



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-6105-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Junio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-003003-18-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003003-18-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BRIVAXON / BRIVARACETAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BRIVARACETAM 25 mg – 50 mg – 100 mg; aprobada por Certificado N° 58.555.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BRIVAXON / BRIVARACETAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BRIVARACETAM 25 mg – 50 mg – 100 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: IF-2018-23376455-APN-DERM#ANMAT (rótulo 25 mg) – IF-2018-23376389-APN-DERM#ANMAT (rótulo 50 mg) – IF-2018-23376082-APN-DERM#ANMAT (rótulo 100 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-23376639-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-23376577-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.555, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

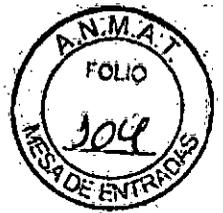
ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003003-18-7

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.08.12 09:26:15 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2018.08.12 09 26:17 -0300



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

**BRIVAXON
BRIVARACETAM 25 mg**

VENCIMIENTO:

LOTE:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

IF-2018-23376455-APN-~~DERM~~#ANMAT
F.A.M. KATIA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018.- Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-23376455-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 17 de Mayo de 2018

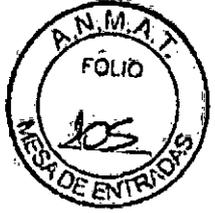
Referencia: rótulo primario 25 mg 3003-18-7 Certif 58555.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584
Date: 2018.05.17 14:34:09 -0300'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2018.05.17 14:34:10 -0300'



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

**BRIVAXON
BRIVARACETAM 50 mg**

VENCIMIENTO:

LOTE:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

IF-2018-23376389-APN-DE#ANMAT
FABY KARINNA FLORES
C. DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
N 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-23376389-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 17 de Mayo de 2018

Referencia: rótulo primario 50 mg 3003-18-7 Certif 58555

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.17 14:33:57 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.17 14:33:59 -03'00'



PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

**BRIVAXON
BRIVARACETAM 100 mg**

VENCIMIENTO:

LOTE:

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

IF-2018-23376082-APN/DERM#ANMAT
FLORES, KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MONT 11.582 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-23376082-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 17 de Mayo de 2018

Referencia: rótulo primario 100 mg 3003-18-7 Certif 58555

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.17 14:33:14 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.17 14:33:15 -03'00'



PROYECTO DE PROSPECTO

BRIVAXON BRIVARACETAM 25 mg, 50 mg y 100 mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de 25 mg contiene:

Brivaracetam	25,000 mg
Lactosa	49,670 mg
Croscarmelosa sódica	4,550 mg
Lactosa anhidra	49,220 mg
Estearato de magnesio	1,560 mg
Óxido de hierro negro (CI 77499)	0,015 mg
Opadry II blanco *	3,985 mg

*Compuesto por: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, talco y polietilenglicol.

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Brivaracetam	50,000 mg
Lactosa	99,340 mg
Croscarmelosa sódica	9,100 mg
Lactosa anhidra	98,440 mg
Estearato de magnesio	3,120 mg
Óxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,540 mg
Opadry II blanco *	7,460 mg

*Compuesto por: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, talco y polietilenglicol.

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Brivaracetam	100,000 mg
Lactosa	198,680 mg
Croscarmelosa sódica	18,200 mg
Lactosa anhidra	196,880 mg
Estearato de magnesio	6,240 mg

IF-2018-23376639-APN-DE#ANMAT
PATRICIA FARRINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11.562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



Óxido de hierro negro (CI 77499) 0,180 mg
Opadry II blanco * 15,820 mg

*Compuesto por: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, talco y polietilenglicol.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico, (otros)
Clasificación ATC: N03AX23

INDICACIONES

Brivaxon está indicado en el tratamiento de las crisis epilépticas de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en pacientes adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Brivaracetam muestra una alta y selectiva afinidad por la proteína 2A de la vesícula sináptica (SV2A), una glicoproteína transmembrana encontrada a nivel presináptico en las neuronas y en células endocrinas. Aunque el papel exacto de esta proteína todavía no ha sido dilucidado, se ha visto que modula la exocitosis de los neurotransmisores. Se cree que la unión a SV2A es el mecanismo principal de la actividad anticonvulsivante de brivaracetam.

