuello del frasco (figura 3). Asegurarse de que está bien fijo.



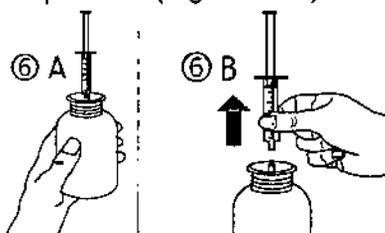
- Tomar la jeringa e introducirla en la abertura del adaptador (figura 4)
- Poner el frasco boca abajo (figura 5)



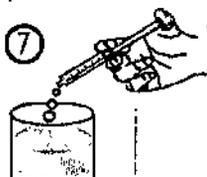
- Llenar la jeringa con una pequeña cantidad de solución bajando el émbolo (figura 5A) y después subiéndolo para eliminar cualquier posible burbuja (figura 5B). Baje el émbolo hasta la marca de graduación que corresponda con la dosis en mililitros (ml) prescrita por su médico (figura 5C).



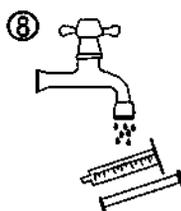
- Poner el frasco boca arriba (figura 6A). Retirar la jeringa del adaptador (figura 6B).



- Vaciar el contenido de la jeringa en un vaso de agua o en un biberón, bajando el émbolo hasta el final de la jeringa (figura 7)



Beber el contenido del vaso o del biberón entero.
Cerrar el frasco con el tapón de rosca de plástico.
Lavar la jeringa sólo con agua (figura 8).





Duración del tratamiento:

Levetiracetam Richet® 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 parar su tratamiento con **Levetiracetam Richet®** le dará las instrucciones para la retirada gradual de **Levetiracetam Richet®**

Si toma más Levetiracetam Richet® del que debe

Los posibles 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 **Levetiracetam** del que debiera. Su médico establecerá el mejor tratamiento posible de la sobredosis.

Si olvidó tomar Levetiracetam Richet®

Contacte con su médico si ha dejado de tomar una o más dosis. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Levetiracetam Richet®

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.



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

-Convulsiones parciales:

Algunos de los efectos adversos como sensación de sueño, cansancio y mareos pueden ser más frecuentes al principio del tratamiento o cuando se aumenta la dosis. Sin embargo, estos efectos adversos deben disminuir con el tiempo.

En el estudio controlado clínico pediátrico, en niños de 4 a 16 años de edad con convulsiones parciales, los eventos adversos más frecuentemente reportados de Levetiracetam en combinación con otros antiepilépticos, no observados con una frecuencia equivalente en aquellos pacientes tratados con placebo consistieron en somnolencia, injuria accidental, hostilidad, nerviosismo y astenia.

Otros eventos reportados por al menos el 1% de los pacientes adultos tratados con Levetiracetam, pero tan frecuentes como el grupo con placebo fueron: dolor abdominal, ambliopía, artralgia, dolor lumbar, bronquitis, dolor de pecho, confusión, constipación, convulsión, diarrea, incremento de niveles de droga dispepsia, equimosis, fiebre, síndrome gripal, infección del tracto urinario, vómitos y aumento de peso.

Otros eventos adversos presentados en al menos el 2% de los pacientes pediátricos son: Dolor abdominal, reacción alérgica, ataxia, convulsión epistaxis, fiebre, cefalea, hiperkinesia, infección, insomnio, náusea, otitis media, sinusitis, status epilepticus, pensamiento anormal, temblor e incontinencia urinaria.

-Convulsiones mioclónicas:

En el estudio clínico controlado que incluyó tanto adolescentes como adultos los eventos adversos más frecuentemente reportados asociados con el uso de Levetiracetam, en combinación con otros antiepilépticos, no observados con una frecuencia equivalente en los pacientes tratados con placebo, fueron somnolencia, dolor cervical y faringitis.

Otros eventos ocurridos en al menos 5% de los pacientes tratados con Levetiracetam con convulsiones mioclónicas, pero tanto o más frecuentemente observados en el grupo placebo fueron los siguientes: astenia y cefalea.

De acuerdo a toda la experiencia de eventos adversos, no se observaron diferencias entre mujeres y hombres. No se cuenta con



suficiente información para establecer la distribución de los eventos adversos, en cuanto a edad y raza.

5. Conservación de Levetiracetam Richet®

Mantener a temperatura no mayor a 30°C y protegido de la luz.
No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llamar al departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Richet S.A. 0800-777-7384
O puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT; <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

LABORATORIOS RICHET S.A.

Terrero 1251/53/59 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Horacio Lancellotti – Farmacéutico
Matrícula nacional N° 10264

“EL ENVASE DE VENTA DE ESTE PRODUCTO LLEVA EL NOMBRE COMERCIAL IMPRESO EN SISTEMA BRAILLE PARA FACILITAR SU IDENTIFICACION POR LOS PACIENTES NO VIDENTES”

Presentaciones:

Levetiracetam Richet Solución Oral 100 mg/ml: Envases de venta conteniendo 1 frasco por 300 ml con jeringa dosificadora de 10 ml.



Envase Uso Hospitalario Exclusivo: 10, 20; 25 y 50 frascos

Fecha de última revisión:



firma Digital

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



firma Digital

MIKULSKYJ Lidia
Apoderada
Laboratorios Richet S.A.
Direccion Tecnica



firma Digital

LANCELLOTTI Horacio Ruben
Director Técnico
Laboratorios Richet S.A.
30-50429422-2

13



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LEVETIRACETAM RICHET®

LEVETIRACETAM 500mg

INYECTABLE

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar 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 o enfermero.
- 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 perjudicarlos..
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto

Fórmula:

Cada frasco ampolla por 5ml contiene:

Levetiracetam,,,,,500mg

Excipientes: Acetato de sodio trihidrato 8,20mg; cloruro de sodio 45,0mg; ácido acético glacial c.s.p. pH: 5,5; agua c.s.p. 5ml.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Levetiracetam Richet® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Levetiracetam Richet®
3. Cómo usar Levetiracetam Richet®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Levetiracetam Richet®



1. Qué es Levetiracetam Richet®500 y para qué se utiliza:

Levetiracetam Richet® inyectable es una alternativa para pacientes adultos (16 años o mayores) cuando, temporariamente, no es factible la administración oral.

Crisis de inicio parcial:

Esta indicado como una terapia complementaria en el tratamiento de crisis de inicio parcial en adultos con epilepsia.

Convulsiones Mioclónicas en Pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil:

Levetiracetam Richet® está indicado como una terapia complementaria en el tratamiento de Convulsiones Mioclónicas en adultos con Epilepsia Mioclónica Juvenil.

Convulsiones Tónico Clónicas Generalizadas Primarias:

Levetiracetam Richet® está indicado como una terapia complementaria en el tratamiento de Convulsiones tónico clónicas generalizadas primarias en adultos con Epilepsia generalizada idiopática.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Levetiracetam Richet® 500

No use Levetiracetam Richet®

Si es alérgico a levetiracetam o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6.)

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Levetiracetam Richet®

- 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.
- Si usted nota un aumento en la severidad de las crisis (p. ej. incremento del número), 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.



Uso de Levetiracetam Richt® con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Uso de Levetiracetam con alimentos, bebidas y alcohol

Puede usar Levetiracetam Richt® con o sin las comidas. Como medida de seguridad no use Levetiracetam Richt® con alcohol.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Levetiracetam Richt® no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. Se desconoce el riesgo para el bebé durante el embarazo. En estudios con animales Levetiracetam Richt® ha mostrado efectos no deseados en la reproducción a dosis mayores de las que usted puede necesitar para controlar sus crisis.

No se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Levetiracetam Richt® puede alterar su capacidad para conducir o manejar herramientas o maquinaria, puesto que Levetiracetam Richt® 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.

Información importante sobre alguno de los componentes de Levetiracetam Richt® : Los pacientes con dietas pobres en sodio deben tener en cuenta que este medicamento contiene 350,6 mg (15,23 mmol) de sodio por dosis.

3. Cómo usar Levetiracetam Richt® 500

Levetiracetam Richt inyectable está indicado para uso intravenoso solamente y debe ser diluído sólo previo a la administración. Levetiracetam Richt inyectable debe ser



diluido en 100 ml de un diluyente compatible y administrado por vía intravenosa como una infusión IV de 15 minutos.

El producto con partículas o decoloración no debe ser utilizado. Cualquier porción sin usar del vial de Levetiracetam Richet inyectable debe ser descartado.

Inicio de tratamiento:

Crisis de inicio parcial: En ensayos clínicos de levetiracetam oral, se mostró la efectividad de dosis diarias de 1.000 mg, 2.000 mg y 3.000 mg administradas como una dosificación de dos veces por día. Aunque en algunos estudios existió una tendencia hacia una mayor respuesta con dosis mayores, no se demostró un aumento constante en la respuesta con una dosis incrementada. Se debe iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 1.000 mg/día, administrada como una dosificación dos veces por día (500 mg dos veces por día). Se pueden administrar incrementos de dosis adicionales (1.000 mg/día adicionales cada 2 semanas) hasta una dosis diaria máxima recomendada de 3.000 mg/día. Se utilizaron dosis mayores a 3.000 mg/día en estudios abiertos con levetiracetam comprimidos por períodos de 6 meses y más prolongados. No existe evidencia que dosis mayores a 3.000 mg/día confieran beneficios adicionales.

Convulsiones Mioclónicas en Pacientes con Epilepsia

Mioclónica Juvenil: Se debe iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 1.000 mg/día, administrada como una dosificación dos veces por día (500 mg dos veces por día). Se debe aumentar la dosis en 1.000 mg/día cada 2 semanas hasta la dosis diaria recomendada de 3.000 mg. No se ha estudiado la efectividad de dosis inferiores a 3.000 mg/día.

Convulsiones Tónico-clónicas Generalizadas Primarias: Se debe iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 1.000 mg/día, administrada como una dosificación dos veces por día (500 mg dos veces por día). Se debe aumentar la dosis en 1.000 mg/día cada 2 semanas hasta la dosis diaria recomendada de 3.000 mg. No se ha estudiado en forma adecuada la efectividad de dosis inferiores a 3.000 mg/día.

Terapia de reemplazo: Al cambiar levetiracetam oral, la dosis intravenosa diaria total de levetiracetam debe ser equivalente a la dosis diaria total y a la frecuencia de levetiracetam oral y debe ser administrada como una infusión intravenosa de 15 minutos posterior a la dilución en 100ml de un diluyente compatible.



Tabla 1: Preparación y administración del inyectable

Dosis	Volumen de retirada	Vol del diluyente	Tiempo de Infusión
500 mg	5 ml (una ampolla de 5 ml)	100 ml	15 minutos
1.000 mg	10 ml (dos ampollas de 5ml)	100 ml	15 minutos
1.500 mg	15 ml (tres ampollas de 5 ml)	100 ml	15 minutos

Pacientes Adultos con Deterioro de la Función renal: Se debe individualizar la dosificación de acuerdo al estado de la función renal del paciente. La dosis recomendadas y el ajuste de la dosis para adultos se muestran en la Tabla 2. Para utilizarla se necesita un estimado del clearance de creatinina del paciente (CLcr) en ml/min. El CLcr puede ser estimado a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula:

$$CLcr = \frac{[140 - \text{edad}(\text{años})] \times \text{peso}(\text{kg}) \times 0,85(1)}{72 \times \text{creatinina sérica}(\text{mg/dl})}$$

(1): se incluye para pacientes del sexo femenino

Tabla 2: Régimen de ajuste de dosis para Pacientes Adultos con Deterioro de la Función Renal

Grupo	Clearance de Creatinina(ml/min)	Dosis(mg)	Frecuencia
Normal	>80	500 a 1.500	Cada 12h
Leve	50 - 80	500 a 1000	Cada 12h
Moderado	30 - 50	250 a 750	Cada 12h
Severo	<30	250 a 500	Cada 12 h



Pacientes con enferm.renal en etapa terminal bajo diálisis	-----	500 a 1.000	Cada 12 h
--	-------	-------------	-----------

Compatibilidad y estabilidad: Se encontró que es compatible y químicamente estable con los siguientes diluyentes y drogas antiepilépticas al menos durante 24 horas y se lo conservó en bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) a temperatura ambiente entre 15° y 30°C.

Diluyentes: Solucion de cloruro de sodio al 0,9% inyectable USP; Solución Ringer Lactato; Solución de dextrosa al 5% iny. USP

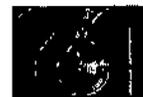
Drogas antiepilépticas: Lorazepam, diazepam, valproato sódica.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento contenidas en este prospecto o las indicadas por su médico, o enfermero. En caso de dudas, pregunte a su médico o enfermero.

Un médico o un enfermero/a le administrará Levetiracetam Richet® mediante perfusión intravenosa.

Levetiracetam Richet® se debe administrar dos veces al día, una vez por la mañana y otra por la noche, aproximadamente a la misma hora cada día.

La formulación intravenosa es una alternativa a la administración oral. Puede pasar de los comprimidos recubiertos con película o de la solución oral a la formulación oral a la formulación intravenosa, o al revés, directamente sin ajuste de dosis. Su dosis diaria total y frecuencia de administración deben ser idénticas.

