



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-79002579-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-79002579-APN-DGA#ANMAT 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 prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LEVAXON / LEVETIRACETAM, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LEVETIRACETAM 500 mg, 750 mg y 1000 mg; aprobada por Certificado N° 56204.

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 la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del 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 sus modificatorios.

Por ello:

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

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LEVAXON / LEVETIRACETAM, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / LEVETIRACETAM 500 mg, 750 mg y 1000 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-119689980-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-119690050-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56204, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión

de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-79002579-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.10.27 23:02:22 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.27 23:02:24 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

LEVAXON®
LEVETIRACETAM
500 mg – 750 mg – 1000 mg
Comprimidos recubiertos – Vía Oral
100mg/ml
Solución oral – Vía Oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 500 mg, contiene:

Levetiracetam	500,000	mg
Almidón de maíz	116,000	mg
Povidona	15,000	mg
Talco	10,000	mg
Dióxido de silicio coloidal	8,000	mg
Estearato de magnesio	1,000	mg
Opadry blanco YS-1-7003 (*)	19,860	mg
Óxido de hierro amarillo (CI 77492)	0,140	mg

() Composición del Opadry YS-1-7003:*

Polisorbato 80	0,1986	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	11,8664	mg
Dióxido de titanio	6,2063	mg
Polietilenglicol	1,5888	mg

Cada comprimido recubierto de 750 mg, contiene:

Levetiracetam	750,000	mg
Almidón de maíz	174,000	mg
Povidona	22,500	mg
Talco	15,000	mg
Dióxido de silicio coloidal	12,000	mg
Estearato de magnesio	1,500	mg
Opadry blanco YS-1-7003 (*)	29,850	mg
Óxido de hierro rojo (CI 77491)	0,150	mg

() Composición del Opadry YS-1-7003:*

Polisorbato 80	0,2985	mg
----------------	--------	----

Hidroxipropilmetilcelulosa	17,8354	mg
Dióxido de titanio	9,3281	mg
Polietilenglicol	2,3880	mg

Cada comprimido recubierto de 1000 mg, contiene:

Levetiracetam	1000,000	mg
Almidón de maíz	232,000	mg
Povidona	30,000	mg
Talco	20,000	mg
Dióxido de silicio coloidal	16,000	mg
Estearato de magnesio	2,000	mg
Opadry blanco YS-1-7003 (*)	40,000	mg

(*) Composición del Opadry YS-1-7003:

Polisorbato 80	0,400	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	23,900	mg
Dióxido de titanio	12,500	mg
Polietilenglicol	3,200	mg

Cada ml de solución oral, contiene:

Levetiracetam	100,00	mg
Ácido cítrico	0,06	mg
Citrato de sodio	1,05	mg
Parahidroxibenzoato de metilo	2,70	mg
Glicirrizinato de amonio	1,50	mg
Parahidroxibenzoato de propilo	0,30	mg
Acesulfame potásico	4,50	mg
Glicerol 85%	235,50	mg
Sabor uva	0,30	mg
Maltitol	300,00	mg
Agua purificada C.S.P.	1,00	ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiepiléptico.

Código ATC: N03AX14

INDICACIONES:

Levetiracetam está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes de 16 años de edad o mayores 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, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad 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 las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

El principio activo, 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. 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 de levetiracetam.

Farmacocinética:

Levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra- e inter-individual. No hay modificación del aclaramiento después de la administración repetida. No hay evidencia de variabilidad relevante de género, raza o circadiana. El perfil farmacocinético en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable.

Debido a que su absorción es completa y lineal, se pueden predecir los niveles plasmáticos, expresados como mg/kg de peso corporal, tras la administración oral de levetiracetam. Por consiguiente, no se necesita monitorizar los niveles plasmáticos de levetiracetam.

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

Absorción:

Levetiracetam se absorbe rápidamente después de su administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100 %.

El pico de nivel plasmático (C_{max}) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días con la pauta de administración de dos veces al día.

