



"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° 5365

10 SEP 2012

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011146-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LEVRON / LEVETIRACETAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg - 500 mg - 750 mg - 1000 mg y SOLUCION ORAL 100 mg; aprobada por Certificado N° 53.070.

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.

Handwritten initials and marks.



"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° 5365**

Que a fojas 166 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 LEVRON / LEVETIRACETAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg - 500 mg - 750 mg - 1000 mg y SOLUCION ORAL 100 mg, aprobada por Certificado N° 53.070 y Disposición N° 3875/06, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 58 a 105.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3875/06 los prospectos autorizados por las fojas 58 a 73, 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

5



"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° 5365

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.070 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° 1-0047-0000-011146-12-1

DISPOSICIÓN N° 5365

js

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.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5365**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.070 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LEVRON / LEVETIRACETAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg - 500 mg - 750 mg - 1000 mg y SOLUCION ORAL 100 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3875/06.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004360-06-1.-

8

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3875/06.-	Prospectos de fs. 58 a 105, corresponde desglosar de fs. 58 a 73.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM

*[Handwritten signature]*



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

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

a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°  
53.070 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....10 SEP 2012.....del  
mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-011146-12-1

DISPOSICIÓN N° **5365**

js

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

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**LEVRON®**

**LEVETIRACETAM**

Comprimidos recubiertos - Solución oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**COMPOSICION**

Cada comprimido recubierto de **LEVRON®** 250 mg contiene:

Levetiracetam 250 mg. Excipientes: Almidón de maíz 58,00 mg; Povidona 7,50 mg; Talco 5,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 4,00 mg; Estearato de magnesio 0,50 mg; Opadry® Y-1-7000 8,13 mg; Azul Patente V 0,14 µg.

Cada comprimido recubierto de **LEVRON®** 500 mg contiene:

Levetiracetam 500 mg. Excipientes: Almidón de maíz 116,00 mg; Povidona 15,00 mg; Talco 10,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 8,00 mg; Estearato de magnesio 1,00 mg; Opadry® Y-1-7000 9,68 mg; Oxido de hierro amarillo 0,07 mg.

Cada comprimido recubierto de **LEVRON®** 750 mg contiene:

Levetiracetam 750 mg. Excipientes: Almidón de maíz 174,00 mg; Povidona 22,50 mg; Talco 15,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 12,00 mg; Estearato de magnesio 1,50 mg; Opadry® Y-1-7000 24,31 mg; Oxido de hierro amarillo 58,67 µg; Oxido de hierro rojo 8,38 µg.

Cada comprimido recubierto de **LEVRON®** 1000 mg contiene:

Levetiracetam 1000 mg. Excipientes: Almidón de maíz 232,00 mg; Povidona 30,00 mg; Talco 20,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 16,00 mg; Estearato de magnesio 2,00 mg; Opadry® Y-1-7000 19,50 mg.

Cada ml de **LEVRON®** solución oral contiene:

Levetiracetam 100 mg. Excipientes: Metilparabeno 0,250 mg; Propilparabeno 0,150 mg; Acido cítrico anhidro 0,160 mg; Citrato de sodio dihidrato 1,070 mg; Sacarina sódica 1,000 mg; Glicerina 0,200 mg; Sorbitol 70% 0,133 mg; Sabor uva 1,500 mg; Agua purificada c.s.p. 1 ml.

**ACCIÓN TERAPEUTICA**

Código ATC: N03AX14.

Antiepiléptico

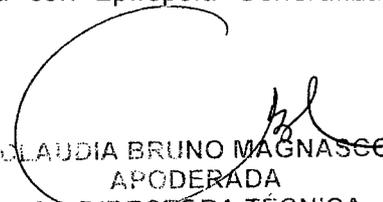
**INDICACIONES**

**LEVRON®** está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 16 años de edad con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

**LEVRON®** está indicado como tratamiento adyuvante:

- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños desde 1 mes de edad con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- En el tratamiento de convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad con Epilepsia Generalizada Idiopática.



  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N° 12261  
AstraZeneca S.A.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS****Propiedades farmacodinámicas**

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

*Mecanismo de acción*

El mecanismo de acción del levetiracetam todavía queda por dilucidar por completo, pero parece ser diferente a los mecanismos de los medicamentos antiepilépticos actuales. Estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que el levetiracetam no altera las características celulares básicas y la neurotransmisión normal.

Los estudios *in vitro* demuestran que el levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de  $Ca^{2+}$  por inhibición parcial de las corrientes de  $Ca^{2+}$  tipo-N y mediante la reducción de la liberación de  $Ca^{2+}$  desde los depósitos intraneuronales. Además, invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y  $\beta$ -carbolinas. Además, se ha demostrado en estudios *in vitro* que el levetiracetam se une a un sitio específico en el tejido cerebral de roedores. Este sitio de unión es la proteína vesicular sináptica 2A, que se cree que está involucrada en la fusión vesicular y en la exocitosis de neurotransmisores. El levetiracetam y sus análogos relacionados muestran un orden de afinidad de unión a la proteína sináptica vesicular 2A que se correlaciona con la potencia de su protección antiepiléptica en el modelo audiogénico de epilepsia en ratones. Este hallazgo sugiere que la interacción entre el levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir al mecanismo de acción antiepiléptico del medicamento.

*Efectos farmacodinámicos*

El levetiracetam induce una protección contra las crisis en un amplio rango de modelos animales de crisis parciales y generalizadas primarias sin tener un 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) confirmó el amplio espectro del perfil farmacológico de levetiracetam.

*Eficacia clínica y seguridad*

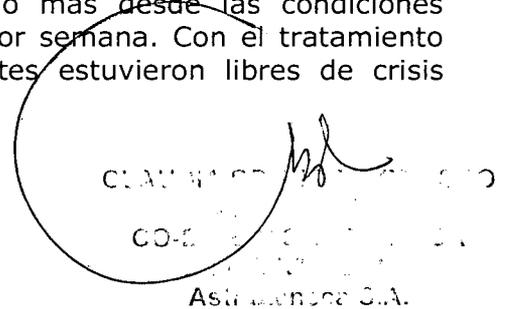
*Terapia adyuvante en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes, niños y lactantes desde 1 mes de edad con epilepsia:*

En adultos, se demostró la eficacia del levetiracetam en tres estudios doble ciego, controlados con placebo a dosis de 1000 mg, 2000 mg o 3000 mg/día, administrado en dos dosis divididas, con una duración de tratamiento de hasta 18 semanas. En un análisis agrupado, el porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción del 50% o mayor desde las condiciones iniciales en la frecuencia de las crisis de inicio parcial por semana a dosis estables (12/14 semanas) fue del 27,7%, 31,6% y 41,3% para los pacientes con 1000, 2000 o 3000 mg de levetiracetam respectivamente, y del 12,6% de los pacientes con placebo.