**Duración del tratamiento:**

- Levetiracetam Richet se utiliza como un tratamiento crónico. Debe continuar con el tratamiento con Levetiracetam Richet 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 parar su tratamiento con Levetiracetam Richet®, él/ella le dará las instrucciones para la retirada gradual de Levetiracetam Richet®, si decide suspender su tratamiento con este medicamento.
- No se tiene experiencia en la administración de Levetiracetam intravenoso por un periodo superior a 4 días.

Si interrumpe el tratamiento con Levetiracetam Richet®:

Al igual que sucede con otros medicamentos antiepilépticos, la finalización del tratamiento con Levetiracetam Richet® debe efectuarse de forma gradual para evitar un incremento de las crisis. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Levetiracetam Richet® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Algunos de los efectos adversos como sensación de sueño, sensación de debilidad 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.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- Nasofaringitis;
- Somnolencia (sensación de sueño), dolor de cabeza

Frecuentes: puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- Anorexia (pérdida de apetito)
- Depresión, hostilidad o agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo o irritabilidad.
- Convulsiones, trastorno del equilibrio, mareos, sensación de inestabilidad), letargo, temblor, (temblor involuntario)



- vértigo (sensación de rotación);
- tos
- dolor abdominal, diarrea, dispepsia (digestión pesada, ardor y acidez), vómitos y diarrea.
- erupción en la piel;
- astenia/fatiga (sensación de debilidad)

Poco frecuentes: puede afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- disminución del número de plaquetas, disminución de los glóbulos blancos;
- pérdida de peso; aumento de peso
- intento de suicidio y pensamientos suicidas, alteraciones mentales, comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, confusión, ataque de pánico, inestabilidad emocional / cambios de humor, agitación;
- amnesia (pérdida de memoria), deterioro de la memoria (falta de memoria), coordinación anormal/ ataxia (coordinación de los movimientos alterada), parestesia (hormigueo), alteraciones de la atención (pérdida de concentración);
- diplopía (visión doble), visión borrosa;
- resultados anormales en las pruebas sobre la funcionalidad del hígado.
- pérdida del cabello, eczema, picor;
- debilidad muscular, mialgia (dolor muscular);
- lesión

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes

- infección;
- disminución de todos los tipos de células sanguíneas;
- suicidio, trastornos de la personalidad (problemas de comportamiento), pensamiento anormal (pensamiento lento, dificultad para concentrarse);
- espasmos musculares incontrolables que afectan a la cabeza, al torso y a las extremidades, dificultad para controlar los movimientos, hipercinesia (hiperactividad).
- pancreatitis (inflamación del páncreas);
- insuficiencia hepática, hepatitis (inflamación del hígado);
- erupción cutánea, que puede dar lugar a ampollas que pueden aparecer como pequeñas dianas (puntos centrales oscuros rodeados por un área más pálida, con un anillo os-



curo 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) y una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (necrólisis epidérmica tóxica)

- Disminución de la concentración de sodio en sangre

5. Conservación de Levetiracetam Richet®

No conservar a temperatura superior a 30°C

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llamar al departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Richet S.A. 0800-777-7384

O puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT;

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

LABORATORIOS RICHET S.A.

Terrero 1251/53/59 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Horacio Lancellotti - Farmacéutico

Matrícula nacional N° 10264

"EL ENVASE DE VENTA DE ESTE PRODUCTO LLEVA EL NOMBRE COMERCIAL IMPRESO EN SISTEMA BRAILLE PARA FACILITAR SU IDENTIFICACION POR LOS PACIENTES NO VIDENTES"



Presentaciones: Envase de venta : 10 frasco ampolla
Envase Uso Hospitalario Exclusivo: 50 y 100 frascos ampolla

Fecha de última revisión:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



MIKULSKYJ Lidia
Apoderada
Laboratorios Richet S.A.
Direccion Tecnica



LANCELOTTI Horacio Ruben
Director Tecnico
Laboratorios Richet S.A.
30-50429422-2

10

**PROYECTO DE PROSPECTO****LEVETIRACETAM RICHEL
LEVETIRACETAM 100 mg/ml
INYECTABLE PARA PERFUSION****Industria Argentina****Venta bajo receta**

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada frasco ampolla x 5 ml contiene:

Levetiracetam	500,00	mg
Acetato de sodio trihidrato	8,20	mg
Cloruro de sodio	45,00	mg
Acido acético c.s.p.	pH	5,5
Agua c.s.p.	5,00	ml

Acción Terapéutica:

Anticonvulsivante.

Indicaciones:

Levetiracetam Richet inyectable es una alternativa para pacientes adultos (16 años o mayores) cuando, temporariamente, no es factible la administración oral.

Crisis de inicio parcial:

Está indicado como una terapia complementaria en el tratamiento de crisis de inicio parcial en adultos con epilepsia.

Convulsiones Mioclónicas en Pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil:

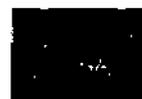
Levetiracetam Richet está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de convulsiones mioclónicas en adultos con epilepsia mioclónica juvenil.

Convulsiones Tónico Clónicas Generalizadas Primarias.

Levetiracetam Richet está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos con epilepsia generalizada idiopática.

Farmacología clínica:

Acción Farmacológica:



El mecanismo preciso mediante el cual levetiracetam ejerce su efecto antiepiléptico es desconocido. La actividad antiepiléptica de levetiracetam se evaluó en un número de modelos de animales de convulsiones epilépticas. Levetiracetam no inhibió convulsiones únicas inducidas por la estimulación máxima con corriente eléctrica o diferentes quimio-convulsivantes y mostró sólo una actividad mínima en la estimulación submáxima y en las pruebas de umbral. Se observó protección, sin embargo, contra la actividad generalizada secundariamente, a partir de convulsiones focales inducidas por pilocarpina y ácido kaínico, dos quimio-convulsivantes que inducen a convulsiones que mimetizan algunas características de las crisis de inicio parcial complejas en seres humanos con generalización secundaria. Levetiracetam también mostró propiedades inhibitorias en el modelo de activación inducida en ratas, otro modelo de crisis parciales complejas en seres humanos, ambas durante el desarrollo de la activación inducida y en el estado de activación inducida completa. El valor predictivo de estos modelos de animales para tipos específicos de epilepsia en seres humanos es incierto.

Registros *in vitro* e *in vivo* de la actividad epileptiforme del hipocampo demostraron que levetiracetam inhibe el disparo de ráfagas sin afectar la excitabilidad neuronal normal, lo que sugiere que levetiracetam puede prevenir en forma selectiva la hipsincronización del disparo de ráfagas epileptiforme y la propagación de la actividad convulsiva. Levetiracetam en concentraciones de hasta 10 μM no demostró afinidad de unión para una variedad de receptores conocidos, tales como aquellos asociados con benzodiazepinas, GABA (ácido gamma aminobutírico), glicina, NMDA (N-metil-D-aspartato), sitios de recaptación y sistemas de segundo mensajero. Además, estudios *in vitro* no lograron encontrar un efecto de levetiracetam sobre las corrientes de sodio abiertas por voltaje neuronales o de calcio de tipo T y la dosis de levetiracetam no parece facilitar directamente la neurotransmisión GABAérgica. Sin embargo, estudios *in vitro* demostraron que levetiracetam se opone a la actividad de los moduladores negativos de las corrientes abiertas por GABA y glicina e inhibe parcialmente las corrientes de calcio de tipo N en las neuronas.

Se ha descrito un sitio de unión saturable y estereoselectivo a neuronas en el tejido

cerebral de la rata para levetiracetam. Los datos experimentales indican que este sitio de unión es la proteína de la vesícula sináptica SV2A, que se piensa está involucrada en la regulación de la exocitosis de la vesícula. Aunque la significancia molecular de la unión de levetiracetam a la proteína de la vesícula sináptica SV2A no está entendida, levetiracetam y los análogos relacionados mostraron un orden de rango de afinidad para SV2A



que se correlacionó con la potencia de su actividad anticonvulsiva en ratones con tendencia a las convulsiones audiogénicas. Estos hallazgos sugieren que la interacción de levetiracetam con la proteína SV2A podría contribuir al mecanismo de acción antiepiléptico de la droga.

Farmacocinética:

Dosis equivalentes de levetiracetam Intravenoso (IV) y levetiracetam oral resultan en C_{max} , C_{min} , y exposición sistémica total a levetiracetam equivalentes cuando se administra levetiracetam como una infusión de 15 minutos.

Se ha estudiado la farmacocinética de levetiracetam en sujetos adultos sanos, pacientes adultos y pediátricos con epilepsia, sujetos geriátricos y sujetos con deterioro renal y hepático.

Levetiracetam se absorbe rápidamente y casi completamente después de la administración oral. Levetiracetam inyectable y comprimidos son bioequivalentes. La farmacocinética de levetiracetam es lineal e invariable con el tiempo, con una baja variabilidad intra-sujeto e inter-sujeto. 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 es excretada sin cambios por vía renal. La vía metabólica principal de levetiracetam (24% de la dosis) es una hidrólisis enzimática del grupo acetamida. No es dependiente del citocromo P450 hepático. Los metabolitos no tienen actividad farmacológica conocida y se excretan por vía renal. La vida media plasmática de levetiracetam durante los estudios es aproximadamente de entre 6 a 8 horas. Aumenta en los pacientes geriátricos (principalmente debido a un deterioro del *clearance* renal) y en sujetos con deterioro renal.

Distribución

La equivalencia de levetiracetam inyectable y la formulación oral fue demostrada en un estudio de biodisponibilidad con 17 voluntarios sanos. En este estudio, se diluyeron 1.500 mg de levetiracetam en 100 ml de solución salina estéril al 0,9% y se infundió durante 15 minutos. La velocidad de infusión seleccionada proporcionó concentraciones plasmáticas de levetiracetam al final del período de infusión similares a las logradas en el T_{max} después de una dosis oral equivalente. Se demostró que la infusión intravenosa de levetiracetam 1.500 mg es equivalente a levetiracetam comprimidos orales 3 x 500 mg. El perfil farmacocinético independiente del tiempo de levetiracetam se demostró luego de la infusión intravenosa de 1.500 mg durante 4 días con administración 2 veces por día. El $AUC_{(0-12)}$ en fase estable fue equivalente al AUC_{inf} posterior a la dosis única equivalente.



Levetiracetam y su principal metabolito se unen en menos del 10% a las proteínas plasmáticas; por lo tanto es poco probable que ocurran interacciones clínicamente significativas con otras drogas a través de la competencia de sitios de unión a proteínas.

Metabolismo

Levetiracetam no se metaboliza ampliamente en 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 principal metabolito es inactivo en modelos de convulsiones en animales. Se identificaron dos metabolitos menores como el 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 existe interconversión enantiomérica de levetiracetam o su metabolito principal.

Eliminación

La vida media plasmática de levetiracetam en adultos es 7 ± 1 hora y es inalterada por otra dosis, vía de administración o administración repetida. Levetiracetam se elimina de la circulación sistémica por excreción renal como una droga sin cambio 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 una reabsorción tubular parcial posterior.

El metabolito ucb L057 es excretado por la filtración glomerular y la secreción tubular activa con un *clearance* renal de 4 mL/min/kg. La eliminación de levetiracetam está correlacionada con el *clearance* de creatinina. El *clearance* de levetiracetam es reducido en pacientes con deterioro de la función renal [consulte *Uso en Poblaciones Específicas y Dosificación y Administración*].

Interacciones farmacocinéticas

Los datos *in vitro* sobre las interacciones metabólicas indican que es poco probable que el levetiracetam produzca, o esté sujeto a, interacciones farmacocinéticas. Levetiracetam y su principal metabolito, en concentraciones bien por encima de los niveles C_{max} logrados dentro del rango de dosis terapéutica, no son inhibidores de ni sustratos de alta afinidad para las isoformas de citocromo P450 del hígado humano, la hidrolasa epoxídica o las enzimas de UDP-glucuronidación. Además, el levetiracetam no afecta a la glucuronidación *in vitro* del ácido valproico.

Las posibles interacciones farmacocinéticas de o con levetiracetam se evaluaron en estudios farmacocinéticos clínicos (fenitoína, valproato, warfarina, digoxina, anticonceptivos orales, probenecid) y a través de



estudios farmacocinéticos en los estudios clínicos controlados con placebo en pacientes epilépticos [*consulte Interacciones Medicamentosas*].

Poblaciones especiales

Ancianos: la farmacocinética de levetiracetam se evaluó en 16 sujetos ancianos (de entre 61 a 88 años) con *clearance* de creatinina que se extendía de 30 a 74 mL/min. Después de la administración oral dos veces al día de la dosis, durante 10 días, el *clearance* corporal total disminuyó 38% y la vida media fue 2,5 horas más prolongada en los ancianos, comparada con la de los adultos sanos. Esto probablemente se deba a la disminución en la función renal en estos sujetos.

Pacientes Pediátricos: no se ha establecido la seguridad ni la efectividad de la inyección de Levetiracetam en pacientes menores de 16 años.

Sexo: C_{max} y AUC de levetiracetam fueron 20% más elevados en las mujeres (N = 11) en comparación con los hombres (N = 12). Sin embargo, los *clearances* ajustados por el peso corporal fueron comparables.