Los valores normales del pico plasmático (C_{max}) después de una dosis simple de 1.000 mg y de una dosis repetida de 1.000 mg dos veces al día son del 31 y 43 $\mu\text{g}/\text{ml}$ respectivamente.

El grado de absorción es dosis-independiente y no está alterado por los alimentos.

Distribución:

No se dispone de datos de distribución tisular en humanos.

Ni levetiracetam ni su metabolito primario se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (< 10 %).

El volumen de distribución del levetiracetam es aproximadamente de 0,5 a 0,7 l/kg, valor cercano al volumen total del agua corporal.

Biotransformación:

Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24 % de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario, ucb L057, no está soportada por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue medible en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo. Se identificaron también dos metabolitos minoritarios. Uno estaba formado por la hidroxilación del anillo de la pirrolidona (1,6 % de la dosis) y el otro por la apertura del anillo de la pirrolidona (0,9 % de la dosis).

Otros compuestos no identificados representaban solamente el 0,6 % de la dosis.

No se evidenció interconversión enantiomérica *in vivo* para levetiracetam o para su metabolito primario.

Los estudios *in vitro* han mostrado que levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las isoformas principales del citocromo P450 hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 1A2), la glucuronil transferasa (UGT1A1 y UGT1A6) y la actividad de la epóxido hidroxilasa. Además, levetiracetam no afecta la glucuronidación *in vitro* del ácido valproico.

En cultivos de hepatocitos humanos, levetiracetam tuvo poco o ningún efecto sobre el CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam provocó una leve inducción del CYP2B6 y del CYP3A4. Los datos de interacciones *in vitro* e *in vivo* con anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera que exista una inducción enzimática significativa *in vivo*. Por consiguiente, es muy poco probable que levetiracetam interactúe con otras sustancias, o viceversa.

Eliminación:

La vida media plasmática en adultos fue de 7 ± 1 horas y no varió con la dosis, con la vía de administración o con la administración repetida. El aclaramiento corporal total medio fue de 0,96 ml/min/kg.

La ruta mayoritaria de excreción fue por vía urinaria, alcanzando una media del 95 % de la dosis (aproximadamente un 93 % de la dosis se excretaba dentro de las primeras 48 horas). La excreción por vía fecal representaba solamente el 0,3 % de la dosis.

La excreción urinaria acumulada de levetiracetam y de su metabolito primario durante las primeras 48 horas alcanzó, respectivamente, el 66 % y

el 24 % de la dosis.

El aclaramiento renal de levetiracetam y de ucb L057 es de 0,6 y de 4,2 ml/min/kg respectivamente, lo que indica que levetiracetam se excreta por filtración glomerular con subsiguiente reabsorción tubular y que el metabolito primario se excreta también por secreción tubular activa en adición a la filtración glomerular. La eliminación de levetiracetam está correlacionada con el aclaramiento de creatinina.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

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

Insuficiencia renal:

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

En sujetos adultos con patología renal terminal anúrica la vida media fue aproximadamente de 25 y de 3,1 horas durante los períodos interdiálisis e intradiálisis respectivamente.

La fracción de levetiracetam eliminada durante una sesión de diálisis normal de 4 horas fue de un 51 %.

Insuficiencia hepática:

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

Población pediátrica:

- Niños (de 4 a 12 años):

Después de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media de levetiracetam fue de 6,0 horas. El 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.

- Lactantes y niños (de 1 mes a 4 años):

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

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

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

Datos preclínicos sobre seguridad:

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Los efectos adversos no observados en los estudios clínicos, pero vistos en la rata y en menor grado en el ratón a niveles de exposición similares a los niveles de exposición humanos y con posible repercusión en el uso clínico, fueron modificaciones hepáticas que indican una respuesta adaptativa con incremento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltración de grasa e incremento de las enzimas hepáticas en plasma.

No se observó ninguna reacción adversa sobre el rendimiento reproductivo

o la fertilidad en ratas macho o hembra a dosis de hasta 1.800 mg/kg/día (6 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a los mg/m² o a la exposición) en los padres y en la generación F.