*Población pediátrica*

En los pacientes pediátricos (de 4 a 16 años de edad), se estableció la eficacia del levetiracetam en un estudio doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 198 pacientes y tuvo una duración de tratamiento de 14 semanas. En este estudio, los pacientes recibieron levetiracetam a una dosis fija de 60 mg/kg/día (administrada dos veces al día).

El 44,6% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 19,6% de los pacientes con placebo presentaron una reducción del 50% o más desde las condiciones iniciales en la frecuencia de crisis de inicio parcial por semana. Con el tratamiento continuado a largo plazo, el 11,4% de los pacientes estuvieron libres de crisis



CLAVADO  
CO-E  
AstraZeneca S.A.

60

durante al menos 6 meses y el 7,2% estuvieron libres de crisis durante al menos 1 año.

En pacientes pediátricos (de 1 mes a menos de 4 años de edad), se estableció la eficacia del levetiracetam en un estudio doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 116 pacientes y tuvo una duración de tratamiento de 5 días. En este estudio, se les recetó a los pacientes una dosis diaria de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg o 50 mg/kg de solución oral en base al esquema de titulación por edad. Se utilizó en este estudio una dosis de 20 mg/kg/día con titulación a 40 mg/kg/día para lactantes de un mes a menos de seis meses y una dosis de 25 mg/kg/día con titulación a 50 mg/kg/día para lactantes y niños de 6 meses a menos de 4 años de edad. La dosis diaria total se administró (dos veces al día) b.i.d.

La medida primaria de eficacia fue la tasa de respondedores (porcentaje de pacientes con reducción  $\geq 50\%$  desde las condiciones iniciales en la frecuencia media diaria de crisis de inicio parcial) evaluada por un lector central ciego a través de vídeo-Electroencefalograma (EEG) de 48 horas. El análisis de eficacia consistió en 109 pacientes que tenían por lo menos 24 horas de vídeo-EEG, tanto en condiciones iniciales como en los períodos de evaluación. El 43,6% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 19,6% de los pacientes tratados con placebo fueron considerados como respondedores. Los resultados son consistentes a través de todos los grupos de edad. Con el tratamiento continuado a largo plazo, el 8,6% de los pacientes estuvieron libres de crisis durante al menos 6 meses y el 7,8% estuvieron libres de crisis durante al menos 1 año.

*Monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 16 años de edad con un nuevo diagnóstico de epilepsia.* Se estableció la eficacia del levetiracetam como monoterapia en un estudio doble ciego, de grupos paralelos, de no inferioridad con respecto a carbamazepina de liberación controlada (LC) en 576 pacientes de 16 años de edad o más con un nuevo o reciente diagnóstico de epilepsia. Los pacientes tenían que presentarse con crisis parciales o crisis generalizadas tónico-clónicas no provocadas únicamente. Los pacientes fueron aleatorizados a carbamazepina LC 400 - 1200 mg/día o levetiracetam 1000 - 3000 mg/día; la duración del tratamiento fue de hasta 121 semanas, dependiendo de la respuesta.

Se logró un periodo libre de crisis de 6 meses en el 73% de los pacientes tratados con levetiracetam, y en el 72,8% de los pacientes tratados con carbamazepina-LC; la diferencia absoluta ajustada entre los tratamientos fue de 0,2% (IC del 95%: -7,8 - 8,2). Más de la mitad de los sujetos permanecieron libres de crisis durante 12 meses (56,6% y 58,5% de los sujetos con levetiracetam y con carbamazepina LC, respectivamente).

En un estudio que refleja la práctica clínica, la medicación antiepiléptica concomitante podría retirarse en un número limitado de pacientes que respondieron a la terapia adyuvante con levetiracetam (36 pacientes adultos de 69).

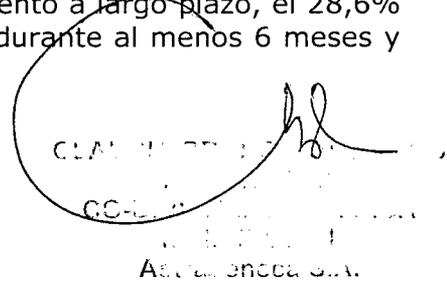
*Terapia adyuvante en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad con Epilepsia Mioclónica Juvenil.*

Se estableció la eficacia del levetiracetam en un estudio doble ciego, controlado con placebo de 16 semanas de duración, en pacientes a partir de 12 años de edad que sufrían de epilepsia generalizada idiopática con crisis mioclónicas en diferentes síndromes. La mayoría de los pacientes presentaban epilepsia mioclónica juvenil.

En este estudio, la dosis de levetiracetam fue de 3000 mg/día administrada en dos dosis divididas.

El 58,3% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 23,3% de los pacientes con placebo tuvieron al menos una reducción del 50% en los días de crisis mioclónicas por semana. Con la continuación del tratamiento a largo plazo, el 28,6% de los pacientes estuvieron libres de crisis mioclónicas durante al menos 6 meses y



  
CLAYTON...  
CO...  
AstraZeneca S.A.

el 21% de los pacientes estuvieron libres de convulsiones mioclónicas durante al menos 1 año.

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

Se demostró la eficacia del levetiracetam en un estudio de 24 semanas doble ciego, controlado con placebo que incluyó a adultos, adolescentes y un número limitado de niños que sufrían epilepsia generalizada idiopática con convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias (TCGP) en diferentes síndromes (epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia juvenil con ausencias, epilepsia infantil con ausencias o epilepsia con crisis de Gran Mal al despertar). En este estudio, la dosis de levetiracetam fue de 3.000 mg/día para adultos y adolescentes o de 60 mg/kg/día para los niños, administrados en 2 dosis divididas.

El 72,2% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 45,2% de los pacientes con placebo presentaron una disminución del 50% o mayor en la frecuencia de las crisis TCGP por semana. Con el tratamiento continuado a largo plazo, el 47,4% de los pacientes estuvieron libres de crisis tónico-clónicas durante al menos 6 meses y el 31,5% estuvieron libres de crisis tónico-clónicas durante al menos 1 año.