Raza: no se han realizado estudios farmacocinéticos formales acerca de los efectos de la raza. Sin embargo, las comparaciones de estudios cruzados que involucraban a caucásicos (N = 12) y asiáticos (N = 12), demuestran que la farmacocinética de levetiracetam fue comparable entre las dos razas. Debido a que levetiracetam se excreta principalmente en forma renal y no existen diferencias raciales importantes en el *clearance* de creatinina, no se esperan diferencias farmacocinéticas debidas a la raza. **Deterioro renal:** Se estudió la disposición de levetiracetam en sujetos adultos con grados variables de función renal. El *clearance* corporal total de levetiracetam es reducido en pacientes con deterioro de la función renal, en 40% en el grupo leve (CLcr = 50-80 ml/min), 50% en el grupo moderado (CLcr = 30-50 ml/min) y 60% en el grupo con deterioro renal severo (CLcr < 30 ml/min). El *clearance* de levetiracetam está correlacionado con el *clearance* de creatinina.

En pacientes anúricos (con enfermedad renal en etapa terminal), el *clearance* corporal total disminuyó 70% en comparación con los sujetos normales (CLcr > 80 ml/min). Aproximadamente 50% de la acumulación de levetiracetam en el organismo se elimina durante un procedimiento estándar de hemodiálisis de 4 horas.

Se debe reducir la dosis en pacientes con deterioro de la función renal que reciben levetiracetam y, después de la diálisis, se deben administrar dosis complementarias a los pacientes [*consulte Dosificación y Administración*].

Insuficiencia Hepática: En sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) a moderada (Child-Pugh B), la farmacocinética de levetiracetam no sufrió cambios. En pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C), el *clearance* corporal total fue el 50% que el de los sujetos normales, pero la disminución del *clearance* renal representó la mayor parte de la



disminución. No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Posología y Modo de administración:

Levetiracetam Richet inyectable está indicado para uso intravenoso solamente y debe ser diluido previo a la administración. Levetiracetam Richet inyectable (500 mg/5 ml) debe ser diluido en 100 ml de un diluyente compatible y administrado por vía intravenosa como una infusión IV de 15 minutos.

El producto con partículas o decoloración no debe ser utilizado. Cualquier porción sin usar del vial de Levetiracetam Richet inyectable debe ser descartado.

Inicio de tratamiento:

Crisis de inicio parcial: En ensayos clínicos de levetiracetam oral, se mostró la efectividad de dosis diarias de 1.000 mg, 2.000 mg y 3.000 mg administradas como una dosificación de dos veces por día. Aunque en algunos estudios existió una tendencia hacia una mayor respuesta con dosis mayores, no se demostró un aumento constante en la respuesta con una dosis incrementada.

Se debe iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 1.000 mg/día, administrada como una dosificación dos veces por día (500 mg dos veces por día). Se pueden administrar incrementos de dosis adicionales (1.000 mg/día adicionales cada 2 semanas) hasta una dosis diaria máxima recomendada de 3.000 mg/día. Se utilizaron dosis mayores a 3.000 mg/día en estudios abiertos con levetiracetam comprimidos por períodos de 6 meses y más prolongados. No existe evidencia que dosis mayores a 3.000 mg/día confieran beneficios adicionales.

Convulsiones Mioclónicas en Pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil: Se debe iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 1.000 mg/día, administrada como una dosificación dos veces por día (500 mg dos veces por día). Se debe aumentar la dosis en 1.000 mg/día cada 2 semanas hasta la dosis diaria recomendada de 3.000 mg. No se ha estudiado la efectividad de dosis inferiores a 3.000 mg/día.

Convulsiones Tónico-clónicas Generalizadas Primarias: Se debe iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 1.000 mg/día, administrada como una dosificación dos veces por día (500 mg dos veces por día). Se debe aumentar la dosis en 1.000 mg/día cada 2 semanas hasta la dosis diaria recomendada de 3.000 mg. No se ha estudiado en forma adecuada la efectividad de dosis inferiores a 3.000 mg/día.

Terapia de reemplazo: Al cambiar levetiracetam oral, la dosis intravenosa diaria total de levetiracetam debe ser equivalente a la dosis diaria total y a la



frecuencia de levetiracetam oral y debe ser administrada como una infusión intravenosa de 15 minutos posterior a la dilución en 100 ml de un diluyente compatible.

Cambio a la Administración Oral: Al final del período de tratamiento intravenoso, se puede cambiar al paciente a la administración de levetiracetam oral en la dosis diaria y frecuencia equivalentes de la administración intravenosa.

Instrucciones de Dosificación:

Levetiracetam Richet Inyectable está indicado para uso intravenoso solamente y debe ser diluido previo a la administración. Un vial de Levetiracetam Richet inyectable contiene 500 mg de levetiracetam (500 mg/5 ml). Ver la Tabla 1 para la preparación y administración recomendadas de Levetiracetam Richet inyectable para lograr una dosis de 500 mg, 1.000 mg o 1.500 mg.

Tabla 1: Preparación y Administración de Levetiracetam Richet inyectable

Dosis	Volumen de retirada	Volumen del diluyente	Tiempo de infusión
500 mg	5 ml (una ampolla de 5 ml)	100 ml	15 minutos
1.000 mg	10 ml (dos ampollas de 5 ml)	100 ml	15 minutos
1.500 mg	15 ml (tres ampollas de 5 ml)	100 ml	15 minutos

Por ejemplo, para preparar una dosis de 1.000 mg, diluir 10 ml de Levetiracetam Richet inyectable en 100 ml de un diluyente compatible [ver *Posología y Administración*] y administrar por vía intravenosa una infusión de 15 minutos.

Pacientes Adultos con Deterioro de la Función Renal: Se debe individualizar la dosificación de Levetiracetam Richet de acuerdo al estado de la función renal del paciente. Las dosis recomendadas y el ajuste de la dosis para adultos se muestran en la Tabla 2. Para utilizar esta tabla de dosificación, se necesita un estimado del *clearance* de creatinina del paciente (CLcr) en ml/min. El CLcr en ml/min puede ser estimado a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula.



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

¹ se incluye para pacientes del sexo femenino

Tabla 2: Régimen de Ajuste de Dosis para Pacientes Adultos con Deterioro de la Función Renal

Grupo	Clearance de Creatinina (ml/min)	Dosis (mg)	Frecuencia
Normal	> 80	500 a 1.500	Cada 12 h
Leve	50 - 80	500 a 1.000	Cada 12 h
Moderado	30 - 50	250 a 750	Cada 12 h
Severo	< 30	250 a 500	Cada 12 h
Pacientes con enfermedad renal en etapa terminal bajo diálisis	-----	500 a 1.000	Cada 12 h

¹ Posterior a la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

Compatibilidad y Estabilidad

Se encontró que levetiracetam Inyectable era físicamente compatible y químicamente estable cuando se lo mezcló con los siguientes diluyentes y drogas antiepilépticas durante al menos 24 horas y se lo conservó en bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) a temperatura ambiente controlada de 15-30°C (59-85°F).

Diluyentes

Solución de cloruro de sodio (al 0,9%) inyectable, USP

Solución Ringer Lactato

Solución de dextrosa al 5% inyectable, USP

Otras Drogas Antiepilépticas

Lorazepam

Diazepam

Valproato sódico

No existen datos para respaldar la compatibilidad física de levetiracetam inyectable con drogas antiepilépticas que no están arriba enumeradas.

Los productos medicinales parenterales deben ser inspeccionados en forma visual para detectar partículas y decoloración previo a la administración siempre y cuando lo permitan la solución y el envase.



Contraindicaciones:

No posee.

Advertencias y Precauciones:

Reacciones Adversas Neuropsiquiátricas:

Crisis de inicio parcial: En algunos adultos que experimentan crisis de inicio parcial, levetiracetam causa reacciones adversas del sistema nervioso central que se pueden clasificar en las siguientes categorías: 1) somnolencia y fatiga, 2) dificultades en la coordinación y 3) anomalías de conducta.

En ensayos controlados de pacientes adultos con epilepsia que experimentan crisis de inicio parcial, el 14,8% de los pacientes tratados con levetiracetam informaron somnolencia, en comparación con el 8,4% de los pacientes tratados con placebo. No hubo una respuesta clara a la dosis de hasta 3.000 mg/día. En un estudio donde no existió titulación, alrededor del 45% de los pacientes que recibieron 4.000 mg/día informaron somnolencia. La somnolencia fue considerada seria en el 0,3% de los pacientes tratados, en comparación con el 0% en el grupo tratado con placebo. Aproximadamente el 3% de los pacientes tratados con levetiracetam discontinuaron el tratamiento debido a la somnolencia, en comparación con el 0,7% de los pacientes tratados con placebo. En el 1,4% de los pacientes tratados y en el 0,9% de los pacientes tratados con placebo se redujo la dosis, mientras que el 0,3% de los pacientes tratados fueron hospitalizados debido a somnolencia.

En ensayos controlados de pacientes adultos con epilepsia que experimentaban crisis de inicio parcial, el 14,7% de los pacientes tratados informó astenia, en comparación con el 9,1% de los pacientes tratados con placebo. Se discontinuó el tratamiento en el 0,8% de los pacientes tratados en comparación con el 0,5% de los pacientes tratados con placebo. En el 0,5% de los pacientes tratados y en el 0,2% de los pacientes tratados con placebo se redujo la dosis.

Un total del 3,4% de los pacientes tratados con levetiracetam experimentaron dificultades de coordinación (informados como ataxia, marcha anormal o incoordinación) en comparación con el 1,6% de los pacientes tratados con placebo. Un total del 0,4% de los pacientes en ensayos controlados discontinuó el tratamiento con levetiracetam debido a ataxia, en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. En el 0,7% de los pacientes tratados y en el 0,2% de los pacientes tratados con placebo se redujo la dosis debido a dificultades de coordinación, mientras que uno de los pacientes tratados fue hospitalizado debido al empeoramiento de la ataxia preexistente.



Ocurrieron somnolencia, astenia y dificultades de coordinación con mayor frecuencia dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento. En ensayos controlados de pacientes con epilepsia que experimentaban crisis de inicio parcial, 5 (0,7%) de los pacientes tratados con levetiracetam experimentaron síntomas psicóticos en comparación a 1 (0,2%) paciente tratado con placebo. Dos (0,3%) de los pacientes tratados con levetiracetam fueron hospitalizados y se discontinuó su tratamiento. Ambos eventos, informados como psicosis, se desarrollaron dentro de la primera semana del tratamiento y se resolvió dentro de 1 a 2 semanas posterior a la discontinuación del tratamiento. Otros dos eventos, informados como alucinaciones, ocurrieron después de 1 a 5 meses y se resolvieron dentro de los 2 a 7 días mientras que los pacientes permanecieron en tratamiento. En un paciente que experimentó depresión psicótica que ocurrió dentro de un mes, los síntomas se resolvieron dentro de los 45 días mientras que el paciente continuó el tratamiento. Un total del 13,3% de los pacientes tratados con levetiracetam experimentó otros síntomas de conducta (informados como agresión, agitación, enojo, ansiedad, apatía, despersonalización, depresión, labilidad emocional, hostilidad, irritabilidad, etc.), en comparación al 6,2% de los pacientes tratados con placebo. Aproximadamente la mitad de estos pacientes informaron estos eventos dentro de las primeras 4 semanas. Un total del 1,7% de los pacientes tratados discontinuó el tratamiento debido a estos eventos, en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con placebo. La dosis de tratamiento se redujo en el 0,6% de los pacientes tratados y en el 0,5% de los pacientes tratados con placebo. Un total del 0,6% de los pacientes tratados tuvo un evento de conducta serio (en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con placebo) y fueron hospitalizados.

Además, 4 (0,5%) de los pacientes tratados tuvieron intentos de suicidio en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. Uno de estos pacientes completó el suicidio. En los otros 3 pacientes, los eventos no llevaron a la discontinuación o a la reducción de la dosis. Los eventos ocurrieron después que los pacientes habían sido tratados entre 4 semanas y 6 meses.

Convulsiones Mioclónicas: Durante el desarrollo clínico, el número de pacientes con convulsiones mioclónicas expuestos a levetiracetam fue considerablemente menor que el número con crisis parciales. Por lo tanto, era más probable que ocurra un subregistro de ciertas reacciones adversas en la población con convulsiones mioclónicas. En algunos pacientes que experimentan convulsiones mioclónicas, levetiracetam causó somnolencia y anomalías de conducta. Se espera que los eventos observados en pacientes con crisis parciales podrían ocurrir en pacientes con EMJ.



En el ensayo controlado doble ciego en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil que experimentaban convulsiones mioclónicas, el 11,7% de los pacientes tratados con levetiracetam experimentaron somnolencia en comparación al 1,7% de los pacientes tratados con placebo. Ningún paciente discontinuó el tratamiento debido a la somnolencia. En el 1,7% de los pacientes tratados con levetiracetam y en el 0% de los pacientes tratados con placebo se redujo la dosis debido a la somnolencia.

Ocurrieron trastornos de conducta no psicóticos (informados como agresión e irritabilidad) en el 5% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. Ocurrieron trastornos del estado de ánimo no psicóticos (informados como ánimo deprimido, depresión y cambios en el estado de ánimo) en el 6,7% de los pacientes tratados con placebo en comparación con el 3,3% de los pacientes tratados con placebo. Un total del 5,0% de pacientes tratados con levetiracetam tuvieron una reducción en la dosis o discontinuaron el tratamiento debido a eventos de conducta o psiquiátricos (informados como ansiedad, ánimo deprimido, depresión, irritabilidad, y nerviosismo), en comparación al 1,7% de los pacientes tratados con placebo.