Farmacocinética

Brivaracetam muestra una farmacocinética lineal e independiente del tiempo con baja variabilidad intra- e inter-sujeto, y presenta una absorción completa, muy baja unión a proteínas, excreción renal tras extensa biotransformación, y metabolitos farmacológicamente inactivos. La farmacocinética de brivaracetam es similar cuando se usa como monoterapia o como terapia adyuvante para el tratamiento de las crisis de inicio parcial.

Absorción:

Brivaracetam se absorbe rápida y completamente tras su administración oral y la biodisponibilidad absoluta es aproximadamente el 100%. El t_{max} medio para comprimidos tomados sin alimentos es 1 hora (rango de t_{max} es 0,25 a 3 h). La administración conjunta con una comida rica en grasa disminuye la velocidad de absorción (t_{max} medio 3 h) y disminuye la



concentración plasmática máxima (37% inferior) de brivaracetam, mientras que el grado de absorción permanece inalterado.

Distribución:

Brivaracetam se une débilmente ($\leq 20\%$) a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es 0,5 l/kg, un valor cercano al del agua corporal. Debido a su lipofilia (Log P) brivaracetam tiene una alta permeabilidad a través de las membranas celulares.

Biotransformación:

Brivaracetam se metaboliza principalmente por hidrólisis del grupo amida para formar el correspondiente ácido carboxílico (aproximadamente el 60% de la eliminación), y secundariamente por hidroxilación en la cadena lateral de propilo (aproximadamente el 30% de la eliminación). La hidrólisis del grupo amida que conduce a un metabolito ácido carboxílico (34% de la dosis en orina) está mediada por la amidasa hepática y extra-hepática. La hidroxilación de brivaracetam, *in vitro*, está mediada principalmente por el CYP2C19. Ambos metabolitos, son posteriormente metabolizados para formar un ácido hidroxilado común formado de forma predominante por la hidroxilación de la cadena lateral de propilo en el metabolito del ácido carboxílico (principalmente por CYP2C9). *In vivo*, en humanos que poseen mutaciones ineficaces del CYP2C19, la producción del metabolito hidroxilado está disminuida 10 veces mientras que brivaracetam en sí mismo está aumentado un 22% o un 42% en individuos con uno o los dos alelos mutados. Ninguno de los tres metabolitos son farmacológicamente activos.

Eliminación:

Más del 95% de la dosis, incluyendo los metabolitos, se excreta en la orina dentro de las 72 horas posteriores a la ingesta. Menos del 1% de la dosis se excreta en las heces y menos del 10% de brivaracetam se excreta inalterado en la orina. La semivida plasmática ($t_{1/2}$) terminal es aproximadamente 9 horas. Se estima que el aclaramiento plasmático total en pacientes es de 3,6 l/h.

Relación farmacocinética/farmacodinámica:

Se estimó que la CE50 (concentración plasmática de brivaracetam correspondiente al 50% del efecto máximo) es 0,57 mg/l. Esta concentración plasmática está ligeramente por encima de la exposición media obtenida tras dosis de brivaracetam de 50 mg/día. Aumentando la dosis a 100 mg/día y alcanzando la meseta con 200 mg/día se obtiene una mayor reducción en la frecuencia de las crisis.



POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología en monoterapia o terapia complementaria:

Cuando se inicia el tratamiento, no se requiere un aumento progresivo de la dosis. La dosis inicial recomendada es de 50 mg dos veces al día (100 mg por día). Según la tolerabilidad individual del paciente y la respuesta terapéutica, la dosis se puede ajustar hasta 25 mg dos veces al día (50 mg por día) o hasta 100 mg dos veces al día (200 mg por día).

Dosis olvidadas

Si el paciente se olvida de tomar una o más dosis, se recomienda que tome una única dosis tan pronto como se acuerde y que tome la siguiente dosis a su hora normal por la mañana o por la noche. Esto puede evitar que la concentración plasmática de brivaracetam caiga por debajo del nivel de eficacia y que ocurran crisis repentinas.

Suspensión del tratamiento

Si se tiene que suspender el tratamiento con brivaracetam se recomienda hacerlo de forma gradual, para minimizar el riesgo de un aumento en la frecuencia de las convulsiones o de un estado epiléptico.

Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia clínica en pacientes ≥ 65 años es escasa.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Brivaracetam no está recomendado en pacientes con enfermedad renal en fase final sometidos a diálisis debido a la falta de datos.