### **Propiedades farmacocinéticas**

El levetiracetam es un compuesto altamente soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal con baja variabilidad intra- e inter-sujetos. No hay modificación del clearance después de la administración repetida. El perfil farmacocinético independiente del tiempo del levetiracetam también se confirmó después de la infusión intravenosa de 1.500 mg durante 4 días con dosificación b.i.d. No hay ninguna evidencia relevante de variabilidad por sexo, raza o circadiana. El perfil farmacocinético es comparable en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia.

Debido a su absorción completa y lineal, los niveles plasmáticos se pueden predecir a partir de la dosis oral de levetiracetam expresada como mg/kg de peso corporal. Por lo tanto, no es necesario monitorizar los niveles plasmáticos del levetiracetam.

Se observó una correlación significativa entre las concentraciones en saliva y plasmáticas en adultos y niños (la relación de las concentraciones en saliva/plasma varía de 1 a 1,7 para la formulación de comprimidos orales y luego de 4 horas de la administración de la dosis para la formulación de solución oral).

Se caracterizó el perfil farmacocinético tras la administración oral. Una sola dosis de 1500 mg de levetiracetam diluida en 100 ml de un diluyente compatible y administrada por infusión intravenosa durante 15 minutos es bioequivalente a la administración de 1500 mg de levetiracetam por vía oral, administrado en tres comprimidos de 500 mg.

Se evaluó la administración intravenosa de dosis de hasta 4000 mg diluidos en 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% en infusión durante 15 minutos y dosis de hasta 2500 mg diluidos en 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% en infusión durante 5 minutos. Los perfiles farmacocinéticos y de seguridad no identificaron ninguna preocupación sobre la seguridad.

### Adultos y adolescentes

#### Absorción

El levetiracetam se absorbe rápidamente tras la administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100%.

Las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{máx}$ ) se alcanzan a las 1,3 horas luego de la administración. El estado estacionario se alcanza después de dos días con el esquema de administración de dos veces al día.

Las concentraciones máximas ( $C_{máx}$ ) son típicamente de 31 y 43  $\mu\text{g/ml}$  después de una dosis única de 1000 mg y de dosis repetidas de 1000 mg dos veces al día, respectivamente.

CUAL

CG

AstraZeneca S.A.

El grado de absorción es independiente de la dosis y no se ve alterado por los alimentos.

#### *Distribución*

No hay datos de distribución tisular disponibles en los seres humanos.

Ni el levetiracetam ni su metabolito principal 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 de agua corporal total. La concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) observada en 17 pacientes luego de una dosis intravenosa única de 1500 mg en infusión durante 15 minutos fue de  $51 \pm 19$   $\mu\text{g/ml}$  (media aritmética  $\pm$  desviación estándar).

#### *Biotransformación*

El levetiracetam no es extensivamente metabolizado en el ser humano. La vía metabólica principal (24% de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La producción del metabolito principal, ucb L057, no es provista por las isoformas hepáticas del citocromo P<sub>450</sub>. La hidrólisis del grupo acetamida fue medible en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

También se identificaron dos metabolitos menores. 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 representaron solamente el 0,6% de la dosis.

No se evidenció interconversión enantiomérica *in vivo*, ya sea para el levetiracetam o su metabolito principal.

*In vitro*, se ha demostrado que el levetiracetam y su metabolito principal no inhiben las actividades de las principales isoformas 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, el 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. El levetiracetam causó una leve inducción del CYP2B6 y CYP3A4. Los datos de interacción *in vitro* e *in vivo* con anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera una inducción enzimática significativa *in vivo*. Por lo tanto, la interacción de levetiracetam con otras sustancias, o *viceversa*, es poco probable.

#### *Eliminación*

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

La principal vía de excreción fue por vía urinaria, correspondiendo a una media del 95% de la dosis (aproximadamente el 93% de la dosis se excreta dentro de las 48 horas). La excreción por las heces representó solamente el 0,3% de la dosis.

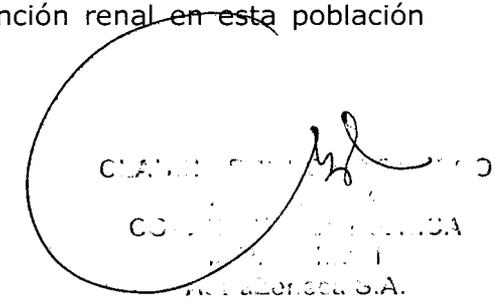
La excreción urinaria acumulada del levetiracetam y su metabolito principal representó el 66% y 24% de la dosis, respectivamente, durante las primeras 48 horas.

El clearance renal del levetiracetam y de ucb L057 es de 0,6 y 4,2 ml/min/kg, respectivamente, lo que indica que el levetiracetam se excreta por filtración glomerular con reabsorción tubular posterior y que el metabolito primario también se excreta por secreción tubular activa además de filtración glomerular. La eliminación del levetiracetam se correlaciona con el clearance de creatinina.

#### *Edad avanzada*

En los ancianos, la vida media se incrementa en alrededor de un 40% (10 a 11 horas). Esto se relaciona con la disminución de la función renal en esta población (ver Posología y modo de administración).

#### *Insuficiencia renal*



CLASIFICACIÓN...  
COMISIÓN...  
...S.A.

El clearance corporal aparente del levetiracetam y de su metabolito principal se correlaciona con el clearance de creatinina. Por ello se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de Levetiracetam, en base al clearance de creatinina en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (ver Posología y modo de administración).

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

La fracción eliminada del levetiracetam durante una sesión típica de diálisis de 4 horas fue del 51%.

#### *Insuficiencia hepática*

En sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada no hubo una modificación relevante del clearance de levetiracetam. En la mayoría de los pacientes con insuficiencia hepática severa, el clearance de levetiracetam se redujo en más del 50% debido a insuficiencia renal concomitante (ver Posología y modo de administración).

#### Población Pediátrica

##### Niños (de 4 a 12 años)

Después de la administración de una dosis única por vía oral (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media del levetiracetam fue de 6 horas. El clearance aparente ajustada al peso corporal fue aproximadamente un 30% mayor que en adultos epilépticos.

Después de la administración de dosis repetidas por vía oral (20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (de 4 a 12 años), el levetiracetam fue rápidamente absorbido.

La concentración plasmática máxima se observó 0,5 a 1 hora después de la administración de la dosis. Se observaron aumentos lineales y proporcionales a la dosis para las concentraciones plasmáticas máximas y el área bajo la curva. La vida media de eliminación fue de aproximadamente 5 horas. El clearance corporal aparente fue de 1,1 ml/min/kg.