Convulsiones Tónico-Clónicas Generalizadas Primarias: Durante el desarrollo clínico, el número de pacientes con epilepsia tónico-clónica generalizada expuesto a levetiracetam fue considerablemente menor que el número con epilepsia parcial, arriba descripto. Al igual que en los pacientes con crisis parcial, los síntomas de conducta parecieron estar asociados con el tratamiento con levetiracetam. También se describieron trastornos en la marcha y somnolencia en el estudio con convulsiones generalizadas primarias, pero sin diferencias entre los grupos tratados con placebo y con levetiracetam y sin discontinuaciones considerables. Aunque se puede esperar que los eventos relacionados con la droga observados en pacientes con crisis parcial se observarían en pacientes con epilepsia generalizada primaria (por ejemplo, somnolencia y trastornos de la marcha), estos eventos pueden no haber sido observados debido al menor tamaño de la muestra.

En algunos pacientes que experimentan convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias, levetiracetam causa anormalidades de conducta.

En el ensayo controlado doble ciego en pacientes con epilepsia generalizada idiopática que experimentaban convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias, el evento psiquiátrico informado con mayor frecuencia fue la irritabilidad, que ocurrió en el 6,3% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 2,4% de los paciente tratados con placebo. Además, ocurrieron trastornos de conducta no psicóticos (informados como conducta anormal, agresión, trastornos de



conducta e irritabilidad) en el 11,4% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 3,6% de los pacientes tratados con placebo. De los pacientes tratados con levetiracetam que experimentaron trastornos de conducta no psicóticos, un paciente discontinuó el tratamiento debido a la agresión.

Trastornos del estado de ánimo no psicóticos (informados como enojo, apatía, depresión, alteración del estado de ánimo, cambios en el estado de ánimo, negativismo, ideas suicidas y llanto) ocurrieron en el 12,7% de los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con el 8,3% de pacientes tratados con placebo. Ningún paciente tratado con levetiracetam discontinuó o tuvo una reducción de la dosis como resultado de estos eventos. Un paciente tratado con levetiracetam experimentó ideas suicidas. Un paciente experimentó conductas delirantes que requirió una disminución de la dosis de levetiracetam. En un estudio abierto a largo plazo que examinó pacientes con diferentes formas de epilepsia generalizada primaria, junto con los trastornos de conducta no psicóticos, 2 de los 192 pacientes estudiados exhibieron conducta de tipo psicótica. La conducta, en un caso, se caracterizó por alucinaciones auditivas e ideas suicidas y llevó a la discontinuación de levetiracetam. El otro caso se describió como un empeoramiento de esquizofrenia preexistente y no llevó a la discontinuación de la droga.

Convulsiones por retirada: Las drogas antiepilépticas, incluyendo levetiracetam, deben ser retiradas gradualmente para minimizar el potencial del aumento de la frecuencia de las convulsiones.

Anormalidades Hematológicas:

Crisis de inicio parcial: Se observaron disminuciones menores, pero estadísticamente significativas, en comparación con el placebo en el recuento total de glóbulos rojos medio (RBC) ($0,03 \times 10^6 / \text{mm}^3$), hemoglobina media (0,09 g/dL), y hematocrito medio (0,38%) en los pacientes tratados con levetiracetam en los ensayos controlados.

Un total del 3,2% de los pacientes tratados y del 1,8% de los pacientes tratados con placebo tuvieron al menos una disminución del recuento de glóbulos blancos (WBC) posiblemente significativa ($\leq 2,8 \times 10^9 / \text{L}$), y el 2,4% de los pacientes tratados y el 1,4% de los pacientes tratados con placebo tuvieron al menos un recuento de neutrófilos disminuido ($\leq 1,0 \times 10^9 / \text{L}$) posiblemente significativo. De los pacientes tratados con un bajo recuento de neutrófilos, todos con excepción de uno se acercaron o llegaron a los valores iniciales con el tratamiento continuo. Ningún paciente fue discontinuado debido al bajo recuento de neutrófilos.



Epilepsia Mioclónica Juvenil: Aunque no se observaron anomalías hematológicas obvias en pacientes con EMJ, el número limitado de pacientes puede conducir a cualquier conclusión tentativa. Los datos de los pacientes con crisis parciales deben ser considerados relevantes para pacientes con EMJ.

Anormalidades Hepáticas:

No se observaron cambios significativos en las pruebas de función hepática (LFT) medias en ensayos controlados en pacientes adultos; las anomalías menores en las LFT fueron similares en los pacientes tratados con la droga y los pacientes tratados con placebo en estudios controlados (1,4%). Ningún paciente fue discontinuado de los ensayos controlados para anomalías en los LFT excepto en 1 (0,07%) paciente adulto con epilepsia que recibía un tratamiento abierto.

Análisis de Laboratorio:

Aunque la mayoría de los análisis de laboratorio no estén sistemáticamente alterados con el tratamiento con levetiracetam, se observaron anomalías relativamente infrecuentes en los parámetros hematológicos y las pruebas de la función hepática.

Interacciones medicamentosas:

Información General: Los datos *in vitro* sobre interacciones metabólicas indican que es poco probable que levetiracetam produzca o esté sujeto a, interacciones farmacocinéticas. El levetiracetam y su metabolito principal, a concentraciones bien por encima de los niveles de C_{max} logrados dentro del rango de dosis terapéutico, no son ni inhibidores ni sustratos de alta afinidad para las enzimas isoformas del citocromo P450 hepático humano, epóxido hidratasa o las enzimas UDP de glucuronización. Además, levetiracetam no afecta la glucuronización *in vitro* del ácido valproico.

Levetiracetam circula principalmente no unido (<10% unido) a proteínas plasmáticas; por lo tanto son poco probables interacciones clínicamente significativas con otras drogas a través la competencia por los sitios de unión a las proteínas.

Se evaluaron las interacciones farmacocinéticas potenciales en estudios clínicos farmacocinéticos (fenitoína, valproato, anticonceptivos orales, digoxina, warfarina, probenecid) y a través del *screening* farmacocinético en los estudios clínicos con control de placebo en pacientes con epilepsia.

Fenitoína: Levetiracetam (3.000 mg diarios) no tuvo efecto sobre la disposición farmacocinética de fenitoína en pacientes con epilepsia refractaria. La farmacocinética de levetiracetam tampoco fue afectada por la fenitoína.



Valproato: Levetiracetam (1.500 mg dos veces por día) no alteró la farmacocinética de valproato en voluntarios sanos. Valproato 500 mg dos veces por día no modificó el porcentaje o el grado de absorción de levetiracetam o su *clearance* plasmático o excreción urinaria. Tampoco existió un efecto sobre la exposición a y a la excreción del metabolito primario, ucb L057.

Otras Drogas Antiepilépticas (DAE): También se evaluaron interacciones medicamentosas potenciales entre levetiracetam y otras DAEs (carbamazepina, gabapentina, lamorigina, fenobarbital, fenitoína, primidona y valproato) mediante el análisis de las concentraciones séricas de levetiracetam y estas DAEs durante los estudios clínicos con control de placebo. Estos datos indican que levetiracetam no influencia las concentraciones plasmáticas de otras DAEs y que estas DAEs no interfieren en la farmacocinética de levetiracetam.

Anticonceptivos Orales: Levetiracetam (500 mg dos veces por día) no influyó la farmacocinética de un anticonceptivo oral que contenía 0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel, o de los niveles de hormona luteinizante y progesterona, indicando que es poco probable el deterioro de la eficacia anticonceptiva. La coadministración de este anticonceptivo oral no influyó la farmacocinética de levetiracetam.

Digoxina: Levetiracetam (1.000 mg dos veces por día) no influyó la farmacocinética y la farmacodinámica (ECG) de la digoxina administrada como una dosis diaria de 0,25 mg. La coadministración de la digoxina no influyó la farmacocinética de levetiracetam.

Warfarina: Levetiracetam (1.000 mg dos veces por día) no influyó la farmacocinética de R y S warfarina. El levetiracetam no se afectó el tiempo de protrombina. La coadministración de warfarina no afectó la farmacocinética de levetiracetam.

Probenecid: es un agente bloqueante de la secreción tubular renal, administrado a una dosis de 500 mg cuatro veces por día, no cambió la farmacocinética de levetiracetam 1.000 mg dos veces por día. La C_{max}^{ss} del metabolito, ucb L057, fue aproximadamente el doble en la presencia de probenecid mientras que la fracción de la droga excretada sin cambios en orina permaneció igual. El *clearance* renal de ucb L057 en presencia de probenecid disminuyó en un 60%, probablemente relacionado a la inhibición competitiva de la secreción tubular de ucb L057. No se estudió el efecto de levetiracetam sobre probenecid.

Embarazo:

Categoría de embarazo C: no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En estudios en animales, levetiracetam evidenció toxicidad de desarrollo, incluyendo efectos teratogénicos, en dosis similares



o mayores a las dosis terapéuticas en seres humanos. Levetiracetam sólo debe ser usado durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Al igual que con otras drogas antiepilépticas, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de levetiracetam. Se pueden hallar informes sobre la disminución de la concentración de levetiracetam durante el embarazo. La discontinuación de los tratamientos antiepilépticos puede resultar en un empeoramiento de la enfermedad, que puede ser dañina a la madre y al feto. La administración a ratas hembra a lo largo del embarazo y la lactancia llevó a un aumento en la incidencia de anomalías esqueléticas fetales menores y crecimiento retardado pre y/o postnatal de las crías con dosis de ≥ 350 mg/kg/día (aproximadamente equivalente a la dosis máxima recomendada en seres humanos de 3.000 mg (MRHD) sobre la base de mg/m^2) y con un aumento de mortalidad al nacer y alteraciones de conducta de las crías con una dosis de 1.800 mg/kg/día (6 veces la MRHD sobre la base de mg/m^2). La dosis que no afectó el desarrollo fue de 70 mg/kg/día (0,2 veces la MRHD sobre la base de mg/m^2). No existió toxicidad materna manifiesta en las dosis utilizadas en este estudio.

El tratamiento de conejas embarazadas durante el período de organogénesis resultó en un aumento de la mortalidad embriofetal y un aumento en la incidencia de anomalías esqueléticas fetales menores en dosis ≥ 600 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la MRHD sobre la base de mg/m^2) y en una disminución en el peso fetal y un aumento en la incidencia de malformaciones fetales en una dosis de 1.800 mg/kg/día (12 veces la MRHD sobre la base de mg/m^2). La dosis que no afectó el desarrollo fue de 200 mg/kg/día (1,3 veces la MRHD sobre la base de mg/m^2). También se observó toxicidad materna con 1.800 mg/kg/día.

Cuando se trataron ratas embarazadas durante el período de organogénesis, disminuyeron los pesos fetales y la incidencia de variaciones esqueléticas fetales aumentó en una dosis de 3.600 mg/kg/día (12 veces la MRHD). 1.200 mg/kg/día (4 veces la MRHD) fue la dosis que no afectó el desarrollo. No existió evidencia de toxicidad materna en este estudio.

El tratamiento de las ratas durante el último tercio de gestación y durante la lactancia no produjo eventos adversos del desarrollo o efectos maternos en dosis de hasta 1.800 mg/kg/día (6 veces la MRHD sobre la base de mg/m^2).

Trabajo de Parto y Parto:

Se desconoce el efecto de levetiracetam sobre el trabajo de parto y el parto.

Lactancia: levetiracetam se excreta por la leche materna. Debido a las potenciales reacciones adversas severas para los lactantes a cuya madre se



le estuviera administrando levetiracetam, se debe tomar una decisión si discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, tomando en consideración la importancia de la droga para la madre.

Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad y la efectividad de levetiracetam inyectable en pacientes menores a los 16 años de edad.

Uso en geriatría: del número total de sujetos en estudios clínicos de levetiracetam, 347 tenían 65 o más años. No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad entre estos sujetos y sujetos más jóvenes. Hubo un número insuficiente de sujetos de edad avanzada en ensayos controlados de epilepsia para evaluar en forma adecuada la efectividad de levetiracetam en estos pacientes. Un estudio en 16 sujetos de edad avanzada (de 61-88 años de edad) con la administración oral de una dosis única y dosis múltiples dos veces por día durante 10 días no mostró diferencias farmacocinéticas relacionadas sólo con la edad. Se conoce que Levetiracetam es excretado sustancialmente por el riñón y el riesgo de reacciones adversas a esta droga puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Debido a que los pacientes geriátricos tienen una mayor probabilidad de tener una disminución de la función renal, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y puede ser útil monitorear la función renal.

Uso en Pacientes con Deterioro de la Función Renal:

El *clearance* de levetiracetam disminuye en pacientes con deterioro renal y está correlacionado con el *clearance* de creatinina. Se debe tener precaución en la dosificación de los pacientes con deterioro renal moderado y severo y en pacientes sometidos a hemodiálisis. Se debe reducir la dosis en pacientes con deterioro de la función renal que reciben levetiracetam y se deben administrar dosis suplementarias a los pacientes después de la diálisis. [ver *Farmacología clínica y Posología y Administración*].

