



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **6733**

BUENOS AIRES, 16 NOV 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020109-12-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LEVECOM / LEVETIRACETAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS RANURADOS 500 mg; 1000 mg; SOLUCIÓN ORAL 100 mg/ml, aprobada por Certificado N° 55.180.

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.

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



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° **6733**

Que a fojas 119 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada LEVECOM / LEVETIRACETAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS RANURADOS 500 mg; 1000 mg; SOLUCIÓN ORAL 100 mg/ml, aprobada por Certificado N° 55.180 y Disposición N° 4632/09, propiedad de la firma BALIARDA S.A., cuyos textos constan de fojas 86 a 118.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4632/09 los prospectos autorizados por las fojas 86 a 96, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

24



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **6733**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.180 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020109-12-8

DISPOSICIÓN N° **6733**

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº....**6.7.3.3**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.180 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LEVECOM / LEVETIRACETAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS RANURADOS 500 mg; 1000 mg; SOLUCIÓN ORAL 100 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4632/09.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-001026-08-1.-

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|------------------|--------------------------------|--|
| Prospectos. | Disposición Nº 4632/09.- | Prospectos de fs. 86 a 118, corresponde desglosar de fs. 86 a 96.- |

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
55.180 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ^{16 NOV. 2012} 6..... del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-020109-12-8

DISPOSICIÓN N° **6733**

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

6733



Proyecto de Prospecto

LEVECOM 500 / 1000 - Comprimidos recubiertos ranurados

LEVECOM - Solución oral

LEVETIRACETAM

Industria Argentina

Expendio bajo receta

FORMULA

Cada comprimido recubierto ranurado de LEVECOM 500 contiene:

Levetiracetam 500,00 mg

Excipientes:

almidón de maíz, povidona, crospovidona, estearato de magnesio, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, dióxido de silicio coloidal, c.s.p. 1 comp.

Cada comprimido recubierto ranurado de LEVECOM 1000 contiene:

Levetiracetam 1000,00 mg

Excipientes:

almidón de maíz, povidona, crospovidona, estearato de magnesio, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, dióxido de silicio coloidal, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comp.

Cada ml de LEVECOM solución oral contiene:

Levetiracetam 100,00 mg

Excipientes:

esencia de cerezas, ciclamato de sodio, sacarina sódica, ácido cítrico, citrato de sodio dihidrato, propilparabeno, metilparabeno, glicerina, agua purificada, hidróxido de sodio 10% o ácido cítrico 10%, c.s.p. 1 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico. (Código ATC: N03AX)

INDICACIONES

- Como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes mayores de 16 años con un diagnóstico reciente de epilepsia.
- Tratamiento adyuvante de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes y niños de 1 mes o más con epilepsia.
- Tratamiento adyuvante de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes de 12 años o más con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- Tratamiento adyuvante de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y niños de 6 años o más con Epilepsia Generalizada Idiopática.

N


Dra. ESTELA FERREYRA
APODERADA.


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
C.N. 44.476

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLÓGICA

Levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona, no relacionado químicamente con otros antiepilépticos existentes.

Estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que levetiracetam inhibe la descarga epileptiforme sin afectar la excitabilidad neuronal normal, lo cual sugiere que puede prevenir selectivamente la hipersincronización de la descarga epileptiforme y la propagación de la actividad convulsiva.

El mecanismo por el cual levetiracetam ejerce su acción terapéutica no ha sido dilucidado. Sin embargo, estudios *in vitro* revelaron que levetiracetam afecta los niveles cálcicos intraneuronales mediante la inhibición parcial de las corrientes de calcio tipo N y la reducción de la liberación de calcio de la reserva intraneuronal. Asimismo, invierte parcialmente el efecto inhibitorio del zinc y de las β -carbolinas sobre las corrientes dependientes de GABA y glicina.

Por otro lado, estudios en tejido cerebral de ratas indican que levetiracetam se une a la proteína 2A de las vesículas sinápticas, la cual participa en la fusión de las vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus análogos presentan un orden de afinidad por dicha proteína que se correlaciona con la potencia de la actividad anticonvulsivante en el modelo de epilepsia audiogénica en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción de levetiracetam con la proteína 2A de las vesículas sinápticas puede contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción y Distribución: levetiracetam es rápida y casi completamente absorbido luego de la administración oral. La C_{max} se alcanza, en promedio, luego de una hora de la toma. La ingesta simultánea con alimentos no modifica la extensión de la absorción de levetiracetam pero disminuye un 20 % su C_{max} y retrasa 1,5 horas su T_{max} .