Insuficiencia hepática

Para todas las etapas de insuficiencia hepática, la dosis inicial recomendada es de 25 mg dos veces al día (50 mg por día) y la dosis máxima recomendada es de 75 mg dos veces al día (150 mg por día).

Población pediátrica

Aún no se han establecido la seguridad y eficacia de brivaracetam en niños menores de 16 años de edad, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica.

Administración conjunta con rifampicina

La dosis de brivaracetam se debe aumentar hasta un 100% (es decir, el doble de la dosis) en pacientes bajo tratamiento concomitante con



rifampicina.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam deben administrarse por vía oral, enteros, con algo de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos, incluyendo brivaracetam, en distintas indicaciones. Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para brivaracetam.

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

Hipersensibilidad: broncoespasmo y angioedema

Brivaracetam puede causar reacciones de hipersensibilidad. Se ha informado broncoespasmo y angioedema en pacientes que tomaban brivaracetam. Si un paciente desarrolla reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento con brivaracetam, el medicamento debe suspenderse. Brivaxon está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa al brivaracetam o cualquiera de los excipientes.

Discontinuación de medicamentos antiepilépticos

Al igual que con la mayoría de los fármacos antiepilépticos, brivaracetam generalmente debe suspenderse gradualmente debido al riesgo de aumento de la frecuencia de las convulsiones y del estado epiléptico. Si fuera necesario discontinuar su uso, debido a un evento adverso grave, se puede considerar la interrupción rápida.

PRECAUCIONES

IF-2018-23376639-APN-DERM#ANMAT

página 5 de 11

FABIAN CARRIÑA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
N.º 11.582 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



Insuficiencia hepática

La información sobre el uso de brivaracetam en pacientes con insuficiencia hepática preexistente es escasa. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos recubiertos de brivaracetam contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones:

Levetiracetam: No se observaron beneficios adicionales en el tratamiento concomitante con levetiracetam. Tampoco se observaron problemas de seguridad o tolerabilidad adicionales.

Alcohol: No se observaron interacciones farmacocinéticas entre brivaracetam y alcohol, pero casi se duplicó el efecto del alcohol sobre la función psicomotora, la atención y la memoria. No se recomienda tomar brivaracetam con alcohol.

Datos *in vitro* sugieren que brivaracetam tiene un potencial de interacción farmacocinético bajo. La principal ruta de eliminación de brivaracetam es por hidrólisis independiente de CYP. Una segunda ruta de eliminación incluye hidroxilación mediada por CYP2C19.

Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes del CYP2C19 (ej. fluconazol, fluvoxamina), pero el riesgo de una interacción mediada por el CYP2C19 clínicamente relevante se considera bajo.

Rifampicina: La administración concomitante de rifampicina disminuye el área bajo la curva (AUC) de brivaracetam en un 45%. Se debe considerar un ajuste de la dosis de brivaracetam en pacientes que estén empezando o terminando un tratamiento con rifampicina (ver posología).

Medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos potentes: Las concentraciones plasmáticas de brivaracetam disminuyen cuando se administra conjuntamente con carbamazepina, fenobarbital y fenitoína, pero no se requiere ajuste de dosis.

A su vez, al ser brivaracetam un inhibidor moderado reversible de la enzima epóxido hidrolasa, conlleva a un aumento de la concentración de carbamazepina epóxido, un metabolito activo de carbamazepina. Aunque con esta interacción no se observaron riesgos de seguridad.



Otros antiépilépticos: No se han observado interacciones o no hay datos disponible de interacción entre brivaracetam y clobazam, clonazepam, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbamazepina, pregabalina, topiramato, ácido valproico y zonisamida.

Otros inductores enzimáticos potentes: la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) también pueden disminuir la exposición sistémica de brivaracetam. Por tanto, se debe iniciar o finalizar el tratamiento con la hierba de San Juan con precaución.

Midazolam: Brivaracetam no afecta el área bajo la curva (AUC) de midazolam (metabolizado por CYP3A4). El riesgo de interacciones CYP3A4 clínicamente relevantes se considera bajo.

Estudios *in vitro* han mostrado que brivaracetam no inhibe o inhibe muy poco las isoformas de CYP450 excepto la CYP2C19. Brivaracetam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por CYP2C19 (ej. lansoprazol, omeprazol, diazepam). Brivaracetam no indujo al CYP1A1/2 pero indujo moderadamente a CYP3A4 y CYP2B6. Tampoco induce al CYP3A4 *in vivo*. La inducción del CYP2B6 no se ha investigado *in vivo* y brivaracetam puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por CYP2B6 (ej. efavirenz).