Abuso de drogas y droga dependencia

No se ha evaluado el potencial de abuso y dependencia de levetiracetam en estudios en seres humanos.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

Carcinogénesis

Se administraron dosis de levetiracetam en la dieta de ratas durante 104 semanas, en dosis de 50, 300 y 1800 mg/kg/día. La dosis más alta corresponde a 6 veces la dosis humana diaria máxima recomendada (MRHD) de 3000 mg en base a mg/m^2 y también proporcionó una exposición sistémica (AUC) de, aproximadamente, 6 veces la lograda en humanos que reciben la MRHD. No hubo evidencia de carcinogenicidad. Se realizó un estudio en el que ratones recibieron levetiracetam en la dieta durante 80



semanas, en dosis de 60, 240 y 960 mg/kg/día (la dosis alta es el equivalente a 2 veces la MRHD en base a mg/m^2 o la exposición). A pesar de que no se observó ningún indicio de carcinogenicidad, el potencial para una respuesta carcinogénica no ha sido completamente evaluado en esa especie debido a que no se han estudiado las dosis adecuadas.

Mutagénesis

Levetiracetam no era mutágeno en la prueba de Ames ni en las células de mamíferos *in vitro* en la prueba de locus HGPRT/ovarios de hámster chinos. No era clastogénico en un análisis *in vitro* de los cromosomas de metafase obtenidos de las células de ovario del hámster chino ni en un estudio de micronúcleos *in vivo* en ratones. El producto de hidrólisis y el principal metabolito humano de levetiracetam (ucb L057) no eran mutagénos en el prueba de Ames ni en el ensayo de linfoma de ratón *in vitro*.

Deterioro de la fertilidad

No se observaron efectos adversos en la fertilidad masculina o femenina ni en el desempeño reproductivo en ratas, en dosis de hasta 1800 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m^2 o exposición).

Toxicología y/o Farmacología Animal:

En estudios en animales, levetiracetam evidenció toxicidad en el desarrollo, en dosis similares o mayores que las dosis terapéuticas humanas.

Estudios clínicos:

En todos los ensayos de eficacia se utilizaron formulaciones orales. La recomendación para la formulación parenteral se basa en estos estudios así como también en la demostración de la biodisponibilidad comparable de la formulación oral y parenteral.

En los siguientes estudios, la importancia estadística versus el placebo indica un valor $p < 0,05$.

Crisis de inicio parcial:

Efectividad en Crisis de inicio parcial en Adultos con Epilepsia

La efectividad de levetiracetam como terapia complementaria (agregada a otras drogas antiepilépticas) en adultos se estableció en tres estudios clínicos randomizados a doble ciego, multicéntricos, con control de placebo, en pacientes que tenían convulsiones refractarias de inicio parcial con o sin generalización secundaria. En todos estos estudios se utilizó la formulación en comprimidos. En estos estudios, 904 pacientes fueron randomizados a placebo: 1000 mg, 2000 mg ó 3000 mg/día. Los pacientes inscritos en el Estudio 1 o el Estudio 2 tuvieron convulsiones refractarias de inicio parcial durante, al menos, dos años y habían tomado dos o más DAE clásicas. Los pacientes reclutados en el Estudio 3 tuvieron convulsiones refractarias de



inicio parcial durante al menos 1 año y habían tomado una DAE clásica. Al momento del estudio, los pacientes estaban tomando un régimen de dosis estable, de al menos una DAE y podían tomar hasta un máximo de dos DAE. Durante el período de admisión, los pacientes tenían que haber experimentado, al menos, dos crisis de inicio parcial durante cada período de 4 semanas.

El criterio para la importancia estadística en todos los estudios fue $p < 0,05$.

Estudio 1: El Estudio 1 fue un estudio a doble ciego, con control de placebo, en grupos paralelos, realizado en 41 centros en los Estados Unidos, en el que se comparaba levetiracetam 1000 mg/día (N = 97), 3000 mg/día (N = 101) y placebo (N = 95) administrados dos veces al día en dosis divididas equitativamente. Después de un período prospectivo de admisión de 12 semanas, los pacientes fueron randomizados a uno de los tres grupos de tratamiento descritos anteriormente. El período de tratamiento de 18 semanas consistió en un período de titulación de 6 semanas, seguido por un período de evaluación de dosis fija, de 12 semanas, durante el cual los regímenes de DAEconcomitantes se mantuvieron constantes. La medida primaria de efectividad fue una comparación entre grupos de la reducción en porcentaje de la frecuencia semanal de las crisis parciales en relación con el placebo sobre todo el período de tratamiento randomizado (titulación + período de evaluación). Las variables de resultado secundarias incluyeron el índice de respuesta (la incidencia de pacientes con $\geq 50\%$ de reducción en la frecuencia de las crisis de inicio parcial desde la admisión). Los resultados del análisis del Estudio 1 se muestran en la Tabla 8.



Tabla 3: Reducción en la Media Sobre el Placebo en la Frecuencia Semanal de las Crisis de inicio parcial en el Estudio 1

	Placebo (N = 95)	Levetiracetam 1000 mg/día (N = 97)	Levetiracetam 3000 mg/día (N = 101)
Reducción de porcentaje en la frecuencia de crisis parciales sobre placebo	-	26,1% *	30,1% *

**Estadísticamente significativo versus placebo*

Estudio 2: El Estudio 2 fue un estudio a doble ciego, controlado con placebo y cruzado que se realizó en 62 centros en Europa, en los que se comparó levetiracetam 1000 mg/día (N = 106), levetiracetam 2000 mg/día (N = 105) y placebo (N = 111) administrados dos veces al día en dosis divididas equitativamente.

El primer período del estudio (Período A) se diseñó para ser analizado como un estudio de grupo en paralelo. Después de un período de admisión prospectivo de hasta 12 semanas, los pacientes fueron randomizados a uno de los tres grupos de tratamiento antes descritos. El período de tratamiento de 16 semanas consistió en un período de titulación de 4 semanas seguido por un período de evaluación de dosis fija de 12 semanas, durante el cual los regímenes de DAE concomitantes se mantuvieron constantes. La medida primaria de efectividad fue una comparación entre grupos de la reducción en porcentaje de la frecuencia semanal de crisis parciales en relación con el placebo sobre todo el período de tratamiento randomizado (titulación + período de evaluación). Las variables de resultado secundarias incluyeron el índice de respuesta (la incidencia de pacientes con >50% de reducción en la frecuencia de las crisis de inicio parcial desde la admisión). Los resultados del análisis del Período A se muestran en la Tabla 9.

Tabla 4: Reducción en la Media Sobre el Placebo en la Frecuencia Semanal de las Crisis de inicio parcial en el Estudio 2: Período A

	Placebo (N = 111)	Levetiracetam 1000 mg/día (N = 106)	Levetiracetam 2000 mg/día (N = 105)
Reducción de porcentaje en la frecuencia de crisis parciales sobre placebo	-	17,1% *	21,4% *



** Estadísticamente significativo versus placebo*

La comparación de levetiracetam 200 mg/día con levetiracetam 1000 mg/día para el índice de respuesta, fue estadísticamente significativa ($P = 0,02$). El análisis del ensayo como un estudio cruzado arrojó resultados similares.

Estudio 3: El Estudio 3 fue un estudio a doble ciego, controlado con placebo en grupos paralelos, que se realizó en 47 centros en Europa, en los que se comparó Levetiracetam 3000 mg/día ($N = 180$) y placebo ($N = 104$) en pacientes con convulsiones refractarias de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, que recibían sólo una DAE concomitante. La droga del estudio se administró en dos dosis divididas. Después de un período de admisión prospectivo de 12 semanas, los pacientes fueron randomizados a uno de los dos grupos de tratamiento antes descritos. El período de tratamiento de 16 semanas consistió en un período de titulación de 4 semanas, seguido por un período de evaluación de dosis fija, de 12 semanas, durante el cual las dosis de DAE concomitantes se mantuvieron constantes. La medida primaria de efectividad fue una comparación entre grupos de la reducción en porcentaje de la frecuencia semanal de convulsiones en relación con el placebo sobre todo el período de tratamiento randomizado (titulación + período de evaluación). Las variables de resultado secundarias incluyeron el índice de respuesta (la incidencia de pacientes con $\geq 50\%$ de reducción en la frecuencia de las crisis de inicio parcial desde la admisión). La Tabla 10 muestra los resultados del análisis del Estudio 3.

Tabla 5: Reducción en la Media Sobre el Placebo en la Frecuencia Semanal de las Crisis de inicio parcial en el Estudio 3

	Placebo (N = 104)	Levetiracetam 3000 mg/día (N = 108)
Reducción de porcentaje en la frecuencia de crisis parciales sobre placebo	-	23,0% *

** Estadísticamente significativo versus placebo*

Convulsiones Mioclónicas en Pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil:
Efectividad en Convulsiones Mioclónicas en Pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ): La efectividad de levetiracetam como terapia complementaria (agregada a otras drogas antiepilépticas) en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) que experimentan convulsiones



mioclónicas se estableció en un estudio randomizado, a doble ciego, con control de placebo y multicéntrico, realizado en 37 centros en 14 países. De los 120 pacientes reclutados, 113 tenían un diagnóstico de EMJ confirmado o sospechado. Los pacientes elegibles con una dosis estable de 1 droga antiepiléptica (DAE) que experimentaban una o más convulsiones mioclónicas por día durante, al menos, 8 días durante el período de admisión prospectivo de 8 semanas, fueron randomizados a levetiracetam o placebo (levetiracetam N = 60, placebo N = 60). Los pacientes fueron titulados en 4 semanas a una dosis objetivo de 3000 mg/día y tratados con una dosis estable de 3000 mg/día durante 12 semanas (período de evaluación). La droga del estudio se administró en 2 dosis divididas.

La medida primaria de efectividad fue la proporción de pacientes con, al menos, 50% de reducción en la cantidad de días, por semana, con una o más convulsiones mioclónicas durante el período de tratamiento (período de titulación + período de evaluación) en comparación con la admisión. La Tabla 6 muestra los resultados para los 113 pacientes con EMJ en este estudio.

Tabla 6: Índice de respuesta ($\geq 50\%$ de Reducción desde la Admisión) en los Días de Convulsiones Mioclónicas por Semana para los Pacientes con EMJ

	Placebo (N = 59)	Levetiracetam (N = 54)
Porcentaje de pacientes que respondieron	23,7%	60,4% *

* Estadísticamente significativo versus placebo

Convulsiones Tónico-clónicas Generalizadas en Forma Primaria:

La efectividad de levetiracetam como terapia complementaria (agregada a otras drogas antiepilépticas) en pacientes con epilepsia idiopática generalizada que experimentan convulsiones tónico-clónicas generalizadas en forma primaria (TCGP), se estableció en un estudio a doble ciego, randomizado con control de placebo y multicéntrico, realizado en 50 centros en 8 países. Los pacientes elegibles con una dosis estable de 1 o 2 drogas antiepilépticas (DAEs) que experimentaron al menos 3 convulsiones TCGP durante el período de admisión combinado de 8 semanas (al menos una convulsión TCGP durante las 4 semanas previas al período de admisión prospectivo y al menos una convulsión TCGP durante el período de admisión prospectivo de 4 semanas) fueron randomizados a levetiracetam o a placebo. El período de admisión combinado de 8 semanas se denomina "admisión" en el resto de esta sección. La población incluyó 164 pacientes (levetiracetam N = 80, placebo N = 84) con epilepsia idiopática generalizada



(predominantemente epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia de ausencia juvenil, epilepsia de ausencia infantil o epilepsia con convulsiones de Gran Mal al despertar) que experimentaban convulsiones tónico-clónicas con generalización primaria. Cada uno de estos síntomas de epilepsia idiopática generalizada estuvo bien representado en esta población de pacientes. Los pacientes fueron titulados en 4 semanas a una dosis objetivo de 3000 mg/día para adultos o a una dosis objetivo pediátrica de 60 mg/kg/día y tratados con una dosis estable de 3000 mg/día (o 60 mg/kg/día para los niños) durante 20 semanas (período de evaluación). La droga del estudio se administró en 2 dosis diarias divididas equitativamente.

La medida primaria de efectividad fue la reducción de porcentaje desde la admisión en la frecuencia semanal de convulsiones TCGP para los grupos de tratamiento de levetiracetam y placebo durante el período de tratamiento (períodos de titulación + evaluación). Hubo una disminución estadísticamente significativa desde la admisión en la frecuencia de TCGP en los pacientes tratados con levetiracetam en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Tabla 7: Reducción del Porcentaje Promedio desde la Admisión, en la Frecuencia de Convulsiones de TCGP por Semana

	Placebo (N =84)	Levetiracetam (N = 79)
Porcentaje de reducción en la frecuencia de convulsiones de TCGP	44,6%	77,6% *

* Estadísticamente significativo versus placebo

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos: Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones que varían ampliamente, los porcentajes de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de una droga no pueden ser comparados directamente a los porcentajes de ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar los porcentajes observados en la práctica. Las reacciones adversas resultantes del uso de levetiracetam inyectable incluyen todas aquellas informadas para los comprimidos y solución oral de levetiracetam. Las dosis equivalentes de levetiracetam intravenoso (IV) y levetiracetam oral resultan en C_{max} , C_{min} , y exposición sistémica total a levetiracetam equivalentes cuando se administra levetiracetam IV como una infusión de 15 minutos.

El personal sanitario que prescribe debe tener conocimiento que los números de incidencia de las reacciones adversas en las siguientes tablas,



obtenidas cuando se agregó levetiracetam a la terapia con drogas antiepilépticas (DAE) concurrente; no pueden ser utilizados para predecir la frecuencia de experiencias adversas en el curso de la práctica médica habitual donde las características del paciente y otros factores pueden diferir de los prevalentes durante los estudios clínicos. De manera similar, las frecuencias citadas no pueden ser comparadas directamente con los números obtenidos de otras investigaciones clínicas que involucran distintos tratamientos, usos, o investigadores. Una inspección de estas frecuencias, sin embargo, proporciona al médico una base para estimar la contribución relativa de factores relacionados y no relacionados con la droga con la incidencia de reacciones adversas en la población estudiada.