La biodisponibilidad oral de levetiracetam desde la formulación en comprimidos es del 100 %, siendo su velocidad y extensión de absorción similares a las de la solución oral.

La farmacocinética de levetiracetam es lineal en el rango de dosis entre 500 y 5000 mg y presenta baja variabilidad intra e interindividual.

Luego de la administración de dosis múltiples, el estado estacionario se alcanza en el lapso de aproximadamente 2 días.

Levetiracetam y su principal metabolito presentan una baja unión a proteínas plasmáticas (< 10 %).

Metabolismo: levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. El principal metabolito, producto de la hidrólisis enzimática del grupo acetamida, es inactivo y no es dependiente del CYP450.

Eliminación: la vida media de eliminación plasmática en adultos es de 7 ± 1 horas. El clearance total es de 0,96 ml/min/kg y el renal es de 0,6 ml/min/kg. El 66 % de la dosis administrada se elimina en la orina, principalmente como droga sin metabolizar. El mecanismo de excreción es filtración glomerular seguida de reabsorción tubular parcial. El clearance de levetiracetam se correlaciona con el de creatinina.

Dra. ESTELA FERREYRA

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.476

Situaciones clínicas particulares:

Pacientes geriátricos: luego de la administración de levetiracetam durante 10 días en pacientes ancianos, el clearance total disminuyó un 38 % y la vida media fue 2,5 horas más prolongada que la de los jóvenes. Estos hallazgos pueden atribuirse a la disminución de la función renal observada en este grupo etario.

Pacientes pediátricos: luego de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) en niños de 6 a 12 años de edad, se observó un incremento del 40 % en el clearance aparente ajustado por el peso corporal, en comparación con los adultos.

Tras la administración de dosis repetidas (20, 40 y 60 mg/kg/día) en niños de 4 - 12 años de edad, levetiracetam se absorbió rápidamente. La C_{max} se alcanzó a la hora de la toma y la vida media de eliminación fue de 5 horas. La farmacocinética fue lineal dentro del rango de dosis administrado.

Tras la administración de una dosis única (20 mg/kg) de solución oral en niños con epilepsia (1 mes a < 4 años de edad), levetiracetam se absorbió rápidamente. La C_{max} se alcanzó a la hora de la toma, la vida media de eliminación fue de 5 horas y el clearance aparente fue de 1,5 ml/min/kg.

El análisis farmacocinético poblacional mostró una alta correlación entre el peso corporal y el clearance de levetiracetam en pacientes pediátricos; el clearance se incrementó con el incremento del peso corporal.

Insuficiencia renal: el clearance total de levetiracetam se redujo respectivamente un 40 %, 50 % y 60 % en pacientes con insuficiencia renal leve (Cl_{cr} 50-80 ml/min), moderada (Cl_{cr} 30-50 ml/min) y severa (Cl_{cr} < 30 ml/min) comparado con individuos con función renal normal. Luego de una sesión de hemodiálisis de 4 horas, la concentración de levetiracetam se reduce aproximadamente un 50 %.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) a moderada (Child-Pugh B) no se observaron cambios en la farmacocinética de levetiracetam. En pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C), el clearance total estaba reducido en un 50 % en comparación con sujetos normohepáticos, pero la disminución del clearance renal representa la mayor parte de esta reducción.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria:

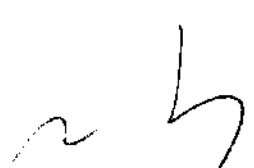
Como monoterapia:

Adultos y adolescentes \geq 16 años: Dosis inicial: 250 mg dos veces/día. Luego de dos semanas de tratamiento, la dosis debería ser incrementada a 500 mg dos veces/día. En función de la respuesta clínica, cada dos semanas la dosis podrá incrementarse a razón de 500 mg/día. Dosis máxima recomendada: 1500 mg dos veces/día.


Como tratamiento adyuvante:

Adultos y adolescentes \geq 16 años: Dosis inicial: 500 mg dos veces/día. Cada dos semanas la dosis puede ser incrementada a razón de 1000 mg/día. Dosis máxima recomendada: 1500 mg dos veces/día. No se ha evidenciado un beneficio adicional con dosis superiores a 3000 mg/día.

Niños de 1 mes a 6 meses: Dosis inicial: 7 mg/kg dos veces/día. Cada dos semanas la dosis debería ser incrementada a razón de 14 mg/kg/día. Dosis recomendada: 21 mg/kg dos veces/día.



Dra. ESTELA FERREYRA
APODERADA.



DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.476

Niños de 6 meses a <4 años: Dosis inicial: 10 mg/kg dos veces/día. Cada dos semanas la dosis debería ser incrementada a razón de 20 mg/kg/día. Dosis recomendada: 25 mg/kg dos veces/día.

Niños de 4 a 16 años: Dosis inicial: 10 mg/kg dos veces al día. Cada dos semanas la dosis debería ser incrementada a razón de 20 mg/kg/día. Dosis recomendada: 30 mg/kg dos veces/día.

Esquema posológico orientativo para el uso de comprimidos en niños:

| Peso corporal | Dosis inicial | Incremento de dosis cada dos semanas | Dosis máxima |
|---------------|-------------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| 20 - 40 kg | 250 mg dos veces al día | 500 mg/día | 750 mg dos veces al día |
| ≥ 40 kg | 500 mg dos veces al día | 1000 mg/día | 1500 mg dos veces al día |

Crisis mioclónicas en pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil:

Adultos y niños ≥ 12 años: Dosis inicial: 500 mg dos veces/día. Cada dos semanas la dosis debería ser incrementada a razón de 1000 mg/día. Dosis recomendada: 1500 mg dos veces/día.

Crisis tónico-clónicas generalizadas primarias

Adultos y adolescentes ≥ 16 años: Dosis inicial: 500 mg dos veces/día. Cada dos semanas la dosis debería ser incrementada a razón de 1000 mg/día. Dosis recomendada: 1500 mg dos veces/día.

Pacientes pediátricos de 6 a 16 años: Dosis inicial: 10 mg/kg dos veces/día. Cada dos semanas la dosis debería ser incrementada a razón de 20 mg/kg/día. Dosis recomendada: 30 mg/kg dos veces/día.

En pacientes con peso corporal ≤ 20 kg se recomienda el empleo de solución oral.

Situaciones clínicas particulares:

Insuficiencia hepática: no se requiere un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal: la siguiente tabla presenta las dosis sugeridas en pacientes con alteración de la función renal.

| Clearance de creatinina (ml/minuto) | Dosis (mg) | Frecuencia |
|-------------------------------------|------------|-----------------|
| 50 a 80 | 500 a 1000 | Cada 12 hs. |
| 30 a 50 | 250 a 750 | Cada 12 hs. |
| < 30 | 250 a 500 | Cada 12 hs. |
| Pacientes dializados | 500 a 1000 | Cada 24 hs. (*) |

(*) Luego de una sesión de hemodiálisis, se recomienda una dosis complementaria de 250 a 500 mg.

El clearance de creatinina puede ser estimado usando la ecuación de Cockcroft y Gault:

Varones: Clearance de creatinina (ml / min) = $\frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad})}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}}$

Mujeres: 0,85 x el valor calculado para los varones.

Discontinuación del tratamiento: se recomienda una discontinuación gradual del tratamiento (ej., en adultos y adolescentes con peso corporal ≥ 50 kg, reducciones de 1000 mg/día cada dos - cuatro semanas; en niños mayores de 6 meses y adolescentes con peso corporal ≤ 50 kg, las reducciones de dosis no deberían exceder

Dra. ESTELA FREYRE
APODERADA

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478

6733



de los 20 mg/kg/día, cada dos semanas; en niños menores de 6 meses, las reducciones de dosis no deberían exceder de los 14 mg/kg/día, cada dos semanas).

Modo de administración:

El producto puede administrarse con o fuera de las comidas. La solución oral puede diluirse en agua.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto o a otros derivados de la pirrolidona.

ADVERTENCIAS

Reacciones psiquiátricas: en estudios clínicos en pacientes adultos y pediátricos con crisis mioclónicas y tónico-clónicas generalizadas primarias, la incidencia de anomalías en el comportamiento fue comparable a la de los estudios en pacientes con crisis de inicio parcial.

Durante la evaluación de pacientes adultos y pediátricos (4 a 16 años) se reportó, con una incidencia superior a placebo trastornos tales como: agresión, agitación, ira, ansiedad, apatía, despersonalización, depresión, labilidad emocional, hostilidad, hiperquinesia, irritabilidad, nerviosismo, neurosis y desórdenes de personalidad.

En pacientes pediátricos de 1 mes a < 4 años, la administración de levetiracetam se asoció con irritabilidad.

Un total de 1,7% de los pacientes adultos tratados y un 0,2 % de los pacientes que recibieron placebo, discontinuaron el tratamiento debido a estos eventos adversos. En los pacientes pediátricos un 10,9% de los pacientes tratados y un 6,2 % de los pacientes que recibieron placebo discontinuaron el tratamiento.

Ideación y comportamiento suicida. Las drogas antiepilépticas (DAEs), pueden aumentar el riesgo de ideación o de comportamiento suicida en los pacientes cualquiera sea la indicación para la cual han sido prescritas. Estos pacientes deben ser supervisados ante la posible aparición o el empeoramiento de una depresión preexistente, pensamientos o comportamientos suicidas, y/o ante cualquier cambio inusual en el humor o el comportamiento.

En la evaluación de 199 estudios clínicos controlados sobre 11 DAEs, utilizadas para tratar epilepsia; trastorno bipolar, migraña y dolor neuropático (meta-análisis realizado por la FDA en 2008), se detectó que los pacientes que recibieron estas drogas tuvieron el doble de riesgo de comportamiento o ideación suicida que aquellos que recibieron placebo (Riesgo Relativo ajustado 1.8, IC 95%: 1.2, 2.7).

En los estudios hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con DAEs y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero este número es demasiado pequeño para permitir extraer alguna conclusión sobre el efecto de los DAEs sobre el suicidio. El médico que considere prescribir cualquier DAE debe balancear este riesgo con el de enfermedad no tratada.

Las indicaciones para las cuales se prescriben DAEs comprenden patologías que en sí mismas se asocian a un riesgo creciente de morbi-mortalidad y de ideación y comportamiento suicida.

Los pacientes, sus cuidadores, y las familias deben ser informados del aumento de riesgo de ideas y comportamientos suicidas causados por DAEs, y se les debe advertir sobre la necesidad de estar alerta ante

Dra. ESTELA FERRER
APC. XAJA

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.476

la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el humor o el comportamiento, o la aparición de ideas y comportamiento suicidas.

Somnolencia y fatiga: en estudios en pacientes adultos y pediátricos con crisis mioclónicas y tónico-clónicas generalizadas primarias y en pacientes pediátricos con crisis de inicio parcial, la incidencia de somnolencia y fatiga fue comparable a la de los estudios en pacientes adultos con crisis de inicio parcial.

Un 3 % de los pacientes tratados y un 0,7 % de los pacientes que recibieron placebo discontinuaron el tratamiento debido a este evento adverso.

La aparición de somnolencia y astenia se observó más frecuentemente durante las primeras cuatro semanas de tratamiento.

Debido a la posible aparición de somnolencia u otros síntomas relacionados con el Sistema Nervioso Central, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis, los pacientes deberán abstenerse de operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles, hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco.

Dificultades en la coordinación: en estudios de pacientes adultos con crisis de inicio parcial se ha reportado, con una incidencia superior a placebo, dificultades en la coordinación (ataxia, marcha anormal, incoordinación).

Un 0,4% de los pacientes tratados (vs 0 % del grupo placebo), discontinuaron el tratamiento debido a estos eventos adversos.

Dichos eventos ocurrieron más frecuentemente durante las primeras cuatro semanas de tratamiento.

Discontinuación del tratamiento: levetiracetam debe ser discontinuado en forma gradual para minimizar la posibilidad de un aumento de la frecuencia convulsiva (Véase POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION).


PRECAUCIONES

Reacciones dermatológicas serias: se reportaron reacciones dermatológicas serias, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en pacientes adultos y adolescentes tratados con levetiracetam. Estos efectos fueron reportados en promedio luego de 14 a 17 días de iniciado el tratamiento con levetiracetam, aunque ha habido reportes aún luego de 4 meses de iniciado el tratamiento.

En caso de un primer signo de erupción, se recomienda suspender el tratamiento a menos que la misma sea claramente no relacionada con levetiracetam.

Anormalidades hematológicas: en estudios clínicos controlados en pacientes adultos con crisis de inicio parcial, se reportaron disminuciones leves pero estadísticamente significativas en el recuento de glóbulos rojos ($0,03 \times 10^6/\text{mm}^3$), hematocrito promedio (0,38 %) y hemoglobina promedio (0,09 g/dl) en el grupo tratado con levetiracetam, en comparación con el grupo placebo. Asimismo se reportaron, con una incidencia superior a placebo, disminuciones posiblemente significativas de los recuentos de glóbulos blancos ($\leq 2,8 \times 10^9/l$) y de neutrófilos ($\leq 1 \times 10^9/l$).


Dra. ESTELA FERREYRA
APODLRADA


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.M. 14.878

En estudios clínicos controlados en pacientes pediátricos de 4 a 16 años con crisis de inicio parcial, se reportaron disminuciones leves pero estadísticamente significativas en los recuentos de glóbulos blancos y de neutrófilos en el grupo tratado con levetiracetam, en comparación con el grupo placebo. Asimismo se reportó un incremento en el recuento linfocitario relativo promedio en el 1,7 % de los pacientes tratados con levetiracetam, en comparación con un descenso del mismo observado en el 4 % del grupo placebo; y un incremento clínicamente significativo en el recuento de eosinófilos (8,6% en el grupo tratado con levetiracetam vs 6,1% en el grupo placebo).

Dado que el número de pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil tratados con levetiracetam fue considerablemente menor al número de pacientes con crisis de inicio parcial, debe considerarse que los valores observados en estos últimos puedan también presentarse en pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil.

Incremento en la presión sanguínea: en estudios clínicos controlados en pacientes pediátricos de 1 mes a 4 años, se observaron mediciones aisladas de la presión arterial diastólica significativamente incrementadas en el grupo tratado con levetiracetam (17%), en comparación con el grupo placebo (2%). No se encontraron diferencias en la presión arterial diastólica promedio en ambos grupos. Esta disparidad con respecto a placebo no se observó en otros grupos etarios.

Control de las convulsiones durante el embarazo: los cambios fisiológicos durante el embarazo, principalmente en el tercer trimestre, pueden disminuir gradualmente los niveles de levetiracetam. Por lo tanto, se recomienda monitorear cuidadosamente a las pacientes durante el embarazo y continuar durante el período post-parto si durante el embarazo hubo cambios en la dosis.

Insuficiencia renal: Véase POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION.

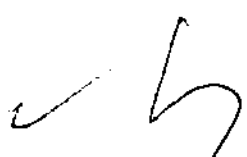
Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda la valoración de la función renal antes de iniciar el tratamiento con levetiracetam.

Uso geriátrico: los estudios clínicos no revelaron diferencias significativas en la seguridad entre los pacientes mayores y menores de 65 años.


Levetiracetam se excreta principalmente por vía renal, y el riesgo de padecer reacciones adversas es mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que los pacientes ancianos son más propensos a sufrir trastornos de la función renal, se recomienda precaución durante la selección de la dosis, sugiriéndose el monitoreo de la función renal.

Embarazo: Durante la experimentación en ratas y conejos con dosis iguales o superiores a la dosis máxima recomendada en humanos, se observó un incremento en la incidencia de malformaciones fetales (incluyendo anomalías esqueléticas fetales leves), retardo en el crecimiento pre y/o postnatal, reducción del peso corporal fetal y un incremento en la mortalidad embrio-fetal y de las crías.

La discontinuación de los antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.



Dra. ESTELA FREYRE
APOYADA.



DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
N.º 14.476



No habiendo estudios adecuados con levetiracetam en mujeres embarazadas, el producto debería ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales superan los posibles riesgos para el feto.

Lactancia: levetiracetam se excreta en la leche humana. En consecuencia, la decisión de discontinuar el tratamiento o la lactancia deberá ser tomada de acuerdo con la importancia que la droga posea para la madre.

Interacciones medicamentosas:

Dado que levetiracetam no inhibe ni es sustrato de las distintas isoformas del CYP450, epóxido hidrolasa o UDP-glucuronosiltransferasa y no se une a proteínas plasmáticas en forma apreciable, es improbable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a ellas.

Otros antiepilépticos: levetiracetam no modifica las concentraciones plasmáticas de las siguientes drogas antiepilépticas (DAEs) inductoras de enzimas: fenitoína, ácido valproico (valproato), carbamazepina, gabapentin, lamotrigina, fenobarbital y primidona. Asimismo no se observaron cambios relevantes en la farmacocinética de levetiracetam luego de la administración concomitante con dichas drogas. Sin embargo, en estudios clínicos en pacientes pediátricos se observó un incremento del 22 % en el clearance de levetiracetam en niños tratados concomitantemente con DAEs inductoras de enzimas. No obstante, no se requiere un ajuste de dosis durante el tratamiento concomitante de levetiracetam y dichos antiepilépticos.

Anticonceptivos: la administración de 500 mg dos veces al día de levetiracetam no afectó la farmacocinética de un anticonceptivo conteniendo 0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel ni los niveles de hormona luteinizante y progesterona. Asimismo no se observaron cambios relevantes en la farmacocinética de levetiracetam luego de la co-administración con dicho anticonceptivo.

Digoxina: la administración de 1000 mg dos veces al día de levetiracetam no modificó la farmacocinética ni la farmacodinamia de la digoxina (0,25 mg/día). La co-administración de digoxina no modificó la farmacocinética de levetiracetam.

Warfarina: la administración concomitante de 1000 mg dos veces al día de levetiracetam y warfarina no modificó la farmacocinética de ninguna de las dos drogas ni alteró el tiempo de protrombina.

Probenecid: tras la administración concomitante de probenecid (500 mg cuatro veces al día), un inhibidor de la secreción tubular renal, y levetiracetam (1000 mg dos veces al día), la $C_{máx}$ en el estado estacionario del principal metabolito se duplicó mientras que su clearance renal disminuyó un 60 %, probablemente debido a la inhibición competitiva de la secreción tubular del principal metabolito. No se observaron cambios en la farmacocinética de levetiracetam ni en la fracción de droga sin metabolizar excretada por vía renal. Es de esperar que otras drogas que se excretan por secreción tubular activa puedan reducir asimismo el clearance renal del principal metabolito de levetiracetam.

No se ha estudiado el efecto de levetiracetam sobre el probenecid u otros fármacos secretados activamente (ej. AINES, sulfonamidas y metotrexato).

REACCIONES ADVERSAS

- *Crisis de inicio parcial:*

Dra. ESTELA FERREYRA
APC...

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.478



Adultos: las reacciones adversas más comúnmente observadas en estudios clínicos controlados en pacientes adultos tratados con levetiracetam en combinación con otras DAEs y observados con una incidencia superior a placebo, fueron: infección, astenia, somnolencia, y mareos. Estas tres últimas se presentaron principalmente durante las primeras 4 semanas de tratamiento con levetiracetam.

Otras reacciones observadas con una incidencia $\geq 1\%$ en pacientes adultos tratados con levetiracetam en combinación con otras DAEs y con una incidencia superior a placebo, fueron:

Gastrointestinales: anorexia.

Neurológicos y psiquiátricos: depresión, nerviosismo, ataxia, vértigo, amnesia, ansiedad, hostilidad, parestesia, labilidad emocional.

Respiratorios: faringitis, rinitis, tos incrementada, sinusitis.

Sensoriales: diplopía.

Otros: astenia, cefalea, infección, dolor.

Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento o reducción de la dosis: aproximadamente un 15 % de los pacientes adultos tratados con levetiracetam en estudios clínicos discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas. Estas incluyen astenia, convulsiones, mareos, rash y somnolencia.

Pacientes pediátricos de 4 a 16 años: las reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos controlados contra placebo en niños (4-16 años) tratados con levetiracetam en combinación con otras DAEs y observados con una incidencia superior a placebo, fueron: fatiga, agresión, congestión nasal, disminución del apetito, irritabilidad.

Otras reacciones observadas con una incidencia $\geq 2\%$ en pacientes pediátricos tratados con levetiracetam en combinación con otras DAEs y con una incidencia superior a placebo, fueron:

Gastrointestinales: vómitos, dolor abdominal superior, diarrea, gastroenteritis, constipación.

Neurológicos: mareos, cefaleas, somnolencia, letargo, sedación.

Psiquiátricos: labilidad afectiva, agitación, depresión, confusión, comportamiento anormal, insomnio, alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, cambios en el humor.

Respiratorios: rinitis, tos, nasofaringitis, dolor faringolaríngeo.

Sensoriales: conjuntivitis, dolor de oído.

Músculo-esqueléticos: artralgia, dolor de cuello.

Otros: lesión en la cabeza, injuria, caídas, esguinces, disminución del apetito, anorexia, gripe.

Reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento o reducción de la dosis: aproximadamente un 7% de los pacientes pediátricos tratados con levetiracetam en estudios clínicos discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas.

Pacientes pediátricos de 1 mes a 4 años: las reacciones adversas comúnmente observadas en estudios clínicos controlados contra placebo en niños (1 mes-4 años) tratados con levetiracetam en combinación con otras DAEs y observados con una incidencia superior a placebo, fueron: somnolencia, irritabilidad.


 Dra. ESTELA FERREYRA
 APOCALADA.


 DANIEL VILLALBA
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.H. 44.676

Aproximadamente un 3% de los pacientes pediátricos tratados con levetiracetam en estudios clínicos discontinuaron el tratamiento o fue necesaria una reducción de la dosis debido a reacciones adversas.

- Convulsiones mioclónicas:

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en estudios clínicos controlados contra placebo en adultos y adolescentes (12-16 años) tratados con levetiracetam en combinación con otras DAEs y observados con una incidencia superior a placebo, fueron: somnolencia, dolor de cuello y faringitis.

Otras reacciones observadas con una incidencia $\geq 5\%$ en pacientes tratados con levetiracetam en combinación con otras DAEs y con una incidencia superior a placebo, fueron:

Sensoriales: vértigo.

Infecciosos: faringitis, gripe.

Psiquiátricos: depresión.

Aproximadamente un 8% de los pacientes tratados con levetiracetam en estudios clínicos discontinuaron el tratamiento debido a las reacciones adversas. Estas incluyen: ansiedad, humor depresivo, depresión, diplopía, hipersomnia, insomnio, irritabilidad, nerviosismo, somnolencia.

- Crisis tónico-clónicas generalizadas primarias

La reacción adversa más comúnmente observada en estudios clínicos controlados contra placebo en adultos y niños mayores de 4 años tratados con levetiracetam en combinación con otras DAEs y observada con una incidencia superior a placebo, fue nasofaringitis.

Otras reacciones observadas con una incidencia $\geq 5\%$ en pacientes tratados con levetiracetam en combinación con otras DAEs y con una incidencia superior a placebo, fueron:

Gastrointestinales: diarrea.

Psiquiátricos: irritabilidad, cambios en el humor.

Otros: fatiga.

Las reacciones adversas asociadas con la discontinuación del tratamiento afectaron al 5,1% de los pacientes tratados con levetiracetam en estudios clínicos controlados, comparado con el 8,3% de los pacientes del grupo placebo.

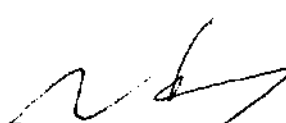
Reportes post-comercialización: otras reacciones adversas reportadas con levetiracetam (relación causal desconocida) incluyen: parámetros de la función hepática anormales, eritema multiforme, insuficiencia hepática, hepatitis, leucopenia, neutropenia, pancreatitis, pancitopenia, trombocitopenia, pérdida de peso, alopecia.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han reportado sobredosis que involucran cantidades de hasta 6000 mg/día de levetiracetam.

Los signos y síntomas incluyen somnolencia, agitación, agresión, niveles de conciencia deprimidos, depresión respiratoria y coma.

Tratamiento: no existe antídoto específico para levetiracetam. Se recomienda medidas de soporte generales, incluyendo monitoreo frecuente de los signos vitales y observación del paciente. Si está indicado, se puede



Dra. ESTELA FERREYRA
APODERADA.



DANIEL Vn LALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO

6733



inducir la emesis o realizar un lavado gástrico; se deberán tomar las medidas necesarias para proteger la ventilación. Aunque se carece de experiencia clínica en el tratamiento de sobredosis, levetiracetam se elimina eficazmente del plasma mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

PRESENTACIÓN

LEVECOM 500 – 1000 (comprimidos recubiertos ranurados): Envases con 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos ranurados.

LEVECOM (solución oral): Frascos conteniendo 200 ml y 300 ml acompañado de jeringa plástica graduada.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación:

LEVECOM 500 – 1000 (comprimidos recubiertos ranurados): Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30 °C.

LEVECOM (solución oral): Mantener a temperatura no superior a 30 °C. Proteger de la luz. Una vez abierto, puede utilizarse durante un máximo de 2 meses.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.180.

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Última revisión: ... / .../...

Dra. ESTELA FERREYRA
APÓDERADA.

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
N.N. 14.978