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

Después de la administración de una dosis única (20 mg/kg) de 100 mg/ml de solución oral a niños epilépticos (de 1 mes a 4 años), el levetiracetam se absorbió rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas se observaron aproximadamente 1 hora después de la administración. Los resultados farmacocinéticos indicaron que la vida media fue más corta (5,3 horas) que para los adultos (7,2 h) y el clearance aparente fue más rápido (1,5 ml/min/kg) que para los adultos (0,96 ml/min/kg).

En el análisis farmacocinético en poblaciones realizado en pacientes de 1 mes a 16 años de edad, el peso corporal se correlacionó significativamente con el clearance aparente (el clearance aumentó con el aumento de peso corporal) y el volumen aparente de distribución. La edad también tuvo una influencia sobre ambos parámetros. Este efecto fue pronunciado para los lactantes más pequeños, y disminuyó a medida que aumentó la edad, para convertirse en insignificante alrededor de los 4 años de edad.

En ambos análisis farmacocinéticos de la población, hubo un aumento cercano al 20% del clearance aparente de levetiracetam cuando se administró conjuntamente con un fármaco antiepiléptico inductor enzimático.

#### **Datos pre-clínicos de seguridad**

Los datos no clínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos en base a estudios convencionales de seguridad farmacológica, genotoxicidad y carcinogenicidad.

Los efectos adversos no observados en estudios clínicos, pero vistos en ratas y en menor medida en el ratón a niveles de exposición similares a los niveles de exposición en seres humanos y con posible relevancia para el uso clínico fueron



CLAVE DE CONTROL: 5365  
COMITÉ DE SEGURIDAD  
FARMACOLÓGICA  
AstraZeneca S.A.

64

cambios en el hígado, indicando una respuesta adaptativa, como aumento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltración grasa y aumento de las enzimas hepáticas en plasma.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad masculina o femenina o en el rendimiento de la reproducción en ratas a dosis de hasta 1800 mg/kg/día (x 6 de la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) en mg/m<sup>2</sup> o exposición basal) en los padres y en la generación F1.

Se realizaron dos estudios sobre desarrollo embrio-fetal (DEF) en ratas a 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. A 3600 mg/kg/día, en sólo uno de los dos estudios de DEF, hubo una ligera disminución en el peso fetal asociado con un aumento marginal de variaciones esqueléticas/anomalías menores. No hubo ningún efecto sobre la mortalidad de embriones y no aumentó la incidencia de malformaciones. El NOAEL (Nivel sin efectos adversos observados) fue 3600 mg/kg/día para las ratas hembras preñadas (x 12 de DMRH en base a los mg/m<sup>2</sup>) y 1200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embrio-fetal en conejos cubriendo dosis de 200, 600, 800, 1200 y 1800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1800 mg/kg/día indujo una marcada toxicidad materna y una disminución del peso fetal asociado con una mayor incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares/esqueléticas. El NOAEL fue <200 mg/kg/día para las hembras y 200 mg/kg/día para los fetos (igual a la DMRH en base a los mg/m<sup>2</sup>).

Se llevó a cabo un estudio de desarrollo peri-y post-natal en ratas con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1800 mg/kg/día. El NOAEL fue ≥ 1.800 mg/kg/día para las hembras F0, y para la supervivencia, crecimiento y desarrollo de las crías F1 hasta el destete. (x 6 de MRHD en base a los mg/m<sup>2</sup>).

Estudios en animales neonatos y jóvenes en ratas y perros demostraron que no hubo efectos adversos en ninguno de los criterios estándar de desarrollo o maduración a dosis de hasta 1800 mg/kg/día (x 6-17 de DMRH en base a los mg/m<sup>2</sup>).

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

### *Monoterapia para adultos y adolescentes mayores de 16 años de edad*

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día la cual debe aumentarse a una dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día después de dos semanas. La dosis luego puede incrementarse en 250 mg dos veces al día cada dos semanas, dependiendo de la respuesta clínica. La dosis máxima es de 1500 mg dos veces al día.

### *Tratamiento concomitante para adultos (≥18 años) y adolescentes (12 a 17 años) con un peso de 50 kg o más*

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis puede iniciarse en el primer día de tratamiento.

Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia, la dosis diaria puede aumentarse hasta 1.500 mg dos veces al día. Los cambios de dosis pueden hacerse con incrementos de 500 mg dos veces al día o disminuciones cada dos a cuatro semanas.

### Poblaciones especiales

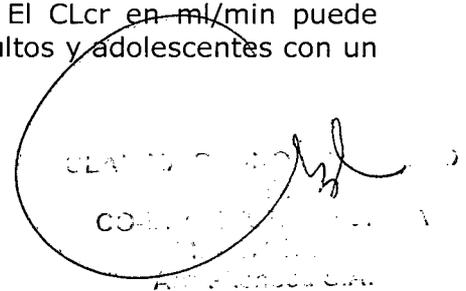
#### *Ancianos (65 años y mayores)*

Se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes ancianos con compromiso de la función renal (ver "Pacientes con insuficiencia renal" a continuación).

#### *Insuficiencia renal*

La dosis diaria debe individualizarse según la función renal.

Para los pacientes adultos, referirse a la siguiente tabla y ajustar la dosis como se indica. Para utilizar esta tabla de dosificación, es necesaria una estimación del clearance de creatinina del paciente (CLcr), en ml/min. El CLcr en ml/min puede estimarse a partir de la creatinina sérica (mg/dl), para adultos y adolescentes con un peso de 50 kg o más, con la siguiente fórmula:



$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina s\u00e9rica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ para mujeres})$$

A continuaci\u00f3n, se ajusta el CLcr para el \u00e1rea de 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 dosificaci\u00f3n para pacientes adultos y adolescentes de m\u00e1s de 50 kg con funci\u00f3n renal alterada

Grupo	Clearance de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia
Normal	>80	500 a 1500 mg dos veces al d\u00eda
Leve	50-79	500 a 1,000 mg dos veces al d\u00eda
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al d\u00eda
Severa	<30	250 a 500 mg dos veces al d\u00eda
Pacientes con enfermedad renal en estadio final sometidos a di\u00e1lisis (1)	-	500 a 1000 mg una vez al d\u00eda (2)

- (1) Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer d\u00eda de tratamiento con levetiracetam.  
 (2) Despu\u00e9s de la di\u00e1lisis, se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

En ni\u00f1os con insuficiencia renal, la dosis de **LEVRON**<sup>®</sup> requiere ajustarse en base a la funci\u00f3n renal ya que el clearance de **LEVRON**<sup>®</sup> est\u00e1 relacionado con la funci\u00f3n renal. Esta recomendaci\u00f3n se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