Crisis de inicio parcial: En estudios clínicos bien controlados utilizando levetiracetam comprimidos en adultos con crisis de inicio parcial, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en los pacientes tratados con levetiracetam en combinación con otras DAEs, no observadas con una frecuencia equivalente entre los pacientes tratados con placebo, fueron somnolencia, astenia, infección y mareos.

De las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en estudios con control de placebo utilizando levetiracetam comprimido en adultos que experimentaban crisis de inicio parcial, astenia, somnolencia y mareos parecieron ocurrir predominantemente durante las primeras 4 semanas del tratamiento con levetiracetam.

La Tabla 8 enumera las reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes adultos con epilepsia tratados con levetiracetam comprimidos que participaron en estudios con control de placebo y que fueron numéricamente más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo. En estos estudios, se agregó tanto levetiracetam como placebo a la terapia de DAE concurrente. Las reacciones adversas fueron generalmente de intensidad leve a moderada.

Tabla 8: Incidencia (%) de Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento en Estudios Complementarios con Control de Placebo en Adultos que Experimentaban Crisis de inicio parcial por Sistema Corporal (Reacciones Adversas Ocurridas en Al Menos el 1% de los Pacientes Tratados con Levetiracetam y que Ocurrieron con Mayor Frecuencia que en los Pacientes Tratados con Placebo.

Sistema Corporal/ Reacción Adversa	Levetiracetam (N = 769)	Placebo (N = 439)
Organismo en su totalidad		
Astenia	15	9



Dolor de Cabeza	14	13
Infección	13	8
Dolor	7	6
Sistema Digestivo		
Anorexia	3	2
Sistema Nervioso		
Somnolencia	16	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
Labilidad Emocional	2	0
Sistema Respiratorio		
Faringitis	6	4
Rinitis	4	3
Aumento de Tos	2	1
Sinusitis	2	1
Sentidos Especiales		
Diplopia	2	1

Convulsiones Mioclónicas: Aunque el patrón de reacciones adversas en este estudio parece algo diferente del observado en pacientes con crisis parciales, esto es probablemente debido al número mucho más pequeño de pacientes en este estudio comparado con los estudios de crisis parciales. Se espera que el patrón de reacciones adversas para pacientes con EMJ sea esencialmente el mismo que para pacientes con crisis parciales.

En el estudio clínico bien controlado utilizando levetiracetam comprimidos en pacientes con convulsiones mioclónicas, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en pacientes que utilizan levetiracetam en combinación con otras AEDs, no observadas con una frecuencia equivalente entre los pacientes tratados con placebo, fueron somnolencia, dolor de cuello y faringitis.



La Tabla 4 enumera reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes con epilepsia mioclónica juvenil que experimentaban convulsiones mioclónicas tratadas con levetiracetam comprimidos y que fueron numéricamente más frecuentes que en los pacientes tratados con placebo. En este estudio, se agregó levetiracetam o placebo a la terapia concurrente con DAEs. Las reacciones adversas fueron habitualmente de intensidad leve a moderada.

Tabla 9: Incidencia (%) de Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento en Un Estudio Complementario con Control de Placebo en Pacientes con Convulsiones Mioclónicas por Sistema Corporal (Reacciones Adversas Ocurridas en Al Menos el 5% de los Pacientes Tratados con Levetiracetam y que Ocurrieron con Mayor Frecuencia que en los Pacientes Tratados con Placebo).

Sistema Corporal/ Reacción Adversa	Levetiracetam (N = 60) %	Placebo (N = 60) %
Trastornos del oído y laberíntico		
Vértigo	5	3
Infecciones e Infestaciones		
Faringitis	7	0
Influenza	5	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de cuello	8	2
Trastornos del sistema nervioso		
Somnolencia	12	2
Trastornos psiquiátricos		
Depresión	5	2

Convulsiones Tónico-Clónicas Generalizadas Primarias: Aunque el patrón de las reacciones adversas en este estudio parece algo diferente del observado en pacientes con crisis parciales, esto probablemente se debe al número mucho más pequeños de pacientes en este estudio en comparación con los estudios de crisis parciales. Se espera que el patrón de reacciones adversas con convulsiones TCGP sea esencialmente igual al de pacientes con crisis parciales.



En el estudio clínico bien controlado que incluyó a pacientes de 4 años de edad y mayores con convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias (TCGP), la reacción adversa informada con mayor frecuencia asociada con el uso de levetiracetam en combinación con otras DAEs, no observada con una frecuencia equivalente entre los pacientes tratados con placebo, fue nasofaringitis.

Tabla 10: Incidencia (%) de Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento en Un Estudio Complementario con Control de Placebo en Pacientes de 4 Años de Edad o Mayores con Convulsiones TCGP por Clase de Órganos y Sistema MedDRA (Reacciones Adversas Ocurridas en Al Menos el 5% de los Pacientes Tratados con Levetiracetam y que Ocurrieron con Mayor Frecuencia que en los Pacientes Tratados con Placebo).

Sistema Corporal/ Reacción Adversa	Levetiracetam (N = 79) %	Placebo (N = 84) %
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	8	7
Trastornos generales y condiciones del sitio de la administración		
Fatiga	10	8
Infecciones e Infestaciones		
Nasofaringitis	14	5
Trastornos psiquiátricos		
Irritabilidad	6	2
Cambios de ánimo	5	1

Discontinuación o Reducción de la Dosis en Estudios Clínicos Bien Controlados

Crisis de inicio parcial: En estudios clínicos bien controlados en adultos que utilizaron levetiracetam comprimidos, el 15,0% de los pacientes que recibieron levetiracetam y el 11,6% de los pacientes que recibieron placebo discontinuaron o tuvieron una reducción de la dosis como resultado de un evento adverso. La Tabla 11 enumera las reacciones adversas más frecuentes (>1%) que resultaron en la discontinuación o la reducción de la dosis y que ocurrieron más frecuentemente en los pacientes tratados con levetiracetam que en los pacientes tratados con placebo.



Tabla 11: Reacciones Adversas que Más Frecuentemente Condujeron a la Discontinuación o la Reducción de la Dosis que Ocurrieron Más Frecuentemente en Pacientes tratados con Levetiracetam en Estudios con Control de Placebo en Pacientes Adultos que Experimentan Crisis de inicio parcial.

Reacción Adversa	Levetiracetam (N = 769)	Placebo (N = 439)
Astenia	10 (1,3%)	3 (0,7%)
Mareos	11 (1,4%)	0
Somnolencia	34 (4,4%)	7 (1,6%)

Convulsiones Mioclónicas: en el estudio con control de placebo que utilizó levetiracetam comprimidos, el 8,3% de los pacientes que recibieron levetiracetam y el 1,3% de los pacientes que recibieron placebo discontinuaron o tuvieron una reducción de la dosis como resultado de un evento adverso. Las reacciones adversas que llevaron a la discontinuación o reducción de la dosis en el estudio bien controlado y que ocurrieron más frecuentemente en los pacientes tratados con levetiracetam que en los pacientes tratados con placebo se presentan en la Tabla 5.

Tabla 12: Reacciones Adversas que Condujeron a la Discontinuación o la Reducción de la Dosis que Ocurrieron con Mayor Frecuencia en los Pacientes Tratados con Levetiracetam en el Estudio con Control de Placebo en Pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil

Reacción Adversa	Levetiracetam (N = 60) n (%)	Placebo (N = 60) n (%)
Ansiedad	2 (3,3%)	1 (1,7%)
Estado de ánimo deprimido	1 (1,7%)	0
Depresión	1 (1,7%)	0
Diplopía	1 (1,7%)	0
Hipersomnio	1 (1,7%)	0
Insomnio	1 (1,7%)	0
Irritabilidad	1 (1,7%)	0
Nerviosismo	1 (1,7%)	0
Somnolencia	1 (1,7%)	0

Convulsiones Tónico-Clónicas Generalizadas Primarias:

En el estudio con control de placebo, el 5,1% de los pacientes que recibieron levetiracetam y el 6,3% de los pacientes que recibieron placebo



discontinuaron o tuvieron una reducción de la dosis durante el período de tratamiento como resultado de una reacción adversa emergente del tratamiento.

Este estudio fue demasiado pequeño para caracterizar en forma adecuada las reacciones adversas que llevan a la discontinuación. Se espera que las reacciones adversas que podrían llevar a la discontinuación en esta población serían similares a aquéllas resultantes en la discontinuación en otros ensayos de epilepsia (ver tablas 11 - 12).

Comparación de Sexo, Edad y Raza:

El perfil general de experiencias adversas de levetiracetam fue similar entre pacientes del sexo femenino y masculino. No existen datos suficientes para respaldar una declaración con respecto a la distribución de informes de experiencias adversas por edad y por raza.

Sobredosificación:

Signos, Síntomas y Hallazgos de Laboratorio de Sobredosis Aguda en Seres Humanos La dosis más alta conocida de levetiracetam oral recibida en el programa de desarrollo clínico fue de 6.000 mg/día. Aparte de letargo, no existieron reacciones adversas en los pocos casos conocidos de sobredosis en los ensayos clínicos. Se observaron casos de somnolencia, agitación, agresión, nivel de conciencia deprimido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam en el uso posterior a la comercialización.

Tratamiento o Manejo de la Sobredosis

No existe un antídoto específico para la sobredosis con levetiracetam. Si está indicado, se debe intentar la eliminación de la droga sin absorber por emesis o por lavado gástrico; se deben cumplir con las precauciones habituales para conservar las vías respiratorias. Se indica el tratamiento de apoyo general del paciente incluyendo el control de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Se debe contactar a un Centro de Control Toxicológico Certificado para obtener información actualizada sobre el tratamiento de la sobredosis con levetiracetam.

Hemodiálisis

Los procedimientos estándar de hemodiálisis resultan en un *clearance* significativo de levetiracetam (aproximadamente el 50% en 4 horas) y debe ser considerado en casos de sobredosis. Aunque no se ha realizado hemodiálisis en los pocos casos conocidos de sobredosis, puede indicarse según el estado clínico del paciente o en pacientes con un deterioro renal significativo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.



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

Información para los pacientes:

Se debe aconsejar a las pacientes que notifiquen a su médico si están embarazadas antes de la terapia.

Se debe informar a los pacientes que Levetiracetam Richet puede provocar mareos y somnolencia. En consecuencia, se aconseja a los pacientes que no conduzcan, operen maquinaria pesada ni lleven a cabo otras actividades riesgosas hasta que hayan adquirido experiencia suficiente con respecto a Levetiracetam Richet para evaluar si afecta negativamente su desempeño en estas actividades.

Se debe informar a los pacientes que Levetiracetam Richet puede causar cambios en el comportamiento (por ejemplo, agresión, agitación, ira, ansiedad, apatía, depresión, hostilidad e irritabilidad) y, en raras ocasiones, los pacientes pueden experimentar síntomas psicóticos.

Se debe aconsejar a los pacientes que informen inmediatamente sobre cualquier síntoma de depresión y/o pensamientos suicidas a los médicos que realizan la receta, dado que se han informado suicidios, intentos de suicidio y pensamientos suicidas en pacientes tratados con levetiracetam.

Presentaciones:

Envase conteniendo 10 frascos ampolla de 5 ml.

Envases para uso hospitalario conteniendo 50 y 100 frascos ampolla.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llamar al departamento de Farmacovigilancia de Laboratorios Richet:
0800-777-7384

O puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Mantener en lugar seco, a temperatura no mayor a 30 °C, y protegido de la luz.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIOS RICHEL S.A.

Terrero 1251/53/59. C1416DNB



Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Teléfono: 5129-5555 / Fax: 4584-1593
Director Técnico: Horacio R. Lancellotti - Farmacéutico.



firma Digital

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



firma Digital

MIKULSKYJ Lidia
Apoderada
Laboratorios Richet S.A.
Direccion Tecnica



firma Digital

LANCELLOTTI Horacio Ruben
Director Tecnico
Laboratorios Richet S.A.
30-50429422-2

30



PROYECTO DE PROSPECTO

LEVETIRACETAM RICHT LEVETIRACETAM 100 mg/ml SOLUCION ORAL

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULAS CUALICUANTITATIVAS

LEVETIRACETAM 100 mg/ml

Cada 100 ml de solución oral contiene:

Levetiracetam	10,00 gr
Glicerina	15,00 gr
Sorbitol 70%	15,00 gr
Acido cítrico anhidro	0,05 gr
Citrato de sodio anhidro	0,15 gr
Metilparabeno	0,20 gr
Propilparabeno	0,05 gr
Sucralosa	0,20 gr
Esencia de frutilla	0,40 gr
Agua purificada c.s.p.	100,00 ml

Acción Terapéutica:

Anticonvulsivante. Código ATC: N03AX14

Indicaciones:

Levetiracetam está indicado como monoterapia:

En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Levetiracetam está indicado como terapia concomitante:



En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y en niños mayores de 4 años con epilepsia.

En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.

Acción farmacológica:

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

Mecanismo de acción:

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 β -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.

Efectos farmacodinámicos:

Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y de generalizada primaria sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo.