Se realizaron dos estudios de desarrollo embriofetal (EFD) en ratas a 400, 1 200 y 3.600 mg/kg/día. A 3.600 mg/kg/día, sólo en uno de los dos estudios EFD hubo una ligera disminución en el peso fetal asociada con un aumento mínimo de variaciones en el esqueleto/anomalías menores. No hubo efecto sobre la mortalidad embrionaria y no aumentó la incidencia de malformaciones. El NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) fue 3.600 mg/kg/día para ratas hembra preñadas (12 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (MRHD) en base a los mg/m²) y 1.200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embriofetal en conejos cubriendo dosis de 200, 600, 800, 1.200 y 1.800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1.800 mg/kg/día indujo una marcada toxicidad materna y un descenso del peso fetal asociado con un aumento en la incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares/esqueléticas. El NOAEL fue < 200 mg/kg/día para las madres y 200 mg/kg/día para los fetos (igual a la MRHD en base a los mg/m²).

Se realizó un estudio de desarrollo peri- y post-natal en ratas con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1.800 mg/kg /día. El NOAEL fue ≥ 1.800 mg/kg/día para las hembras F0 y para la supervivencia, crecimiento y desarrollo de las crías F1 hasta el destete (6 veces la MRHD en base a los mg/m²).

Estudios en ratas y perros neonatos y jóvenes demostraron que no había efectos adversos en ninguno de los parámetros estándar de desarrollo o maduración a dosis hasta 1.800 mg/kg/día (6-17 veces la MRHD en base a los mg/m²).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

Crisis de inicio parcial:

La dosis recomendada para la monoterapia (desde 16 años de edad) y la terapia concomitante es la misma, tal como se muestra a continuación.

Todas las indicaciones:

- 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. No obstante, se puede administrar una dosis inicial más baja de 250 mg dos veces al día en base a la evaluación del médico de la reducción de las convulsiones frente a los posibles efectos adversos. Esta se puede aumentar a 500 mg dos veces al día después de dos semanas.

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 250 mg o 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

- Adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg y niños a partir de 1 mes de edad:

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

Suspensión del tratamiento:

Si se ha de suspender la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en lactantes mayores de 6 meses, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de dosis no deben exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas; en lactantes menores de 6 meses: las reducciones de dosis no deben exceder de los 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Posología en poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores):

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida.

Insuficiencia renal:

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

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

fórmula siguiente:

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

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

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

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

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1.500 mg, 2 veces al día
Leve	50-79	500 a 1.000 mg, 2 veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg, 2 veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg, 2 veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis ⁽¹⁾	-	500 a 1.000 mg, 1 vez al día ⁽²⁾

⁽¹⁾ Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

⁽²⁾ Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

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

El ClCr en ml/min/1,73 m² se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) para adolescentes jóvenes, niños y lactantes, utilizando la siguiente fórmula (fórmula Schwartz):

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

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

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

Grupo	Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosis y frecuencia ⁽¹⁾	
		Lactantes de 1 a menos de 6 meses de edad	Lactantes de 6 a 23 meses de edad, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Normal	≥ 80	7 a 21 mg/kg (0,07 a 0,21 ml/kg) dos veces al día	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) dos veces al día	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	3,5 a 10,5 mg/kg (0,035 a 0,105 ml/kg) dos veces al día	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al día
Grave	< 30	3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) dos veces al día	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis	--	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) una vez al día ⁽²⁾⁽⁴⁾	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Los comprimidos de levetiracetam no se deben utilizar para administrar dosis por debajo de 250 mg, o para administrar dosis que no sean múltiplo de 250 cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios comprimidos o en pacientes que no puedan tragar los comprimidos.

La solución oral de levetiracetam se debe utilizar para administrar dosis por debajo de 250 mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250 mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios comprimidos y para pacientes que no puedan tragar los comprimidos.

⁽²⁾ Se recomienda una dosis de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

⁽³⁾ Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

⁽⁴⁾ Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el 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 $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Población pediátrica:

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

La formulación en solución oral es la formulación más adecuada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. Además, las concentraciones de comprimidos disponibles no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesen menos de 25 kg, para pacientes que no puedan tragar los comprimidos o para la administración de dosis por debajo de 250 mg. En todos estos casos se debe utilizar la solución oral.

- Monoterapia

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

No hay datos disponibles.

- Adolescentes (de 16 y 17 años) con un peso de 50 kg o más, con crisis convulsivas de inicio parcial con o sin generalización secundaria y recientemente diagnosticados con epilepsia.

Consulte posología en adultos (≥ 18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o más.

- Terapia concomitante en niños y adolescentes 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 de 10 mg/kg dos veces al día cada 2 semanas hasta los 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deben exceder de aumentos o reducciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas.

La dosis eficaz más baja se debe utilizar para todas las indicaciones.

La dosis en niños de 50 kg o más es la misma que en los adultos para todas las indicaciones.

Consulte la posología en adultos (≥ 18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o más para todas las indicaciones.

Dosis recomendada para lactantes desde 6 meses de edad, niños y adolescentes

Peso	Dosis inicial 10 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima 30 mg/kg dos veces al día
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) dos veces al día	180 mg (1,8 ml) dos veces al día
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) dos veces al día	300 mg (3 ml) dos veces al día
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1,5 ml) dos veces al día	450 mg (4,5 ml) dos veces al día
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) dos veces al día	600 mg (6 ml) 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 25 kg o inferior deben preferiblemente iniciar el tratamiento con levetiracetam 100 mg/ml solución oral.

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

- Terapia concomitante en lactantes desde 1 mes a menos de 6 meses de edad

La dosis terapéutica inicial es 7 mg/kg dos veces al día.

Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse desde 7 mg/kg dos veces al día cada 2 semanas hasta la dosis recomendada de 21 mg/kg dos veces al día. Los cambios en las dosis no deben exceder de aumentos o disminuciones de 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja.

Los lactantes deben empezar el tratamiento con levetiracetam 100 mg/ml solución oral.

Dosis recomendada para lactantes desde 1 mes a menos de 6 meses de edad

Peso	Dosis inicial 7 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima 21 mg/kg dos veces al día
4 kg	28 mg (0,3 ml) dos veces al día	84 mg (0,85 ml) dos veces al día
5 kg	35 mg (0,35 ml) dos veces al día	105 mg (1,05 ml) dos veces al día
7 kg	49 mg (0,5 ml) dos veces al día	147 mg (1,5 ml) dos veces al día

Forma de administración:

Los comprimidos recubiertos se administran por vía oral, con una cantidad suficiente de líquido y pueden administrarse con o sin alimentos.

La solución oral puede diluirse en un vaso de agua o en un biberón y puede administrarse con o sin alimentos.

Tras la administración oral de levetiracetam se puede apreciar su sabor

amargo.

La posología diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

CONTRAINDICACIONES:

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

ADVERTENCIAS:

Lesión renal aguda:

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

Recuentos de células sanguíneas:

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

Suicidio:

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

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

Comportamientos anómalos y agresivos:

Levetiracetam puede causar síntomas psicóticos y anomalías en el

comportamiento, como irritabilidad y agresividad. Los pacientes tratados con levetiracetam deben ser controlados por si desarrollan síntomas psiquiátricos que indiquen cambios de ánimo y/o personalidad. Si se observan estos comportamientos, se debe modificar el tratamiento o interrumpirlo de forma gradual. Si se interrumpe, ver posología.

Empeoramiento de las crisis epilépticas:

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

Se ha notificado, por ejemplo, falta de eficacia o empeoramiento de las crisis epilépticas en pacientes con epilepsia asociada con mutaciones de la subunidad alfa 8 del canal de sodio dependiente de voltaje (SCN8A).

Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma:

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

PRECAUCIONES:

Insuficiencia renal:

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

Población pediátrica:

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

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento

ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

Interacciones:

Medicamentos antiepilépticos:

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

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam.

Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato. Sin embargo, los datos sugieren un incremento del aclaramiento de levetiracetam del 20 % en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Probenecid:

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

Metotrexato:

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

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas:

Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y

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

Laxantes:

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

Alimentos y alcohol:

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

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

Mujeres en edad fértil:

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

Embarazo:

La gran cantidad de datos posteriores a la comercialización en mujeres embarazadas expuestas a monoterapia con levetiracetam (más de 1.800, entre los que hay más de 1.500 exposiciones ocurridas durante el primer trimestre) no sugiere un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas graves. Sólo hay una evidencia limitada disponible sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a monoterapia con levetiracetam en el útero. Sin embargo, los estudios epidemiológicos actuales (en aproximadamente 100 niños) no sugieren un riesgo aumentado de trastornos del desarrollo neurológico o retrasos.

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

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar a las concentraciones de levetiracetam. Se ha observado la disminución de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta el 60 % de la concentración inicial antes del embarazo). Debe asegurarse un control clínico adecuado de la mujer embarazada tratada con levetiracetam.

Lactancia:

Levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda la lactancia natural.

Sin embargo, si durante el periodo de lactancia es necesario el tratamiento con levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniéndose en cuenta la importancia de la lactancia natural.

Fertilidad:

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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

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

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de reacciones adversas se basa en el análisis del conjunto de los ensayos clínicos controlados con placebo en todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3.416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos se complementan con el uso de levetiracetam en los correspondientes ensayos de extensión abierta, así como con la experiencia posterior a la comercialización. El perfil de seguridad de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad (adultos y pacientes pediátricos) y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia.

Tabla de reacciones adversas:

A continuación, se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes, niños y lactantes mayores de 1 mes) y en la experiencia posterior a la comercialización de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad y su frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis
	Raras	Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Trombocitopenia, leucopenia
	Raras	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxia)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Anorexia
	Poco frecuentes	Pérdida de peso, aumento de peso
	Raras	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo/ irritabilidad
	Poco frecuentes	Intento de suicidio, ideación suicida, alteraciones psicóticas, comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios

		de humor, agitación
	Raras	Suicidio completado, trastornos de personalidad, pensamiento anormal, delirio
	Muy raras	Trastorno obsesivo-compulsivo**
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia, cefalea
	Frecuentes	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor
	Poco frecuentes	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención
	Raras	Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia, alteración de la marcha, encefalopatía, crisis epilépticas agravadas, síndrome neuroléptico maligno*
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Diplopía, visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
Trastornos cardiacos	Raras	Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas
	Raras	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Pruebas anormales de la función hepática
	Raras	Fallo hepático, hepatitis
Trastornos renales y urinarios	Raras	Lesión renal aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Rash
	Poco frecuentes	Alopecia, eczema, prurito
	Raras	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Debilidad muscular, mialgia
	Raras	Rabdomiólisis y aumento de creatinfosfoquinasa sanguínea*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia/fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Lesión

* La prevalencia es significativamente mayor en pacientes japoneses en comparación con



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-79002579 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.09 07:33:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.09 07:33:11 -03:00

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

LEVAXON®
LEVETIRACETAM
500 mg – 750 mg – 1000 mg
Comprimidos recubiertos – Vía Oral
100mg/ml
Solución oral – Vía Oral

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

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

LEVAXON contiene levetiracetam. Levetiracetam es un medicamento antiepiléptico (para el tratamiento de crisis en epilepsia).

LEVAXON se puede utilizar solo:

- En adultos y adolescentes de 16 años de edad o mayores con epilepsia diagnosticada recientemente para tratar una forma de epilepsia, en la cual las crisis inicialmente afectan sólo a un lado del cerebro, pero pueden

LEVETIRACETAM_CR+SOL_PACTE_DB_V03_EMA_MAR 2023_ARG

después extenderse a zonas más amplias en los dos lados del cerebro (crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria).
Su médico le ha recetado levetiracetam para reducir el número de crisis.