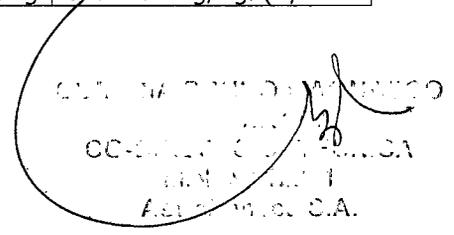
El CLcr, en ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se puede estimar a partir de la determinaci\u00f3n de la creatinina s\u00e9rica (mg/dl) utilizando, para adolescentes y ni\u00f1os la f\u00f3rmula siguiente (f\u00f3rmula de Schwartz):

$$\text{CLcr (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altura (cm)} \times \text{ks}}{\text{Creatinina s\u00e9rica (mg/dl)}}$$

ks = 0,45 en reci\u00e9n nacidos de t\u00e9rmino hasta 1 a\u00f1o de edad, ks = 0,55 en ni\u00f1os de menos de 13 a\u00f1os y en adolescentes mujeres; ks = 0,7 en adolescentes varones  
 Ajuste de la dosis para pacientes ni\u00f1os y adolescentes que pesan menos de 50 kg con funci\u00f3n renal alterada

Grupo	Clearance de creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dosis y frecuencia	
		Lactantes de 1 a menos de 6 meses	Lactantes de 6 a 23 meses, ni\u00f1os y adolescentes con peso menor a 50 kg
Normal	> 80	7 a 21 mg/kg (0,07 a 0,21 ml/kg) dos veces al d\u00eda	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) dos veces al d\u00eda
Leve	50-79	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) dos veces al d\u00eda	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) dos veces al d\u00eda
Moderada	30-49	3,5 a 10,5 mg/kg	5 a 15 mg/kg (0,05 a

*[Handwritten signature]*

  
 AstraZeneca S.A.

		(0,035 a 0,105 ml/kg) dos veces al día	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 en estadio final sometidos a diálisis	--	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) una vez al día (1) (3)	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día (2) (4)

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

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

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

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

**Insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el clearance de creatinina puede subestimar la insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50% de la dosis diaria de mantenimiento cuando el clearance de creatinina es < a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Población pediátrica**

El médico debe prescribir la forma farmacéutica más adecuada, la presentación y la potencia en función del peso y la dosis.

**Monoterapia**

La seguridad y eficacia de levetiracetam en niños y adolescentes menores de 16 años como tratamiento de monoterapia no han sido establecidas.

No hay datos disponibles.

*Terapia concomitante en lactantes con edades comprendidas entre 6 y 23 meses, niños (2 a 11 años) y adolescentes (12 a 17 años) con peso menor de 50 kg*

La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg dos veces al día.

Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia, la dosis puede aumentarse hasta 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. Debe utilizarse la dosis efectiva más baja.

La dosis en niños de 50 kg o más es la misma que en adultos.

Recomendaciones de dosis para niños desde 6 meses de edad, niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial:	Dosis máxima:
	10 mg/kg dos veces al día	30 mg/kg dos veces al día
6 kg <sup>(1)</sup>	60 mg (0,6 ml) dos veces al día	180 mg (1,8 ml) dos veces al día
10 kg <sup>(1)</sup>	100 mg (1 ml) dos veces al día	300 mg (3 ml) dos veces al día
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg (1,5 ml) dos veces al día	450 mg (4,5 ml) dos veces al día
20 kg <sup>(1)</sup>	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
Desde 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg dos veces al día	1500 mg dos veces al día

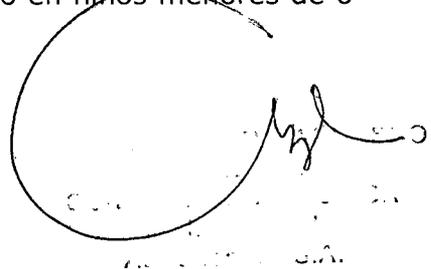
<sup>(1)</sup> Niños de 20 kg o menos deberían preferiblemente iniciar el tratamiento con solución oral de Levetiracetam 100 mg/ml.

<sup>(2)</sup> La dosis en niños y adolescentes de 50 kg o más es la misma que en adultos.

**Terapia concomitante para lactantes entre 1 mes a menos de 6 meses de edad**

La formulación del comprimido no está adaptada para su uso en niños menores de 6 meses. La solución oral es la formulación para uso en niños.

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

Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia, la dosis puede aumentarse hasta 21 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deberían exceder de aumentos o disminuciones de 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Debe utilizarse la dosis efectiva más baja.

Los lactantes deben comenzar el tratamiento con solución oral. Recomendaciones de dosis para lactantes menores de 6 meses:

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

Modo de administración:

*Comprimidos recubiertos*

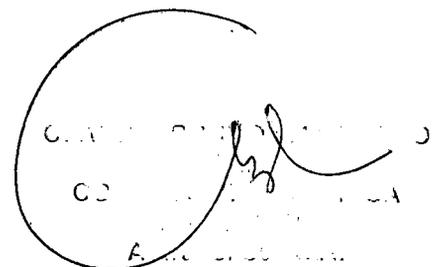
Los comprimidos recubiertos deben administrarse por vía oral, e ingerirse con una cantidad suficiente de líquido, con o sin alimentos. La dosis diaria debe administrarse en dos dosis equitativamente divididas.