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

Farmacocinética:

Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra e interindividual.



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_{máx}) 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_{máx}) después de una dosis simple de 1.000 mg y de una dosis repetida de 1.000 mg dos veces al día son de 31 y 43 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 de levetiracetam es aproximadamente de 0,5 a 0,7 l/kg, valor cercano al volumen total del agua.

Biotransformación: Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida.

Los metabolitos no tienen actividad farmacológica conocida. No depende del citocromo P450.

Eliminación: La vida media plasmática del levetiracetam en adultos es de 7+/- 1 hora, aumenta en los ancianos, y sujetos con deterioro de la función renal.

Se excreta principalmente por vía urinaria, al igual que sus metabolitos.

La excreción por vía fecal representa solamente el 0,35 de la dosis.

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 aclaramiento 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 aclaramiento corporal aparente fue de 1,1 ml/min/kg.

Posología y modo de administración:

La solución oral puede diluirse en un vaso de agua y puede administrarse con o sin alimentos. Levetiracetam solución oral viene provisto de una jeringa graduada para facilitar la dosificación. La posología diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

Monoterapia:

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:

Uso 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.

Uso en ancianos (65 años y mayores): Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes ancianos con función renal comprometida (ver *Uso en pacientes con insuficiencia renal*).

Uso en niños entre los 4 y los 11 años de edad y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg: La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg dos veces al día.



En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis hasta los 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deberían exceder de aumentos/reducciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se debe utilizar la menor dosis eficaz.

La dosificación en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

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

Dosificación recomendada para niños y adolescentes:

Peso	Dosis Inicial	Dosis Máxima
	10 mg/kg dos veces al día	30 mg/kg dos veces al día
15 kg (1)	150 mg dos veces al día	450 mg dos veces al día
20 kg (1)	200 mg dos veces al día	600 mg dos veces al día
25 kg	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
A partir de 50 kg (2)	500 mg dos veces al día	1.500 mg dos veces al día

(1) Niños con un peso de 20 kg o inferior deberían preferiblemente iniciar el tratamiento con Levetiracetam 100 mg/ml solución oral.

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

La jeringa oral graduada contiene hasta 1.000 mg de levetiracetam (corresponde a 10 ml) con una graduación cada 25 mg (corresponde a 0,25 ml).

Uso en niños de edad inferior a los 4 años: Levetiracetam no está recomendado para uso en niños menores de 4 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

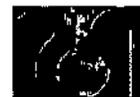
Pacientes con deterioro en la función renal:

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) utilizando la fórmula siguiente:



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

**Ajuste de la dosificación en pacientes adultos con insuficiencia renal:**

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosificación y frecuencia
Normal	>80	500 a 1.500 mg dos veces al día
Leve	50-79	dos veces al día
Moderada	30-49	dos veces al día
Grave	<30	dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis (1)	-	500 a 1.000 mg una vez al día (2)

(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 aclaramiento de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento 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 aclaramiento de creatinina es < 70 ml/min.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Levetiracetam, o a cualquier componente de la formulación.

Advertencias y precauciones especiales:

De acuerdo con la práctica clínica habitual, si se ha de suprimir la medicación con Levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej.: En adultos, reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños, las reducciones de dosis no deberían exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas).



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

Cuando se utilizó Levetiracetam en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes con Epilepsia Generalizada Idlopática, no hubo ningún efecto en la frecuencia de ausencias.

Se observó un incremento de la frecuencia de las crisis de más del 25% en un 14% de los pacientes adultos y pediátricos con crisis de inicio parcial tratados con levetiracetam, mientras que se observó en un 26% y en un 21% de los pacientes adultos y pediátricos tratados con placebo respectivamente.

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.

Levetiracetam 100 mg/ml solución oral, por contener parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216) puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Además contiene maltitol; pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Eventos adversos neuropsiquiátricos:

Crisis parciales:

Adultos: En estudios controlados, se observó en los pacientes tratados con Levetiracetam un mayor porcentaje de eventos adversos a nivel del SNC (somnolencia, astenia, dificultades en la coordinación y anomalías en el comportamiento) con respecto al grupo placebo.

La aparición de somnolencia, astenia y dificultades en la coordinación se observó dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento.

Se reportaron casos de psicosis, dentro de la primera semana de tratamiento con Levetiracetam y resolvieron luego de la primera a segunda semana de discontinuación del mismo. Así mismo, se reportaron casos de alucinaciones, depresión, agresión, despersonalización, labilidad emocional, hostilidad e irritabilidad. Los mismos se presentaron con mayor frecuencia en aquellos tratados con Levetiracetam

Además, se reportaron casos de intento de suicidio y suicidio consumado. Estos eventos aparecieron dentro de las 4 semanas a 6 meses de tratamiento.



En pacientes pediátricos, con crisis parciales, se observó, con mayor frecuencia en aquellos tratados con Levetiracetam, casos de somnolencia, astenia y anormalidades en el comportamiento como agitación, ansiedad, apatía, despersonalización, depresión, labilidad emocional, hostilidad, hiperkinesia, nerviosismo, neurosis y alteración en la personalidad, con respecto al grupo placebo.

Convulsiones mioclónicas: En adultos y en adolescentes, el tratamiento con Levetiracetam mostró una asociación con somnolencia y anormalidades en el comportamiento. Al respecto, es esperable que los eventos observados en las crisis parciales, puedan aparecer en pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ).

Se reportaron casos de agresión, irritabilidad y depresión con mayor frecuencia en aquellos tratados con Levetiracetam, que en los que recibieron placebo.

Precauciones:

Anormalidades hematológicas:

Crisis Parciales:

Adultos: En estudios controlados, se observó en pacientes tratados con Levetiracetam, un descenso, estadísticamente significativo, comparado con el grupo placebo, en el promedio total de número de glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito.

Así mismo, se observó un mayor descenso en el número de glóbulos blancos y de neutrófilos en los pacientes tratados con Levetiracetam, comparado con el grupo placebo.

Pacientes pediátricos: En pacientes pediátricos, se observó un mayor descenso de glóbulos blancos y neutrófilos en pacientes tratados con Levetiracetam, con respecto al grupo placebo.

Por otra parte, los pacientes tratados con Levetiracetam, mostraron un aumento en el número de linfocitos, comparado con el descenso de los mismos, en el grupo placebo.

Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ): No se cuenta con información suficiente acerca de las anormalidades hematológicas, en pacientes con EMJ. De todas maneras, los datos anteriormente descriptos, en crisis parciales deberían ser considerados también en estos pacientes.

Interacciones medicamentosas:

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 aclaramiento de levetiracetam del 22% en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no el de levetiracetam. Con todo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos. Es de esperar que otros fármacos que se excretan por secreción tubular activa puedan reducir también el aclaramiento renal del metabolito. No se ha estudiado el efecto del levetiracetam sobre el probenecid y no se conoce el efecto de levetiracetam sobre otros fármacos secretados activamente, por ej. AINES, sulfonamidas y metotrexato.

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.

No se dispone de datos sobre la influencia de los antiácidos sobre la absorción del levetiracetam.

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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.



Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual, algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al 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.

Embarazo y lactancia:

No hay datos concluyentes del uso de Levetiracetam en la mujer embarazada. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductora.. No se conoce el riesgo potencial en humanos. No debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. La retirada de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto. Levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda su uso durante el período de la lactancia.

Reacciones adversas:

Convulsiones parciales

En estudios adecuadamente controlados, en adultos con convulsiones parciales, los eventos adversos frecuentemente reportados asociados con el uso de Levetiracetam en combinación con otras drogas antiepilépticas, no observadas con una frecuencia equivalente en los pacientes tratados con placebo, fueron somnolencia, astenia, infección y mareos.

En el estudio adecuadamente controlado clínico pediátrico, en niños de 4 a 16 años de edad con convulsiones parciales, los eventos adversos más frecuentemente reportados, con el uso de Levetiracetam en combinación con otros antiepilépticos, no observados con una frecuencia equivalente en aquellos pacientes tratados con placebo consistieron en somnolencia, injuria accidental, hostilidad, nerviosismo y astenia.

Otros eventos reportados por al menos el 1% de los pacientes adultos, tratados con Levetiracetam, pero tan frecuentes como el grupo con placebo, fueron dolor abdominal, ambliopía, artralgia, dolor lumbar, bronquitis, dolor de pecho, confusión, constipación, convulsión, diarrea, incremento de niveles de droga, dispepsia, equimosis, fiebre, síndrome gripal, infección micótica, gastroenteritis, gingivitis, convulsión tipo Gran Mal, insomnio, náusea, otitis media, rash, pensamientos anormales, temblor, infección del tracto urinario, vómitos y aumento de peso.

Otros eventos adversos presentados en al menos el 2% de los pacientes pediátricos tratados con Levetiracetam, pero tanto o más frecuentes en el grupo placebo fueron los siguientes: Dolor abdominal, reacción alérgica, ataxia, convulsión, epistaxis, fiebre, cefalea, hiperkinesia, infección,



insomnio, náusea, otitis media, sinusitis, status epilepticus, pensamiento anormal, temblor e incontinencia urinaria.

Convulsiones mioclónicas

En el estudio clínico adecuadamente controlado, que incluyó tanto adolescentes (de 12 a 16 años de edad) y pacientes adultos con convulsiones mioclónicas, los eventos adversos más frecuentemente reportados asociados con el uso de Levetiracetam, en combinación con otros antiepilépticos, no observados con una frecuencia equivalente en los pacientes tratados con placebo, fueron somnolencia, dolor cervical y faringitis.

Otros eventos ocurridos en al menos 5% de los pacientes tratados con Levetiracetam con convulsiones mioclónicas, pero tanto o más frecuentemente observados en el grupo placebo fueron los siguientes: Astenia y cefalea.

Tiempo de aparición de eventos adversos en convulsiones parciales:

Los eventos adversos mayormente reportados, en adultos con convulsiones parciales se presentaron, predominantemente, durante los primeros 4 meses de tratamiento con Levetiracetam.

Comparación de género, edad y raza:

De acuerdo a toda la experiencia de eventos adversos, no se observaron diferencias entre mujeres y hombres. No se cuenta con suficiente información para establecer la distribución de los eventos adversos, en cuanto a edad y raza.

Sobredosis:

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 su metabolito primario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Presentación:



**Levetiracetam Richet Solución Oral 100 mg/ml: Envases conteniendo 1 frasco por 300 ml con jeringa dosificadora de 10 ml.
Envases: 10,20,25,y 50 frascos para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO**

Conservación:

Mantener en lugar seco, a temperatura no mayor a 30 °C, y protegido de la luz.

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llamar al departamento de Farmacovigilancia de Laboratorios Richet:
0800-777-7384**

**O puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”**

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

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

LABORATORIOS RICHEL S.A.

Terrero 1251/53/59, C1416DNB - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Teléfono: 5129-5555 / Fax: 4584-1593

Director Técnico: Horacio R. Lancellotti - Farmacéutico.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



MIKULSKYJ Lidia
Apoderada
Laboratorios Richet S.A.
Direccion Tecnica



LANCELLOTTI Horacio Ruben
Director Tecnico
Laboratorios Richet S.A.
30-50429422-2



PROYECTO DE ROTULO

ENVASE SECUNDARIO

**LEVETIRACETAM RICHEL
LEVETIRACETAM 100 mg/ml
INYECCABLE PARA PERFUSION**

Industria Argentina

Venta bajo receta

Cada frasco ampolla x 5 ml contiene:

Levetiracetam..... 500,00 mg

Excipientes: Acetato de sodio trihidrato; Cloruro de sodio; Acido acético c.s.p.;
Agua c.s.p. 5,0 ml

Presentación: Envase conteniendo 10 frascos-ampollas

Lote:

Vencimiento:

Mantener en lugar seco, a temperatura no mayor a 30 °C, y protegido de la luz.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIOS RICHEL S.A.

Terrero 1251/53/59. C1416DNB

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Teléfono: 5129-5555 / Fax: 4584-1593

Director Técnico: Horacio R. Lancellotti - Farmacéutico.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



MIKULSKYJ Lidia
Apoderada
Laboratorios Richet S.A.
Direccion Tecnica



LANCELLOTTI Horacio Ruben
Director Tecnico
Laboratorios Richet S.A.
30-50429422-2



PROYECTO DE ROTULO

ENVASE SECUNDARIO

**LEVETIRACETAM RICHET
LEVETIRACETAM 100 mg/ml
INYECTABLE PARA PERFUSION**

Industria Argentina

Venta bajo receta

USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Cada frasco ampolla x 5 ml contiene:
Levetiracetam..... 500,00 mg

Excipientes:

Acetato de sodio trihidrato; Cloruro de sodio; Acido acético c.s.p.; Agua c.s.p. 5,0 ml

Presentación: Envase conteniendo 50 frascos-ampollas

Lote:

Vencimiento:

Mantener en lugar seco, a temperatura no mayor a 30 °C, y protegido de la luz.

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

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

LABORATORIOS RICHET S.A.

Terrero 1251/53/59. C1416DNB

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Teléfono: 5129-5555 / Fax: 4584-1593

Director Técnico: Horacio R. Lancellotti - Farmacéutico.

Laboratorios RICHET S.A.