LEVAXON se puede utilizar conjuntamente con otros medicamentos antiepilépticos para tratar:

- Las crisis de inicio parcial con o sin generalización en adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de 1 mes de edad
- Las crisis mioclónicas (sacudidas tipo shock, cortas, de un músculo o grupo de músculos) en adultos y adolescentes a partir de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil.
- Las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (crisis mayores, incluyendo pérdida de consciencia) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con epilepsia idiopática generalizada (tipo de epilepsia que se piensa que tiene una causa genética).

2- ANTES DE TOMAR LEVAXON:

No tome LEVAXON:

- Si es alérgico a levetiracetam, a los derivados de pirrolidona o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Tenga especial cuidado:

Debe consultar a su médico antes de empezar a tomar LEVAXON:

- Si usted padece problemas de riñón, siga las instrucciones de su médico quien decidirá si debe ajustarle la dosis a tomar.
- Si observa cualquier disminución en el crecimiento de su hijo o un desarrollo de la pubertad inesperado, contacte con su médico.
- Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos tales como LEVAXON han tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Si tiene cualquier síntoma de depresión y/o pensamientos suicidas, contacte con su médico.
- Si tiene antecedentes médicos o familiares de ritmo cardíaco irregular (visible en el electrocardiograma), o si tiene una enfermedad y/o toma un tratamiento que le haga(n) propenso a arritmias cardíacas o desequilibrios de sales.

LEVETIRACETAM_CR+SOL_PACTE_DB_V03_EMA_MAR 2023_ARG

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

- Pensamientos anormales, sensación de irritabilidad o reacciona de forma más agresiva de lo normal o si usted o su familia y amigos notan cambios importantes en el estado de ánimo o comportamiento.
- Agravamiento de la epilepsia.
En raras ocasiones, las crisis epilépticas pueden empeorar o producirse con más frecuencia, principalmente durante el primer mes después del inicio del tratamiento o del aumento de la dosis.

Si experimenta alguno de estos síntomas nuevos mientras toma LEVAXON, acuda a un médico tan pronto como sea posible.

Tenga en cuenta que:

El tratamiento exclusivo con LEVAXON (monoterapia) no está indicado en niños y adolescentes menores de 16 años.

Debe informar a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

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

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

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

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

No se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento.

LEVAXON puede alterar su capacidad para conducir o manejar herramientas o

LEVETIRACETAM_CR+SOL_PACTE_DB_V03_EMA_MAR 2023_ARG

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

3- ¿CÓMO TOMAR LEVAXON?

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.

Tome el número de comprimidos que le haya recetado su médico.

LEVAXON se debe tomar dos veces al día, una vez por la mañana y otra por la noche, aproximadamente a la misma hora cada día.

Monoterapia (desde 16 años de edad):

Dosis recomendada: levetiracetam se toma dos veces al día, en dos dosis iguales, cada dosis individual entre 500 mg y 1 500 mg.

Cuando empiece a tomar levetiracetam, su médico le prescribirá una dosis inferior durante dos semanas antes de administrarle la dosis diaria más baja.

Terapia concomitante:

- Dosis en adultos y adolescentes (de 12 a 17 años):

Levetiracetam se toma dos veces al día, en dos dosis iguales, cada dosis individual entre 5 ml (500 mg) y 15 ml (1 500 mg).

- Dosis en niños a partir de 6 meses de edad:

Su médico le prescribirá la forma farmacéutica de levetiracetam más apropiada según la edad, el peso y la dosis.

Levetiracetam se toma dos veces al día, en dos dosis iguales, cada dosis individual entre 0,1 ml (10 mg) y 0,3 ml (30 mg) por kg de peso corporal del niño (ver en la siguiente tabla los ejemplos de dosis).

Dosis en niños a partir de 6 meses de edad

Peso	Dosis inicial 0,1 ml/kg dos veces al día	Dosis máxima 0,3 ml/kg dos veces al día
6 kg	0,6 ml dos veces al día	1,8 ml dos veces al día

LEVETIRACETAM_CR+SOL_PACTE_DB_V03_EMA_MAR 2023_ARG

8 kg	0,8 ml dos veces al día	2,4 ml dos veces al día
10 kg	1 ml dos veces al día	3 ml dos veces al día
15 kg	1,5 ml dos veces al día	4,5 ml dos veces al día
20 kg	2 ml dos veces al día	6 ml dos veces al día
25 kg	2,5 ml dos veces al día	7,5 ml dos veces al día
A partir de 50 kg	5 ml dos veces al día	15 ml dos veces al día

- Dosificación en lactantes (de 1 mes a menos de 6 meses):

Levetiracetam se toma dos veces al día, en dos dosis iguales, cada dosis individual entre 0,07 ml (7 mg) y 0,21 ml (21 mg) por kg de peso corporal del lactante (ver en la siguiente tabla los ejemplos de dosis).

Dosis en lactantes (de 1 mes a menos de 6 meses de edad)

Peso	Dosis inicial	Dosis máxima
	0,07 ml/kg dos veces al día	0,21 ml/kg dos veces al día
4 kg	0,3 ml dos veces al día	0,85 ml dos veces al día
5 kg	0,35 ml dos veces al día	1,05 ml dos veces al día
6 kg	0,45 ml dos veces al día	1,25 ml dos veces al día
7 kg	0,5 ml dos veces al día	1,5 ml dos veces al día

Forma de administración:

Después de medir la dosis correcta con la jeringa adecuada, levetiracetam solución oral se puede diluir en un vaso de agua o en un biberón.

Puede tomar LEVAXON con o sin alimentos. Tras la administración oral de levetiracetam se puede apreciar su sabor amargo.

Duración del tratamiento:

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

No deje su tratamiento sin la recomendación de su médico ya que pueden aumentar sus crisis.

Si olvidó tomar LEVAXON:

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

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

LEVETIRACETAM_CR+SOL_PACTE_DB_V03_EMA_MAR 2023_ARG

Si interrumpe el tratamiento con LEVAXON:

La finalización del tratamiento con LEVAXON debe efectuarse de forma gradual para evitar un incremento de las crisis. Si su médico decide parar su tratamiento con LEVAXON, le dará las instrucciones para la retirada gradual de LEVAXON.

Si tomó más LEVAXON del que debe:

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO.

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, LEVAXON puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

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

LEVETIRACETAM_CR+SOL_PACTE_DB_V03_EMA_MAR 2023_ARG

especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson).

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

Los efectos adversos notificados más frecuentemente son nasofaringitis, somnolencia (sensación de sueño), dolor de cabeza, fatiga y mareo. 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 personas

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

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

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

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Disminución del número de plaquetas, disminución de los glóbulos blancos
- Pérdida de peso, aumento de peso

LEVETIRACETAM_CR+SOL_PACTE_DB_V03_EMA_MAR 2023_ARG

- 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
- Valores elevados/anormales en las pruebas sobre la funcionalidad del hígado
- Pérdida de cabello, eczema, picazón
- Debilidad muscular, mialgia (dolor muscular)
- Lesión

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas

- Infección
- Disminución de todos los tipos de células sanguíneas
- Reacciones alérgicas graves (DRESS, reacción anafiláctica (reacción alérgica importante y grave), edema de Quincke (hinchazón de cara, labios, lengua y garganta))
- Disminución de la concentración de sodio en sangre
- Suicidio, trastornos de la personalidad (problemas de comportamiento), pensamiento anormal (pensamiento lento, dificultad para concentrarse);
- Delirio
- Encefalopatía (ver “Informe a su médico inmediatamente” para ver una descripción detallada de los síntomas)
- Las crisis epilépticas pueden empeorar o producirse con más frecuencia
- Espasmos musculares incontrolables que afectan a la cabeza, al torso y a las extremidades, dificultad para controlar los movimientos, hipercinesia (hiperactividad)
- Cambio del ritmo cardíaco (electrocardiograma)
- Pancreatitis (inflamación del páncreas)
- Insuficiencia hepática, hepatitis (inflamación del hígado)
- Disminución súbita de la función renal
- 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 oscuro alrededor del borde) (eritema multiforme), una erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales

LEVETIRACETAM_CR+SOL_PACTE_DB_V03_EMA_MAR 2023_ARG

(síndrome de Stevens-Johnson) y una forma grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (necrólisis epidérmica tóxica);

- Rabdomiólisis (rotura del tejido muscular) y aumento de creatinfosfoquinasa sanguínea asociado.

La prevalencia es significativamente mayor en pacientes japoneses en comparación con pacientes no japoneses;

- Cojera o dificultad para caminar
- Combinación de fiebre, rigidez muscular, presión arterial y frecuencia cardíaca inestables, confusión, estado de bajo nivel de conciencia (pueden ser signos de un trastorno llamado síndrome neuroléptico maligno).

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

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas

- Pensamientos o sensaciones no deseadas y repetidas o el impulso de hacer algo una y otra vez (trastorno obsesivo-compulsivo).

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) 4509-7100/7367.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:

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

6- INFORMACIÓN ADICIONAL:

Fórmula:

LEVETIRACETAM_CR+SOL_PACTE_DB_V03_EMA_MAR 2023_ARG

Cada comprimido recubierto de 500 mg, contiene:

Levetiracetam 500,000 mg
Almidón de maíz
Povidona
Talco
Dióxido de silicio coloidal
Estearato de magnesio
Opadry blanco YS-1-7003 (*)
Óxido de hierro amarillo (CI 77492)

(*) Composición del Opadry YS-1-7003:

Polisorbato 80
Hidroxipropilmetilcelulosa
Dióxido de titanio
Polietilenglicol

Cada comprimido recubierto de 750 mg, contiene:

Levetiracetam 750,000 mg
Almidón de maíz
Povidona
Talco
Dióxido de silicio coloidal
Estearato de magnesio
Opadry blanco YS-1-7003 (*)
Óxido de hierro rojo (CI 77491)

(*) Composición del Opadry YS-1-7003:

Polisorbato 80
Hidroxipropilmetilcelulosa
Dióxido de titanio
Polietilenglicol

Cada comprimido recubierto de 1000 mg, contiene:

Levetiracetam 1000,000 mg
Almidón de maíz
Povidona
Talco

LEVETIRACETAM_CR+SOL_PACTE_DB_V03_EMA_MAR 2023_ARG

Dióxido de silicio coloidal
Estearato de magnesio
Opadry blanco YS-1-7003 (*)

(*) *Composición del Opadry YS-1-7003:*

Polisorbato 80
Hidroxipropilmetilcelulosa
Dióxido de titanio
Polietilenglicol

Cada ml de solución oral, contiene:

Levetiracetam	100,00 mg
Ácido cítrico	
Citrato de sodio	
Parahidroxibenzoato de metilo	
Glicirrizinato de amonio	
Parahidroxibenzoato de propilo	
Acesulfame potásico	
Glicerol 85%	
Sabor uva	
Maltitol	
Agua purificada C.S.P.	

Presentaciones:

Comprimidos recubiertos:

Envases conteniendo 20, 30, 40, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos de 500 mg, 750 mg y 1000 mg, siendo la última presentación de uso hospitalario exclusivo.

Solución oral:

Envases conteniendo 100, 150, 200 y 300 ml de solución oral.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

LEVETIRACETAM_CR+SOL_PACTE_DB_V03_EMA_MAR 2023_ARG

CERTIFICADO N°: 56.204

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: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

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

Fecha de última revisión: ___/___/___



MASTANDREA Maria Del Carmen
CUIL 27928841370

LEVETIRACETAM_CR+SOL_PACTE_DB_V03_EMA_MAR 2023_ARG



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-79002579 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.09 07:33:24 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.09 07:33:24 -03:00