Estudios de interacción *in vitro* para determinar posibles efectos inhibitorios sobre los transportadores concluyeron que no hubo efectos clínicamente relevantes, excepto por OAT3. Brivaracetam en dosis de 200 mg/día puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos transportados por OAT3.

Anticonceptivos orales: La administración concomitante de brivaracetam a dosis de 400 mg/día con anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y levonorgestrel produce una disminución en las áreas bajo la curva (AUCs) de los estrógenos y la progestina del 27% y 23% respectivamente, sin impacto sobre la supresión de la ovulación y sin cambio, en general, en los perfiles de concentración-tiempo de los marcadores endógenos estradiol, progesterona, hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH) y globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil en tratamiento con brivaracetam deben discutir con su médico la planificación familiar y las medidas anticonceptivas.

Si una mujer decide quedarse embarazada, el uso de brivaracetam debe ser

IF-2018-23376639-APN-DERM#ANMAT

página 7 de 11

PA. M. VARRINA A. FLORES
D. DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.582 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



cuidadosamente reevaluado.

Embarazo

- Riesgo relacionado con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general: Para todos los medicamentos antiepilépticos, se ha visto que en la descendencia de las mujeres con epilepsia tratadas, la prevalencia de malformaciones es dos o tres veces mayor que la tasa de, aproximadamente, el 3% en la población general. En la población tratada con politerapia se ha notificado un aumento de malformaciones; sin embargo, no se ha esclarecido el alcance para el cual el tratamiento y/o la enfermedad subyacente son responsables. La suspensión del tratamiento antiepiléptico puede conducir a una exacerbación de la enfermedad que puede ser perjudicial para la madre y el feto.

- Riesgo relacionado con brivaracetam: Hay escasos datos sobre el uso de brivaracetam en mujeres embarazadas. No hay datos de la transferencia placentaria en humanos, pero en ratas, brivaracetam mostró que atraviesa la placenta fácilmente. Se desconoce el posible riesgo en humanos. En estudios en animales, brivaracetam produjo evidencia de toxicidad del desarrollo (aumento de la mortalidad embriofetal y disminución del peso corporal fetal en conejos, disminución del crecimiento, retraso en la maduración sexual y cambios neuroconductuales a largo plazo en la descendencia de rata) a exposiciones plasmáticas mayores que exposiciones clínicas.

En ensayos clínicos se utilizó brivaracetam como tratamiento concomitante, y cuando se utilizó con carbamazepina, indujo un aumento relacionado con la dosis en la concentración del metabolito activo carbamazepina-epóxido. No hay datos suficientes para determinar la importancia clínica de este efecto en el embarazo.

Como medida de precaución, no se debe utilizar brivaracetam durante el embarazo a no ser que sea clínicamente necesario (ej. si el beneficio para la madre supera el posible riesgo para el feto).

Lactancia

Se desconoce si brivaracetam se excreta en la leche materna. Estudios en ratas mostraron excreción de brivaracetam en la leche.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con brivaracetam tras considerar el beneficio del medicamento para la madre. En caso de administración conjunta de brivaracetam y carbamazepina, la cantidad de carbamazepina-epóxido excretada en la leche materna puede aumentar. No hay datos suficientes para determinar la importancia clínica.

Fertilidad

IF-2018-23376639-APN-DERM#ANMAT

página 8 de 11

FAR, MARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
CIN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



No hay datos disponibles en humanos sobre el efecto de brivaracetam en la fertilidad. En ratas no hubo efecto sobre la fertilidad con brivaracetam.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de brivaracetam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual, algunos pacientes pueden experimentar somnolencia, mareo y otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central (SNC). Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni manejen máquinas potencialmente peligrosas hasta que se hayan familiarizado con los efectos de brivaracetam sobre su capacidad para realizar dichas actividades.

REACCIONES ADVERSAS

En base a la información disponible y de dominio público, a continuación se listan las reacciones adversas con brivaracetam, identificadas en la revisión de la base de datos de seguridad, según la frecuencia y la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Gripe
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuente	Neutropenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad Tipo I
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Depresión, ansiedad, insomnio, irritabilidad
	Poco frecuente	Ideas de suicidio, trastorno psicótico, agresividad, agitación
Trastornos del sistema	Muy frecuente	Mareo, somnolencia, sedación

IF-2018-23376639-APN-DERM#ANMAT



nervioso	Frecuente	Convulsiones, vértigo, alteraciones del equilibrio/de la marcha (ataxia, coordinación anormal, nistagmo)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Infecciones del tracto respiratorio superior, tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, vómitos, constipación
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Fatiga

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia clínica con sobredosis de brivaracetam en humanos es escasa. Se han notificado somnolencia y mareo en sujetos sanos que tomaron una única dosis de 1.400 mg de brivaracetam.

No hay un antídoto específico para la sobredosis con brivaracetam. El tratamiento de una sobredosis debe incluir medidas generales de soporte. Dado que menos del 10% de brivaracetam se excreta en la orina, no se espera que la hemodiálisis aumente significativamente el aclaramiento de brivaracetam.

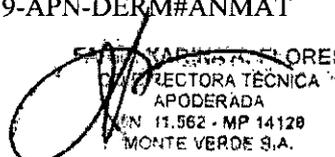
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

IF-2018-23376639-APN-DERM#ANMAT

página 10 de 11


MARÍA FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
EN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente entre 15° C y 30° C.

PRESENTACIÓN:

Caja conteniendo 28 comprimidos recubiertos (4 blíster de 7 comprimidos recubiertos).

Caja conteniendo 56 comprimidos recubiertos (8 blíster de 7 comprimidos recubiertos).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 58.555

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur - Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (Monte Verde S.A.).

Fecha de última revisión: / /

IF-2018-23376639-APN-DERM#ANMAT

página 11 de 11

FAP / KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
N 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-23376639-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 17 de Mayo de 2018

Referencia: prospectos 3003-18-7 Certif 58555

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.17 14:34:36 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.17 14:34:37 -03'00'



INFORMACIÓN PARA PACIENTE

BRIVAXON BRIVARACETAM 25 mg, 50 mg y 100 mg Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, 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.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es BRIVAXON y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar BRIVAXON
- 3- ¿Cómo tomar BRIVAXON?
- 4- Posibles eventos adversos
- 5- Conservación del envase
- 6- Información adicional

1-¿QUÉ ES BRIVAXON Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

BRIVAXON contiene el principio activo brivaracetam. Perteneciente a un grupo de medicamentos denominados "antiepilépticos". Estos medicamentos se usan para el tratamiento de la epilepsia.

BRIVAXON se utiliza en adultos y adolescentes mayores de 16 años para el tratamiento de un tipo de epilepsia caracterizada por la aparición de 'crisis parciales' con o sin generalización secundaria.

Su médico le ha recetado este medicamento para reducir el número de crisis. BRIVAXON se puede utilizar solo o junto con otros medicamentos para el tratamiento de la epilepsia.

IF-2018-23376577-APN-DERM#ANMAT

página 1 de 6

FAM. A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



2- ANTES DE TOMAR BRIVAXON

No tome BRIVAXON

Si es alérgico a brivaracetam o a otros derivados de la pirrolidina o a alguno de los demás componentes de este medicamento. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar BRIVAXON.

Tenga especial cuidado:

Debe consultar a su médico:

- Si ha tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Un pequeño número de personas en tratamiento con medicamentos antiepilépticos como brivaracetam han tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Si tiene cualquiera de estos pensamientos, contacte inmediatamente con su médico.
- Si tiene problemas hepáticos (puede que su médico necesite ajustar su dosis).

Tenga en cuenta que:

No se recomienda el uso de BRIVAXON en niños y adolescentes menores de 16 años.

Debe informar a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta, suplementos vitamínicos y productos naturales.

En particular, su médico necesitará ajustar su dosis de BRIVAXON si está tomando los siguientes medicamentos:

- Rifampicina, un medicamento usado para tratar infecciones bacterianas.
- Hierba de San Juan (también conocida como *Hypericum perforatum*).

No se recomienda el uso de este medicamento con alcohol. Si toma alcohol mientras toma BRIVAXON los efectos negativos del alcohol pueden aumentar.



No se recomienda tomar BRIVAXON si está embarazada o en periodo de lactancia, ya que se desconocen los efectos de brivaracetam en el embarazo, en el feto o en el recién nacido. Acuda inmediatamente a su médico si está embarazada o planea quedarse embarazada.

No interrumpa el tratamiento sin consultar primero a su médico, ya que esto podría aumentar el número de sus crisis y podría dañar a su bebé.

Puede sentirse somnoliento, mareado o cansado mientras toma BRIVAXON. Estos efectos son más comunes al comienzo del tratamiento o después de un aumento de la dosis. No conduzca ni utilice cualquier herramienta o maquinaria hasta que compruebe como le afecta este medicamento.

BRIVAXON comprimidos recubiertos contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3- ¿CÓMO TOMAR BRIVAXON?

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.

Usted tomará BRIVAXON solo o junto con otros medicamentos para tratar la epilepsia.

Tome el medicamento dos veces al día, en dos dosis igualmente divididas, una vez por la mañana y otra por la noche a la misma hora cada día.

Trague el comprimido entero con líquido.

El medicamento puede tomarse con o sin comida.

BRIVAXON es un tratamiento de larga duración. Continúe tomando BRIVAXON hasta que su médico le indique que deje de tomarlo.

Si olvidó tomar BRIVAXON:

- Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde.
- Tome su siguiente dosis a la hora a la que normalmente la tomaría.
- No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.
- Si no está seguro de que hacer, consulte con su médico o farmacéutico.

IF-2018-23376577-APN-DERM#ANMAT

página 3 de 6

FARM. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MANTE VERDE S.A.



Si interrumpe el tratamiento con BRIVAXON

- No interrumpa el tratamiento con este medicamento a menos que su médico le indique que lo haga.
- Si su médico decide interrumpir su tratamiento, le dará las instrucciones para la retirada gradual de BRIVAXON. Esto ayudará a evitar la reaparición de sus crisis o que empeoren.

Si toma más BRIVAXON del que debe:

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Muy frecuentes:

- sensación de sueño o mareo

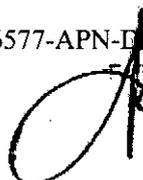
Frecuentes:

- gripe, sensación de cansancio (fatiga, sedación), convulsión, sensación de rotación (vértigo), pérdida del equilibrio, incoordinación, dificultades en la marcha, náuseas, vómitos, constipación, depresión, ansiedad, dificultad para dormir (insomnio), irritabilidad, infecciones de nariz y garganta (tales como "resfrío común"), tos, disminución del apetito.

Poco frecuentes:

IF-2018-23376577-APN-~~DERM~~#ANMAT

página 4 de 6


MARINA FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
VN 11.582 - MP 14128
MONTE VIDUELO S.A.



- reacciones alérgicas, trastorno psicótico, agresividad, pensamientos o intentos de hacerse daño o suicidarse, nerviosismo (agitación), disminución de los glóbulos blancos en los análisis de sangre.

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente 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

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

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

Conservar a temperatura ambiente entre 15° C y 30° C.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada envase contiene:

El principio activo es Brivaracetam. Cada comprimido recubierto de BRIVAXON contiene 25 mg, 50 mg o 100 mg de Brivaracetam.

Los demás componentes para los comprimidos recubiertos de 25 mg son: lactosa, croscarmelosa sódica, lactosa anhidra, estearato de magnesio, óxido de hierro negro (CI 77499) y opadry II blanco*.

Los demás componentes para los comprimidos recubiertos de 50 mg son: lactosa, croscarmelosa sódica, lactosa anhidra, estearato de magnesio, óxido de hierro amarillo (CI 77492) y opadry II blanco*.

Los demás componentes para los comprimidos recubiertos de 100 mg son: lactosa, croscarmelosa sódica, lactosa anhidra, estearato de magnesio, óxido de hierro negro (CI 77499) y opadry II blanco*.

*Compuesto por: alcohol polivinílico, dióxido de titanio, talco y polietilenglicol.

IF-2018-23376577-APN-DERM#ANMAT

página 5 de 6

DR. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MN 11.562 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



Presentación:

Caja conteniendo 28 comprimidos recubiertos (4 blíster de 7 comprimidos recubiertos).

Caja conteniendo 56 comprimidos recubiertos (8 blíster de 7 comprimidos recubiertos).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 58.555

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Marina L. Manzur - Farmacéutica.

ELABORADO EN: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina. (Monte Verde S.A.).

Fecha de última revisión: / /

IF-2018-23376577-APN-DERM#ANMAT

página 6 de 6

MARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
D.N. 11.582 - MP 14128
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-23376577-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 17 de Mayo de 2018

Referencia: inf pacientes 3003-18-7 Certif 58555

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.17 14:34:25 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.17 14:34:25 -03'00'