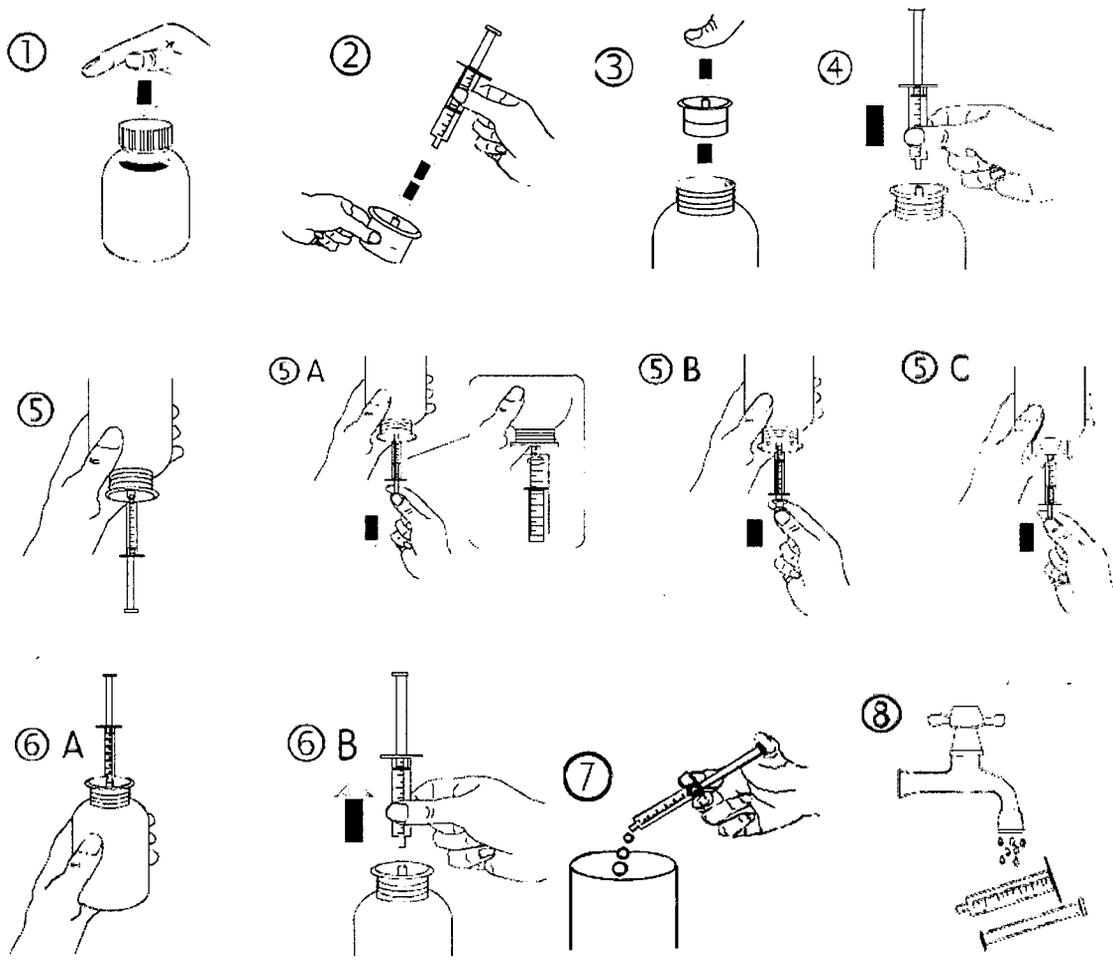
*Solución oral*

La solución oral puede diluirse en un vaso de agua o en el biberón y puede ser tomada con o sin alimentos. La dosis diaria debe administrarse en dos dosis equitativamente divididas. Para una correcta dosificación, utilizar el adaptador y la jeringa graduada adecuada a la dosis indicada por el médico.

Instrucciones de uso:

- 1 - Abrir el frasco; presionar la tapa y girar en sentido antihorario (Figura 1)
- 2 - Separar el adaptador de la jeringa dosificadora (Figura 2).
- 3 - Insertar el adaptador en la boca del frasco. (Figura 3). Presionar con la palma de la mano el adaptador hasta que encaje completamente en el frasco. Si el encaje no es perfecto el frasco puede perder el contenido. El encaje correcto del adaptador se puede comprobar si la tapa del frasco enrosca correctamente.
- 4 - Con el frasco destapado, introduzca la jeringa dosificadora en el orificio del adaptador hasta que encaje completamente (Figura 4)
- 5 - Invertir el frasco (Figura 5). Llenar la jeringa con una pequeña cantidad de solución deslizado el émbolo hacia abajo (Figura 5A), luego empujar el émbolo hacia arriba para remover cualquier posible burbuja (Figura 5B). Deslizar el émbolo nuevamente hacia abajo hasta alcanzar la marca correspondiente a la cantidad de producto que coincida con el peso del niño o según le haya indicado el médico (Figura 5C).
- 5 - Invertir nuevamente el frasco (Figura 6A) y retirar la jeringa dosificadora (Figura 6B).
- 6 - Vaciar el contenido de la jeringa en un vaso de agua o en el biberón bajando el embolo hasta el final (Figura 7).
- 7 - Beber el contenido completo del vaso o biberón
- 8 - Cerrar el frasco con la tapa original.
- 9 - Separar los componentes de la jeringa y lavar por fuera y por dentro con abundante agua (Figura 8)



**CONTRAINDICACIONES**

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

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

*Discontinuación*

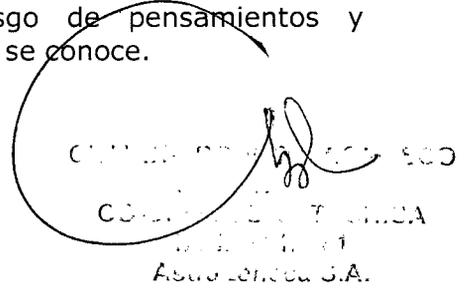
En concordancia con la práctica clínica habitual, si se tiene que discontinuar **LEVRON®**, se recomienda retirarlo de forma gradual (por ejemplo, en adultos y adolescentes que pesan más de 50 kg: descensos de 500 mg dos veces al día en descensos cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes con peso menor a 50 kg: la disminución de la dosis no debe superar los 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

*Insuficiencia renal*

La administración de **LEVRON®** en pacientes con insuficiencia renal puede requerir un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda la evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis (ver Posología y modo de administración).

*Suicidio*

Se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos mostró un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. El mecanismo de este riesgo no se conoce.

  
 COMERCIALIZADORA S.A.  
 COMERCIALIZADORA S.A.  
 AstraZeneca S.A.

Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de depresión y/o ideación y comportamiento suicida y debe considerarse un tratamiento adecuado. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser advertidos de buscar consejo médico si aparecen signos de depresión y/o ideación o comportamiento suicida. 69

#### *Población pediátrica*

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto sobre el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, la inteligencia, el crecimiento, la función endocrina, la pubertad y fertilidad en los niños siguen siendo desconocidos.

La solución oral contiene metilparabeno y propilparabeno que pueden causar reacciones alérgicas.

### **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION**

#### *Medicamentos antiepilépticos*

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

Como en los adultos, no hay evidencia de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que reciben 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 el tratamiento adyuvante con levetiracetam administrado por vía oral no influyó en las concentraciones séricas estacionarias de carbamazepina y valproato administrados concomitantemente. Sin embargo, los datos sugieren un incremento del clearance del levetiracetam del 20% en niños que toman medicamentos antiepilépticos inductores de enzimas. No es necesario el ajuste de la dosis.

#### *Probenecid*

Se ha demostrado que el Probenecid (500 mg cuatro veces al día), un agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el clearance renal del metabolito principal, pero no el del levetiracetam. Sin embargo, la concentración de este metabolito permanece baja. Es de esperar que otros medicamentos que se excretan por secreción tubular activa también puedan reducir el clearance renal del metabolito. El efecto del levetiracetam sobre el probenecid no se ha estudiado y el efecto de levetiracetam sobre otros fármacos secretados activamente, por ejemplo, AINEs, sulfonamidas y metotrexate, se desconoce.

#### *Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas*

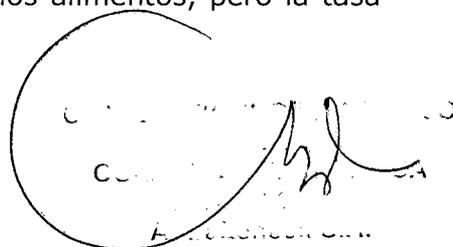
La administración de levetiracetam 1000 mg al día no tuvo influencia sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinil-estradiol y levonorgestrel); los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona) no se modificaron. La administración de levetiracetam 2000 mg al día no tuvo influencia sobre la farmacocinética de digoxina y warfarina; los tiempos de protrombina no se modificaron. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética de levetiracetam.

#### *Antiácidos*

No hay datos disponibles sobre la influencia de los antiácidos en la absorción del levetiracetam.

#### *Alimentos y alcohol*

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



No hay datos disponibles sobre la interacción de levetiracetam con alcohol.

### **Embarazo y Lactancia**

#### *Embarazo*

No hay datos disponibles adecuados sobre la utilización de levetiracetam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver Datos Preclínicos de Seguridad). El riesgo potencial para humanos es desconocido.

**LEVRON®** no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos, a menos que sea claramente necesario.

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de levetiracetam. Se ha observado 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 garantizarse el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas tratadas con levetiracetam. La interrupción de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad que podría ser perjudicial para la madre y el feto.

#### *Lactancia materna*

El levetiracetam se excreta en la leche materna. Por lo tanto, la lactancia no es recomendable.

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

#### *Fertilidad*

No se detectó un impacto en la fertilidad en estudios con animales (ver Datos Preclínicos de seguridad). No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para humanos es desconocido.

### **Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas**

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

Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual, algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al comienzo del tratamiento o después de un aumento de la dosis. Por lo tanto, se recomienda precaución en los pacientes cuando realicen tareas calificadas, por ejemplo, conducir vehículos o manejar maquinaria. Se les aconseja a los pacientes no conducir o utilizar máquinas hasta que se demuestre que su capacidad para realizar estas actividades no se ve afectada.

### **REACCIONES ADVERSAS**

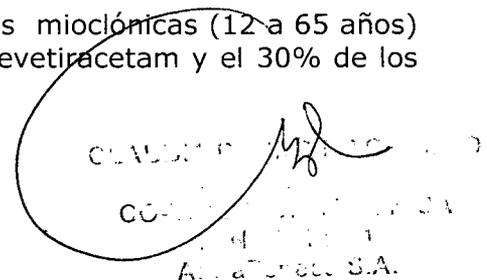
#### *Resumen del perfil de seguridad*

Datos de seguridad agrupados a partir de estudios clínicos realizados con formulaciones orales de levetiracetam en pacientes adultos con crisis de inicio parcial mostraron que el 46,4% de los pacientes en el grupo de levetiracetam y el 42,2% de los pacientes del grupo placebo experimentaron efectos adversos. Se experimentaron efectos adversos serios en el 2,4% de los pacientes del grupo de levetiracetam y en el 2% de los pacientes en el grupo placebo.

Los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron somnolencia, astenia y mareos. En el análisis de datos de seguridad agrupados no hubo una relación clara de dosis-respuesta, pero la incidencia y la gravedad de los efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central disminuyeron con el tiempo.

Con la monoterapia el 49,8% de los sujetos experimentaron al menos un efecto adverso relacionado con el medicamento. Los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron fatiga y somnolencia.

Un estudio realizado en adultos y adolescentes con crisis mioclónicas (12 a 65 años) mostró que el 33,3% de los pacientes en el grupo de levetiracetam y el 30% de los



pacientes en el grupo placebo experimentaron efectos adversos que se consideraron relacionados con el tratamiento. Los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron cefalea y somnolencia. La incidencia de efectos adversos en pacientes con crisis mioclónicas fue inferior a la de pacientes adultos con crisis de inicio parcial (33,3% versus 46,4%).

Un estudio realizado en adultos y niños (4 a 65 años) con epilepsia generalizada idiopática con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias mostró que el 39,2% de los pacientes en el grupo de levetiracetam y el 29,8% de los pacientes en el grupo placebo experimentaron efectos adversos que se que se consideraron relacionados con el tratamiento. El efecto adverso más frecuente fue la fatiga.

Se reportó un aumento de más del 25% en la frecuencia de las crisis en el 14% de los pacientes adultos y pediátricos (de 4 a 16 años de edad) con crisis de inicio parcial tratados con levetiracetam, mientras que se reportó en el 26% y 21% de los pacientes adultos y pediátricos tratados con placebo, respectivamente.

Cuando se utilizó levetiracetam para el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes con epilepsia generalizada idiopática, no hubo ningún efecto sobre la frecuencia de las ausencias.

Los efectos adversos que resultaron del uso de levetiracetam intravenoso son similares a los asociados con el uso de levetiracetam oral. Los efectos adversos reportados más frecuentes fueron mareos, somnolencia, cefalea y mareo postural.

*Lista tabulada de efectos adversos*

Los efectos adversos reportados en estudios clínicos (en adultos, adolescentes y niños) y de la experiencia post-comercialización se enumeran en la siguiente tabla Clasificada por órganos y sistemas y por frecuencia.

Para los estudios clínicos, la frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10000$  y  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10000$ ), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Los datos de la experiencia post-comercialización son insuficientes para apoyar una estimación de su incidencia en la población a ser tratada.

- *Infecciones e infestaciones*

Frecuente: infección, nasofaringitis

- *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Frecuente: trombocitopenia

Frecuencia desconocida: leucopenia, neutropenia, pancitopenia (con supresión de médula ósea identificada en algunos de los casos).

- *Trastornos metabólicos y nutricionales*

Frecuentes: anorexia, aumento de peso.

Frecuencia desconocida: pérdida de peso

- *Trastornos psiquiátricos*

Frecuente: agitación, depresión, labilidad emocional/cambio de humor, hostilidad/agresividad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad, trastornos de la personalidad, pensamientos anormales.

Frecuencia desconocida: comportamiento anormal, cólera, ansiedad, confusión, alucinaciones, alteraciones psicóticas, suicidio, intento de suicidio e ideación suicida.

- *Trastornos del sistema nervioso*

Muy frecuente: somnolencia.

Frecuente: amnesia, ataxia, convulsiones, mareos, cefalea, hiperquinesia, temblor, trastornos del equilibrio, alteración de la atención, deterioro de la memoria

Frecuencia desconocida: parestesia

- *Trastornos oculares*

Frecuente: diplopía, visión borrosa

- *Trastornos del oído y del laberinto*

Frecuente: vértigo



CLASIFICACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS  
CC-  
AstraZeneca S.A.

*- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Frecuente: incremento de tos

*- Trastornos gastrointestinales*

Frecuente: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos.

Frecuencia desconocida: pancreatitis

*- Trastornos hepato biliares*

Frecuencia desconocida: insuficiencia hepática, hepatitis, pruebas de función hepática anormales

*- Trastornos de piel y del tejido subcutáneo*

Frecuente: rash, eczema, prurito

Frecuencia desconocida: necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y alopecia

*- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo*

Frecuente: mialgia

*- Trastornos generales y del sitio de administración*

Muy frecuente: astenia/fatiga.

*- Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos*

Frecuente: lesión accidental

*Descripción de efectos adversos seleccionados*

El riesgo de anorexia es mayor cuando se administra topiramato junto con levetiracetam.

En varios casos de alopecia, se observó una recuperación cuando se suspendió el levetiracetam.

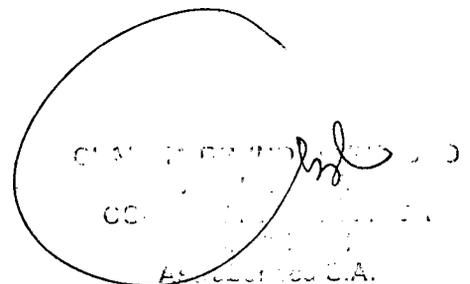
*Población pediátrica*

Un estudio realizado en pacientes pediátricos (de 4 a 16 años) con crisis de inicio parcial mostró que el 55,4% de los pacientes en el grupo de levetiracetam y el 40,2% de los pacientes del grupo placebo experimentaron efectos adversos. Se experimentaron efectos adversos serios en el 1% de los pacientes en el grupo placebo y en ninguno de los pacientes en el grupo de levetiracetam. Los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron somnolencia, hostilidad, nerviosismo, labilidad emocional, agitación, anorexia, astenia y cefalea en la población pediátrica. Los resultados de seguridad en pacientes pediátricos fueron consistentes con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por los efectos adversos psiquiátricos y del comportamiento, que fueron más comunes en niños que en adultos (38,6% versus 18,6%). Sin embargo, el riesgo relativo fue similar en niños en comparación con adultos.

Un estudio sobre seguridad pediátrica doble ciego, controlado con placebo con un diseño de no inferioridad evaluó los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial. Se concluyó que levetiracetam no fue diferente (no inferior) a placebo con respecto al cambio desde las condiciones iniciales del puntaje Compuesto para la Evaluación de la Memoria de la escala Leiter-R de Atención y Memoria en la población por protocolo. Los resultados relacionados con el funcionamiento conductual y emocional indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con levetiracetam cuando se midió en forma estandarizada y sistemática utilizando un instrumento validado (CBCL - Lista de Verificación de la Conducta Infantil de Achenbach). Sin embargo los sujetos, que tomaron levetiracetam en un estudio de seguimiento a largo plazo abierto, no experimentaron un empeoramiento, en promedio, de su funcionamiento conductual y emocional; en particular las mediciones de la conducta agresiva no fueron peores que las de referencia.

**SOBREDOSIS**

*Síntomas*



Se han observado somnolencia, agitación, agresividad, disminución del nivel de conciencia, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

*Tratamiento de la sobredosis*

Después de una sobredosis aguda, el estómago puede vaciarse por lavado gástrico o por inducción del vómito. No existe un antídoto específico para levetiracetam. El tratamiento de la sobredosis será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficacia de la eliminación por diálisis es del 60% para levetiracetam y del 74% para el metabolito principal.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

*Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247*

*Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.*

**MODO DE CONSERVACION**

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original.

**PRESENTACIONES**

*Comprimidos recubiertos:*

Envases conteniendo: 20, 30, 45, 50, 60, 90 y 100 comprimidos recubiertos.

*Solución oral:*

Envases conteniendo:

1 frasco de 150 ml con jeringa dosificadora con capacidad de carga de hasta 1000 mg (equivalente a 10 ml) graduada cada 25 mg (equivalente a 0,25 ml) y jeringa dosificadora con capacidad de carga de hasta 200 mg (equivalente a 2 ml) graduada cada 0,1 ml (equivalente a 10 mg);

2 frascos de 150 ml cada uno con jeringa dosificadora con capacidad de carga de hasta 1000 mg (equivalente a 10 ml) graduada cada 25 mg (equivalente a 0,25 ml) y jeringa dosificadora con capacidad de carga de hasta 200 mg (equivalente a 2 ml) graduada cada 0,1 ml (equivalente a 10 mg).

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 53.070

AstraZeneca S.A., Argerich 536, (B1706EQL) Haedo, Prov. de Buenos Aires.

Tel.: 0800 333 1247

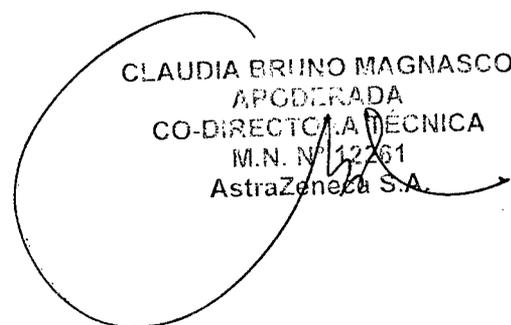
Director Técnico: Nélide De Benedetti – Farmacéutica.

*Comprimidos recubiertos:* Elaborados en: Av. Int. Tomkinson 2054, Beccar, Pdo. de San Isidro, Prov. Bs. As.

Fecha de revisión: Junio 2012 (CDS - Rev. 30/09/2010)

Disposición ANMAT N°.....



  
CLAUDIA BRUNO MAGNASCO  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. N° 12261  
AstraZeneca S.A.