TERRERO 1251/53/59 - TEL.: 00 54 11 4585-5555 (Líneas Rotativas) - FAX 00 54 11 4584-1593 - E-mail: dirtec@richet.com - Cód. Postal: C1416BMC - Buenos Aires - Argentina



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



MIKULSKYJ Lidia
Apoderada
Laboratorios Richet S.A.
Direccion Tecnica



LANCELLOTTI Horacio Ruben
Director Tecnico
Laboratorios Richet S.A.
30-50429422-2



PROYECTO DE ROTULO

ENVASE SECUNDARIO

**LEVETIRACETAM RICHEL
LEVETIRACETAM 100 mg/ml
INYECTABLE PARA PERFUSION**

Industria Argentina

Venta bajo receta

USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Cada frasco ampolla x 5 ml contiene:
Levetiracetam..... 500,00 mg

Excipientes:

Acetato de sodio trihidrato; Cloruro de sodio; Acido acético c.s.p.; Agua c.s.p. 5,0 ml

Presentación: Envase conteniendo 100 frasco-ampollas

Lote:

Vencimiento:

Mantener en lugar seco, a temperatura no mayor a 30 °C, y protegido de la luz.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIOS RICHEL S.A.

Terrero 1251/53/59. C1416DNB

Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Teléfono: 5129-5555 / Fax: 4584-1593

Director Técnico: Horacio R. Lancellotti - Farmacéutico.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



MIKULSKYJ Lidia
Apoderada
Laboratorios Richet S.A.
Direccion Tecnica



LANCELLOTTI Horacio Ruben
Director Tecnico
Laboratorios Richet S.A.
30-50429422-2



PROYECTO DE ROTULO

ENVASE SECUNDARIO

LEVETIRACETAM RICHET
LEVETIRACETAM 100 mg/ml
SOLUCION ORAL

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Cada 100 ml de solución oral contiene:

Levetiracetam 10,00 gr

Excipientes:

Glicerina; Sorbitol 70%; Acido cítrico anhidro; Citrato de sodio anhidro;
Metilparabeno; Sucralosa; Esencia de frutilla; Agua purificada c.s.p. 100,00 ml

Presentación: Envase conteniendo 10 frascos por 300 ml con dosificador.

Lote:

Vencimiento:

Mantener en lugar seco, a temperatura no mayor a 30 °C, y protegido de la luz.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio
Certificado N°:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

LABORATORIOS RICHET S.A.
Terrero 1251/53/59. C1416DNB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires



firma Digital

MIKULSKYJ Lidia
Apoderada
Laboratorios Richet S.A.
Direccion Tecnica



firma Digital

LANCELLOTTI Horacio Ruben
Director Tecnico
Laboratorios Richet S.A.
30-50429422-2



PROYECTO DE ROTULO

ENVASE SECUNDARIO

**LEVETIRACETAM RICHET
LEVETIRACETAM 100 mg/ml
SOLUCION ORAL**

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Cada 100 ml de solución oral contiene:

Levetiracetam 10,00 gr

Excipientes:

Glicerina; Sorbitol 70%; Acido cítrico anhidro; Citrato de sodio anhidro;
Metilparabeno; Sucralosa; Esencia de frutilla; Agua purificada c.s.p. 100,00 ml

Presentación: Envase conteniendo 20 frascos por 300 ml con dosificador.

Lote:

Vencimiento:

Mantener en lugar seco, a temperatura no mayor a 30 °C, y protegido de la luz.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio
Certificado N°:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

LABORATORIOS RICHET S.A.
Terrero 1251/53/59. C1416DNB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires



firma Digital

MIKULSKYJ Lidia
Apoderada
Laboratorios Richet S.A.
Dirección Técnica



firma Digital

LANCELOTTI Horacio Ruben
Director Técnico
Laboratorios Richet S.A.
30-50429422-2



PROYECTO DE ROTULO

ENVASE SECUNDARIO

**LEVETIRACETAM RICHT
LEVETIRACETAM 100 mg/ml
SOLUCION ORAL**

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Cada 100 ml de solución oral contiene:

Levetiracetam 10,00 gr

Excipientes:

Glicerina; Sorbitol 70%; Acido cítrico anhidro; Citrato de sodio anhidro;
Metilparabeno; Sucralosa; Esencia de frutilla; Agua purificada c.s.p. 100,00 ml

Presentación: Envase conteniendo 25 frascos por 300 ml con dosificador.

Lote:

Vencimiento:

Mantener en lugar seco, a temperatura no mayor a 30 °C, y protegido de la luz.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio
Certificado N°:



CHIABLE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

LABORATORIOS RICHT S.A.
Terrero 1251/53/59. C1416DNB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires



MIKULSKYJ Lidia
Apoderada
Laboratorios Richt S.A.
Direccion Tecnica



LANCELLOTTI Horacio Ruben
Director Tecnico
Laboratorios Richt S.A.
30-50429422-2



PROYECTO DE ROTULO

ENVASE SECUNDARIO

**LEVETIRACETAM RICHT
LEVETIRACETAM 100 mg/ml
SOLUCION ORAL**

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Cada 100 ml de solución oral contiene:

Levetiracetam 10,00 gr

Excipientes:

Glicerina; Sorbitol 70%; Acido cítrico anhidro; Citrato de sodio anhidro; Metilparabeno; Sucralosa; Esencia de frutilla; Agua purificada c.s.p. 100,00 ml

Presentación: Envase conteniendo 50 frascos por 300 ml con dosificador.

Lote:

Vencimiento:

Mantener en lugar seco, a temperatura no mayor a 30 °C, y protegido de la luz.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio
Certificado N°:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

LABORATORIOS RICHT S.A.
Terrero 1251/53/59. C1416DNB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

MIKULSKYJ Lidia
Aporerada
Laboratorios Ríchet S.A.
Dirección Técnica

LANCELLOTTI Horacio Ruben
Director Técnico
Laboratorios Ríchet S.A.
30-50429422-2



PROYECTO DE ROTULO

ENVASE SECUNDARIO

**LEVETIRACETAM RICHEL
LEVETIRACETAM 100 mg/ml
SOLUCION ORAL**

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Cada 100 ml de solución oral contiene:

Levetiracetam 10,00 gr

Excipientes:

Glicerina; Sorbitol 70%; Acido cítrico anhidro; Citrato de sodio anhidro;
Metilparabeno; Sucralosa; Esencia de frutilla; Agua purificada c.s.p. 100,00 ml

Presentación: Envase conteniendo 1 frasco por 300 ml con dosificador.

Lote:

Vencimiento:

Mantener en lugar seco, a temperatura no mayor a 30 °C, y protegido de la luz.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio
Certificado N°:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

LABORATORIOS RICHEL S.A.
Terrero 1251/53/59. C1416DNB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires



MIKULSKYJ Lidia
Apoderada
Laboratorios Richet S.A.
Direccion Tecnica



LANCELLOTTI Horacio Ruben
Director Tecnico
Laboratorios Richet S.A.
30-50429422-2



PROYECTO DE ROTULO

ENVASE PRIMARIO (ETIQUETA)

**LEVETIRACETAM RICHET
LEVETIRACETAM 100 mg/ml
SOLUCION ORAL**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Cada 100 ml de solución oral contiene:

Levetiracetam 10,00 gr

Excipientes:

Glicerina; Sorbitol 70%; Acido cítrico anhidro; Citrato de sodio anhidro;
Metilparabeno; Sucralosa; Esencia de frutilla; Agua purificada c.s.p. 100,00 ml

Presentación: Envase conteniendo 300 ml con dosificador.

Lote:

Vencimiento:

Mantener en lugar seco, a temperatura no mayor a 30 °C, y protegido de la luz.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS.**

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

LABORATORIOS RICHET S.A.
Terrero 1251/53/59. C1416DNB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



MIKULSKYJ Lidia
Apoderada
Laboratorios Richet S.A.
Direccion Tecnica



LANCELLOTTI Horacio Ruben
Director Tecnico
Laboratorios Richet S.A.
30-50429422-2



PROYECTO DE ROTULO

ENVASE PRIMARIO (ETIQUETA)

**LEVETIRACETAM RICHET
LEVETIRACETAM 100 mg/ml
INYECTABLE PARA PERFUSION**

Industria Argentina

Venta bajo receta

Cada frasco ampolla x 5 ml contiene

Levetiracetam..... 500,00 mg

Excipientes: Acetato de sodio trihidrato; Cloruro de sodio; Ácido acético c.s.p.;
Agua c.s.p. 5,0 ml

Presentación: Envase conteniendo 5,0 ml de solución para perfusion

Lote:

Vencimiento:

Mantener en lugar seco, a temperatura no mayor a 30 °C, y protegido de la luz.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

LABORATORIOS RICHET S.A.

Terrero 1251/53/59. C1416DNB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Teléfono: 5129-5555 / Fax: 4584-1593

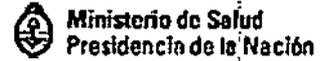
Director Técnico: Horacio R. Lancellotti - Farmacéutico.



MIKULSKYJ Lidia
Apoderada
Laboratorios Richet S.A.
Dirección Técnica



LANCELLOTTI Horacio Ruben
Director Técnico
Laboratorios Richet S.A.
30-50429422-2



15 de junio de 2016

DISPOSICIÓN N° 6270

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 57953

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000280-13-7

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
LEVETIRACETAM 500 mg## DESISTIDA ## - COMPRIMIDO RECUBIERTO	
LEVETIRACETAM 100 mg/ml - SOLUCION ORAL	639526
LEVETIRACETAM 1000 mg## DESISTIDA ## - COMPRIMIDO RECUBIERTO	
LEVETIRACETAM 100 mg/ml - INYECTABLE PARA PERFUSION	639539

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Corrientes 2892

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956

Buenos Aires, 15 DE JUNIO DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 6270

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 57953

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS RICHEL S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6652

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: LEVETIRACETAM RICHEL

Nombre Genérico (IFA/s): LEVETIRACETAM

Concentración: 100 mg/ml

Forma farmacéutica: SOLUCION ORAL

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

LEVETIRACETAM 100 mg/ml

Excipiente (s)

GLICERINA 150 mg
ACIDO CITRICO ANHIDRO 0,5 mg
CITRATO DE SODIO ANHIDRO 1,5 mg
METILPARABENO 2 mg
PROPILPARABENO 0,5 mg
SACAROSA 2 mg
ESENCIA DE FRUTILLA 4 mg
AGUA PURIFICADA 1 ml
SORBITOL SOLUCION AL 70% 150 mg

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD INACTÍNICO CON TAPA + JERINGA DOSIFICADORA

Contenido por envase primario: 300 ML CON DOSIFICADOR

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO X 300 ML CON JERINGA DOSIFICADORA DE 10 ML

10 FRASCOS X ENVASE DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

20 FRASCOS X ENVASE DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

25 FRASCOS X ENVASE DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

50 FRASCOS X ENVASE DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Presentaciones: 1, 25 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 50 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 20 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 10 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGIDO DE LA LUZ

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N03AX14

Clasificación farmacológica: ANTIEPILÉPTICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Indicaciones: Levetiracetam está indicado como monoterapia: En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Levetiracetam está indicado como terapia concomitante: En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y en niños mayores de 4 años con epilepsia. En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BROBEL S.R.L.	3845/05	CORONEL MENDEZ, 440 WILDE	WILDE - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BROBEL S.R.L.	3845/05	CORONEL MENDEZ, 440 WILDE	WILDE - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS RICHTER S.A.	7095/11	TERRERO 1251-53/1259	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: LEVETIRACETAM RICHTER

Nombre Genérico (IFA/s): LEVETIRACETAM

Concentración: 100 mg/ml

Forma farmacéutica: INYECTABLE PARA PERFUSION

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

LEVETIRACETAM 100 mg/ml

Excipiente (s)

ACETATO DE SODIO TRIHIDRATADO 1,64 mg/ml
CLORURO DE SODIO 9 mg/ml
AGUA DESTILADA (PARA INYECTABLES) C.S.P. 1 ml
ACIDO ACETICO GLACIAL 10 % V/V 5,5 ajuste a pH

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, PRECINTO ALU PLASTICO Y TAPA NO RECUPERABLE FLIP TEAR OFF

Contenido por envase primario: 5 ML X FRASCO

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 10 FRASCOS AMPOLLAS X 5 ML CADA UNA

Tel (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAMÉ
Av. Ceseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

50 FRASCOS AMPOLLAS PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

100 FRASCOS AMPOLLAS PARA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Presentaciones: 10, 50 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N03AX14

Clasificación farmacológica: ANTIEPILÉPTICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Indicaciones: Levetiracetam Richet inyectable es una alternativa para pacientes adultos (16 años o mayores) cuando, temporariamente, no es factible la administración oral . Crisis de inicio parcial: Está indicado como una terapia complementaria en el tratamiento de crisis de inicio parcial en adultos con epilepsia. Convulsiones Mioclónicas en Pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil: Levetiracetam Richet está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de convulsionesmioclónicas en adultos con epilepsia mioclónica juvenil. Convulsiones Tónico Clónicas Generalizadas Primarias. Levetiracetam Richet está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos con epilepsia generalizada idiopática.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS RICHEL S.A.	7095/11	TERRERO 1251-53-59	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS RICHEL S.A.	7095/11	TERRERO 1251-53-59	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

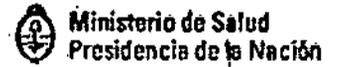
Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS RICHEL S.A.	7095/11	TERRERO 1251-53-59	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-0001-000280-13-7


Firma Digital

CHIALE Carlo
CUIL 201209



Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina.

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caserós 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA