



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

DISPOSICIÓN N° 1318

BUENOS AIRES, 28 FEB 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019249-11-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS BETA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



DISPOSICIÓN N° **1318**

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 425/10.



DISPOSICIÓN N° 1318

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial LEPTAM y nombre/s genérico/s LEVETIRACETAM, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS BETA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE



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

DISPOSICIÓN N° 1318

SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

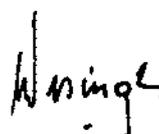
ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-019249-11-5

DISPOSICIÓN N°: 1318

M


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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

Inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **1318**

Nombre comercial: LEPTAM.

Nombre/s genérico/s: LEVETIRACETAM.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Ruta 5 N° 3753, Parque Industrial La Rioja, Provincia de la Rioja.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

8. Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LEPTAM.

Clasificación ATC: N03AX14.

Indicación/es autorizada/s: El levetiracetam está indicado como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis epilépticas de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en pacientes mayores de 16 años.

Concentración/es: 500 mg de LEVETIRACETAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LEVETIRACETAM 500 mg.

^



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

1318

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.88 mg, POVIDONA 19.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 106.12 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.28 mg, OPADRY YS I-7003 19.5 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 19.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 20, 30, 40 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 20, 30, 40 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LEPTAM.

Clasificación ATC: N03AX14.

Indicación/es autorizada/s: El levetiracetam está indicado como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis epilépticas de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en pacientes mayores de 16 años.

✓



1318

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

Concentración/es: 1000 mg de LEVETIRACETAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LEVETIRACETAM 1000 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9.75 mg, POVIDONA 39 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 212.25 mg, OPADRY YS I-7003 39 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 39 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 20, 30, 40 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 20, 30, 40 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE LIBERACION EXTENDIDA.

Nombre Comercial: LEPTAM XR.

Clasificación ATC: N03AX14.

5

M



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

Indicación/es autorizada/s: El levetiracetam está indicado como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis epilépticas de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en pacientes mayores de 16 años.

Concentración/es: 500 mg de LEVETIRACETAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LEVETIRACETAM 500 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg, POVIDONA 16 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 200 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 76 mg, SILICE COLOIDAL 2 mg, OPADRY YS I-7003 24 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 20, 30, 40, 60, 90 Y 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 20, 30, 40, 60, 90 Y 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **1318**

M

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



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

1318

Orsingher

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



1318

PROYECTO DE PROSPECTO

**LEPTAM XR
LEVETIRACETAM**
Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Levetiracetam	500 mg
Povidona	16 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	200 mg
Celulosa microcristalina	76 mg
Silice coloidal	2 mg
Estearato de magnesio	6 mg
Opadry YSI-7003	24 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antiepiléptico.

INDICACIONES

El levetiracetam está indicado como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis epilépticas de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en pacientes mayores de 16 años.

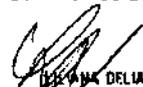
CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

El mecanismo de acción del levetiracetam no está del todo dilucidado, pero parece ser diferente de los mecanismos de acción conocidos de otros antiepilépticos. Los estudios *in vivo* e *in vitro* sugieren que el levetiracetam no altera la neurotransmisión normal ni las características básicas de la célula.

Estudios *in vitro* muestran que el levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de Ca^{2+} mediante la inhibición parcial de las corrientes de Ca^{2+} tipo N y disminuyendo la liberación de Ca^{2+} de su depósito 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 el 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 la exocitosis de neurotransmisores. El 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 el levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico. El 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.

LABORATORIOS BETA S.A.


MARIANA DELLA GIL
F. F. M. A. - E. U. T. I. C. A.
DIRECCIONA TECNICA
Mat. N° 8089 - L. 4ra B - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APROBADO N° 12.148



1318

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

Farmacocinética

La biodisponibilidad del levetiracetam de liberación prolongada (levetiracetam XR) es similar a la formulación de liberación inmediata. Luego de la administración de una dosis única de 1.000, 2.000 y 3.000 mg de levetiracetam XR, la farmacocinética (AUC y C_{max}) fue proporcional a la dosis. El levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra e interindividual.

El levetiracetam no se une a proteínas plasmáticas de manera significativa (< 10 %) y su volumen de distribución es cercano al volumen de agua corporal total.

Absorción y distribución: luego de la administración de levetiracetam XR por vía oral, el pico de concentración plasmática (C_{max}) se alcanza alrededor de las 4 horas. El tiempo hasta alcanzar la C_{max} con la formulación XR es de 3 horas más que con la formulación inmediata.

Luego de la administración de una dosis única de 2 comprimidos de 500 mg de levetiracetam XR, el AUC y la C_{max} fueron comparables a las obtenidas con la administración de 500 mg de levetiracetam de liberación inmediata, 2 veces al día en condiciones de ayuno. Luego de la administración de dosis múltiples de levetiracetam XR, la magnitud de la exposición (AUC_{0-24}) fue similar a la correspondiente a la administración de dosis múltiples de comprimidos de levetiracetam de liberación inmediata, mientras que la C_{max} y la C_{min} de levetiracetam XR fueron 17 y 26 % menores que las de la formulación inmediata luego de administraciones repetidas de ambas formulaciones. La ingesta de comidas de alto contenido graso, o de un desayuno de alto contenido calórico previo a la administración de levetiracetam XR produjo un incremento del pico plasmático y una prolongación del tiempo en alcanzar la C_{max} . El tiempo hasta alcanzar el pico plasmático máximo (T_{max}) se prolonga 2 horas en condiciones de ingesta.

Metabolismo: el levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos y el 66 % de la dosis administrada se excreta en orina sin modificaciones. La vía metabólica principal (24 % de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario, ucb L057, no está mediada por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue mensurable en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo. La vida media de levetiracetam XR es de alrededor de 7 horas y está prolongada en sujetos ancianos y en sujetos con deterioro renal.

Se identificaron también 2 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 el levetiracetam o para su metabolito primario.

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. La depuración corporal total media 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). El 66 % de la dosis administrada se excreta en orina sin modificaciones. La excreción por vía fecal representaba solamente el 0,3 % de la dosis. La excreción urinaria acumulada del levetiracetam y de su metabolito primario durante las primeras 48 horas alcanzó, respectivamente, el 66 y 24 % de la dosis. El clearance renal de 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 subsiguiente reabsorción tubular y que el metabolito primario se excreta también por secreción

LABORATORIOS BETA S.A.

LUCIANO BETA S.R.L.

CALLE 14 N° 1000

MONTEVIDEO, URUGUAY

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON

APODERADO N° 10.148

tubular activa en adición a la filtración glomerular. La eliminación del levetiracetam se correlaciona con el clearance de creatinina.

Pacientes de edad avanzada

No existe suficiente información respecto a la farmacocinética del levetiracetam XR en la vejez. En sujetos de edad avanzada, la vida media del levetiracetam en comprimidos de liberación inmediata 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 efecto de la administración del levetiracetam XR no ha sido adecuadamente evaluado en sujetos con deterioro renal, aunque es esperable que sea similar a la administración de comprimidos de liberación inmediata, en donde la depuración corporal aparente está correlacionada con el clearance de creatinina, tanto para el levetiracetam como para su metabolito primario. Así, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento del fármaco en base al clearance de creatinina. En sujetos adultos con patología renal terminal anúrica la vida media fue aproximadamente de 25 y 3,1 horas durante los periodos interdialisis e intradialisis, respectivamente. La fracción del 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 de la depuración del levetiracetam. En la mayoría de los sujetos con insuficiencia hepática grave la depuración del levetiracetam se redujo en más del 50 % como consecuencia de la insuficiencia renal concomitante.

Población pediátrica

La eficacia y seguridad de levetiracetam XR no ha sido evaluada en pacientes menores de 16 años.

Raza

Si bien no se han conducido estudios formales sobre los efectos de la raza en la farmacocinética del levetiracetam de liberación inmediata o prolongada, no hay evidencia de variabilidad relevante de farmacocinética entre razas.

Sexo

La C_{max} fue 21-30 % superior y el AUC 8-16 % superior en mujeres (n=12) en comparación con hombres (n=12), pero luego del ajuste por peso corporal, los parámetros farmacocinéticos resultaron comparables.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

La dosis de inicio es de 1.000 mg, 1 vez al día. Esta dosis puede ajustarse con incrementos de 1.000 mg, cada 2 semanas hasta un máximo de 3.000 mg diarios.

Dosificación en poblaciones especiales

Pacientes con Insuficiencia renal

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

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

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

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA DELIA BUL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MIL N° 9069 - L. 1985 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19 148



1318

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 con insuficiencia renal

Grupo	Clearance de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	1.000 a 3.000 mg, 1 vez al día
Leve	50-80	1.000 a 2.000 mg, 1 vez al día
Moderada	30-49	500 a 1.500 mg, 1 vez al día
Grave	< 30	500 a 1.000 mg, 1 vez al día

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACION, Pacientes con Insuficiencia renal**).

CONTRAINDICACIONES

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

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Suicidio

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

Efectos adversos neuropsiquiátricos

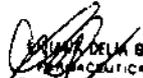
Se han reportado casos de somnolencia, mareos y trastornos del comportamiento en pacientes en tratamiento con levetiracetam XR. No se requirió ajuste de dosis ni se registraron discontinuaciones de tratamiento debido a la aparición de estos efectos.

Supresión del tratamiento

De acuerdo con la práctica clínica habitual, si fuera necesario discontinuar el tratamiento con levetiracetam, se recomienda retirarlo de forma gradual para minimizar el riesgo de aparición de convulsiones.

Alteraciones hematológicas

En ensayos clínicos controlados realizados con levetiracetam XR no se detectaron alteraciones significativas de los parámetros hematológicos. Debido a la relativa poca cantidad de pacientes tratados con levetiracetam XR en estos ensayos clínicos controlados, los datos obtenidos no pueden


SILVIA DELLA SOLA
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN TÉCNICA
Mt. N° 9062 - Libro 6 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.148



1318

considerarse concluyentes, por lo que se recomienda tener en cuenta la información procedente de los estudios realizados con levetiracetam de liberación inmediata. En ensayos clínicos controlados realizados con la formulación inmediata de levetiracetam, se detectó una disminución leve pero significativa del recuento de glóbulos rojos, de la hemoglobina y del hematocrito. También se detectó una disminución del recuento de glóbulos blancos, particularmente del recuento de neutrófilos. No se reportó ninguna discontinuación de tratamiento debido a la disminución del recuento de neutrófilos.

Trastornos hepáticos

En un ensayo controlado realizado con levetiracetam XR no se detectaron cambios significativos en las pruebas de función hepática, ni se reportaron casos de discontinuación asociados a alteraciones de la función hepática.

Pruebas de laboratorio

Si bien en los ensayos realizados con levetiracetam XR no se ha evaluado de manera sistemática la alteración de los distintos parámetros de laboratorio, deberían tenerse en cuenta los datos provenientes de ensayos realizados con levetiracetam de liberación inmediata, en donde se han detectado alteraciones de algunos parámetros hematológicos.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Es esperable que el potencial de interacciones medicamentosas de levetiracetam XR sea similar al de levetiracetam de liberación inmediata.

Los estudios *in vitro* han mostrado que el 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) ni la actividad de la epóxido hidroxilasa. Además, el levetiracetam no afecta la glucuronidación *in vitro* del ácido valproico. En cultivos de hepatocitos humanos, el levetiracetam tuvo poco o ningún efecto sobre el CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. El 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 el levetiracetam interactúe con otras sustancias o viceversa.

Fármacos antiepilépticos

Los datos provenientes de estudios clínicos realizados en adultos, indican que el 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 del levetiracetam.

Anticonceptivos orales

Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no tuvieron influencia sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); ni se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona).

Digoxina

Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no tuvieron influencia sobre la farmacocinética de la digoxina, y la coadministración con digoxina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

Warfarina

Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam de liberación inmediata administradas 2 veces al día no tuvieron influencia sobre la farmacocinética de la warfarina; y no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

LABORATORIOS BETA S.A.


ELISA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9989 - Libro B - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.

ROGELIO MONTMASSON
APROBADO N° 19.148



1318

Probenecid

Se ha comprobado que el probenecid (500 mg, 4 veces al día), agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe la depuración renal del metabolito primario pero no la del levetiracetam. De todos modos, los niveles de este metabolito se mantienen bajos. Es de esperar que otros fármacos que se excretan por secreción tubular activa puedan reducir también la depuración renal del metabolito. No se ha estudiado el efecto del levetiracetam sobre el probenecid y no se conoce el efecto del levetiracetam sobre otros fármacos secretados activamente, por ej.: AINES, sulfonamidas y metotrexato.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Embarazo: categoría C

No existen datos suficientes sobre la utilización del levetiracetam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El levetiracetam no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea estrictamente necesario.

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar a las concentraciones del levetiracetam. Se ha observado la disminución de las concentraciones plasmáticas del 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. La suspensión de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

Lactancia

El levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda la lactancia natural. Sin embargo, si durante el período 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.

Pacientes con deterioro renal

La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir el ajuste de la dosis (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION, *Pacientes con Insuficiencia renal*).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de levetiracetam XR no ha sido evaluada en niños y adolescentes menores de 16 años.

Pacientes ancianos

La seguridad y eficacia de levetiracetam XR en sujetos ancianos no ha sido sistemáticamente estudiada, aunque es esperable que sea similar a la de levetiracetam en formulación de liberación inmediata. Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada con función renal comprometida (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION, *Pacientes con Insuficiencia renal*).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debido a las posibles diferencias de sensibilidad individual algunos pacientes pueden experimentar somnolencia u otros síntomas relacionados con el sistema nervioso central, especialmente al inicio


LABORATORIOS BETA S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
Mt. N° 9682 - L. 888 8 - Falso 38

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.148



del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Por lo tanto, se recomienda precaución a los pacientes cuando realicen tareas que requieran habilidad específica, por ej.: conducir vehículos o utilizar maquinarias. Se aconseja a los pacientes no conducir o utilizar maquinarias hasta que se compruebe que su capacidad para realizar estas actividades no se encuentra afectada.

Potencial de abuso y dependencia

El potencial de abuso y dependencia de levetiracetam XR no ha sido evaluado en estudios en humanos.

EVENTOS ADVERSOS

En ensayos clínicos controlados realizados en pacientes con crisis de comienzo parcial tratados con levetiracetam XR como tratamiento coadyuvante de otros fármacos antiepilépticos, los eventos adversos más comúnmente reportados en comparación con placebo fueron irritabilidad y somnolencia.

En la siguiente tabla se describen los eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron en al menos el 5 % de los pacientes tratados con levetiracetam XR que participaron en los ensayos clínicos controlados y que fueron numéricamente más frecuentes que en los pacientes que recibieron placebo. En el estudio cuyos datos se presentan a continuación, tanto levetiracetam XR como placebo fueron agregados como tratamiento coadyuvante al tratamiento antiepiléptico. La mayoría de las reacciones adversas reportadas fueron de intensidad leve a moderada.

Aparato o sistema Evento adverso	Levetiracetam XR (n=77) %	Placebo (n=79) %
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	5	3
Cuadros infecciosos		
Resfrios	8	4
Nasofaringitis	7	5
Trastornos del SNC		
Somnolencia	8	3
Mareos	5	3
Trastornos psiquiátricos		
Irritabilidad	7	0

Eventos adversos que llevaron a la suspensión del tratamiento

En un ensayo controlado realizado con levetiracetam XR, el 5,2 % de los pacientes tratados con el antiepiléptico y el 2,5 % de los pacientes que recibieron placebo discontinuaron el tratamiento debido a un efecto adverso. Los eventos adversos que más se asociaron con la discontinuación del tratamiento y que fueron más frecuentes en el grupo tratado con levetiracetam XR en comparación con placebo fueron: astenia, ulceraciones bucales, rash y falla respiratoria.

Eventos adversos según sexo, raza o edad

No se han llevado a cabo estudios específicos que permitan diferenciar un patrón particular de eventos adversos asociados al tratamiento con levetiracetam XR en función del sexo, raza o edad de los pacientes.

Eventos adversos en pacientes que recibieron levetiracetam de liberación inmediata en ensayos controlados

LABORATORIOS BETA S.A.

MARÍA DEL PILAR GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 9462 - Libro 8 - Folia 53

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 18.148

Es esperable que el perfil de eventos adversos detectado en los ensayos clínicos controlados realizados con levetiracetam de liberación inmediata sea similar al de levetiracetam XR. Las diferencias que pueden presentarse pueden atribuirse al relativamente pequeño número de pacientes estudiados con levetiracetam XR en los ensayos clínicos controlados en comparación con los pacientes que fueron tratados con levetiracetam de liberación inmediata. A continuación se presentan los eventos adversos emergentes durante el tratamiento coadyuvante con levetiracetam de liberación inmediata en ensayos clínicos controlados realizados en pacientes con crisis de comienzo parcial, que ocurrieron al menos en el 1 % de los pacientes tratados con el antiépiléptico y cuya frecuencia fue mayor en comparación con el grupo que recibió placebo.

Aparato o sistema Evento adverso	Levetiracetam de liberación Inmediata (n=769) %	Placebo (n=439) %
Cuerpo en general		
Astenia	16	9
Cefalea	14	13
Infecciones	13	8
Dolor	7	6
Aparato digestivo		
Anorexia	3	2
Sistema nervioso central		
Somnolencia	15	8
Mareos	9	4
Depresión	4	2
Nerviosismo	4	2
Ataxia	3	1
Vértigo	3	1
Amnesia	2	1
Ansiedad	2	1
Hostilidad	2	1
Parestesias	2	1
Labilidad emocional	2	0
Aparato respiratorio		
Faringitis	6	4
Rinitis	4	3
Aumento de la tos	2	1
Sinusitis	2	1
Sentidos especiales		
Diplopia	2	1

Además, los siguientes eventos adversos fueron reportados en otros ensayos clínicos controlados realizados con levetiracetam de liberación inmediata: trastornos de la atención, eczema, hiperquinesia, deterioro de la memoria, mialgia, trastornos de la personalidad, prurito y visión borrosa.

LABORATORIOS BETA S.A.


MARIANA DELIA GIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 9989 - Libro B - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APL. CRAGO N° 18.148



Experiencia postaprobación y de comercialización

Luego de la comercialización del levetiracetam de liberación inmediata, se han reportado una serie de eventos adversos que se enumerarán a continuación. Debido a que en la mayoría de los casos constituyen reportes espontáneos de una cantidad no definida de sujetos expuestos al fármaco, no es posible estimar de manera confiable la frecuencia y relación causal con el levetiracetam. Los eventos adversos reportados durante la fase de comercialización de levetiracetam de liberación inmediata, detallados por orden alfabético, son los siguientes: alteración de la función hepática, eritema multiforme, falla hepática, hepatitis, leucopenia, necrólisis epidérmica tóxica, neutropenia, pancytopenia, pancreatitis, pérdida de peso, síndrome de Stevens-Johnson y trombocitopenia.

SOBREDOSIFICACION

Es esperable que los signos y síntomas de intoxicación con levetiracetam XR sean similares a los detectados en casos de sobredosis con levetiracetam de liberación inmediata, en los que se ha observado somnolencia, agitación, agresión, disminución del nivel de conciencia, depresión respiratoria y coma.

En la sobredosis aguda puede vaciarse el contenido del estómago por lavado gástrico o por inducción de la emesis. No hay un antídoto específico para el levetiracetam. El tratamiento de la sobredosificación será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficacia de la eliminación por diálisis es del 60 % para el levetiracetam y del 74 % para el metabolito primario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un centro de Toxicología:

- * Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"
Tel.: (011) 4962 - 6666/2247.
- * Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"
Tel.: (011) 4300 - 2115/ 4362-6063.
- * Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"
Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.
- * Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"
Tel.: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

Envases con 15, 20, 30, 40, 60, 90 y 120 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIOS BETA S.A.

Av. San Juan 2266 – (C1232AAR) – CABA.
Directora Técnica: Liliana D. Gil – Farmacéutica.
Elaborado en Ruta 5 N° 3753 – Parque Industrial – La Rioja.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Fecha de la última revisión: **LABORATORIOS BETA S.A.**

LILIANA D. GIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 1909 - Libro B - Folio 33

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MONTMABSON
Mat. N° 1915 - Libro B - Folio 145





1318

PROYECTO DE ROTULO

**LEPTAM 500
LEVETIRACETAM
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos.

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Levetiracetam	500 mg
Povidona, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, Opadry YS1-7003 y óxido de hierro amarillo	c.s.

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Lote:

Vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIOS BETA S.A.

Av. San Juan 2266 – (C1232AAR) – CABA.

Directora Técnica: Liliana D. Gil – Farmacéutica.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 – Parque Industrial – La Rioja.

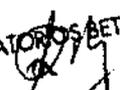
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

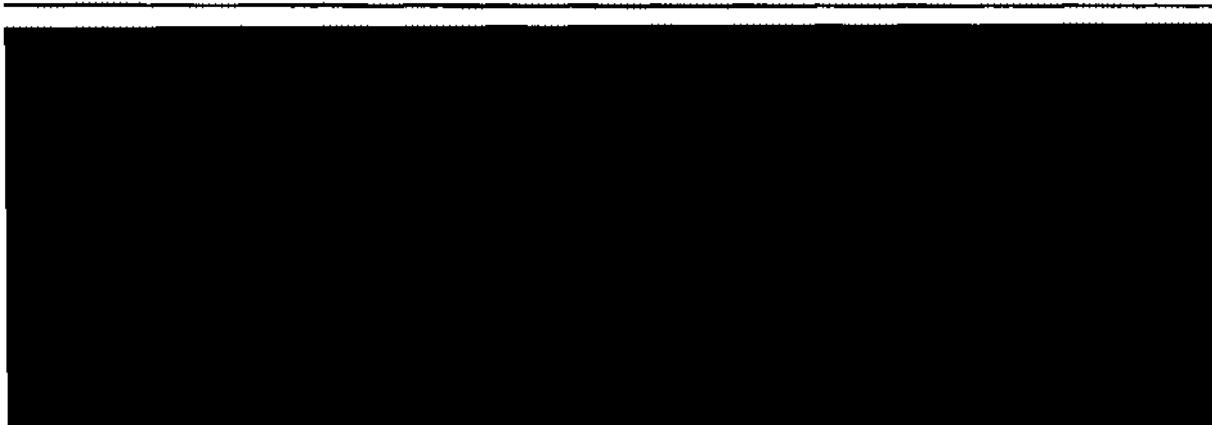
Certificado N°:

Nota: el mismo proyecto de rótulo para envases con 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 8069 - L. 1995 - Feb 88

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MEDINA SOSA
APODERADO N° 19.149





1318

PROYECTO DE ROTULO

**LEPTAM 1.000
LEVETIRACETAM
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos.

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Levetiracetam	1.000 mg
Povidona, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y Opadry YS1-7003	c.s.

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Lote:

Vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIOS BETA S.A.

Av. San Juan 2266 - (C1232AAR) - CABA.

Directora Técnica: Liliana D. Gil - Farmacéutica.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

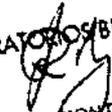
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Nota: el mismo proyecto de rótulo para envases con 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA D. GIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 8987 - Libro B - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.

RODOLFO MOLINASSI
APODERADO N° 18.148



131

PROYECTO DE ROTULO

LEPTAM XR LEVETIRACETAM Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Levetiracetam 500 mg

Povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa
microcristalina, sílice coloidal,

estearato de magnesio y Opadry YS1-7003 c.s.

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Lote:

Vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIOS BETA S.A.

Av. San Juan 2266 - (C1232AAR) - CABA.

Directora Técnica: Liliana D. Gil - Farmacéutica.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Nota: el mismo proyecto de rótulo para envases con 20, 30, 40, 60, 90 y 120 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 8089 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APROBADO N° 19.145

1318

724

PROYECTO DE PROSPECTO

**LEPTAM
LEVETIRACETAM
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULAS

LEPTAM 500

Cada comprimido recubierto contiene:

Levetiracetam	500 mg
Povidona	19,5 mg
Croscarmelosa sódica	19,5 mg
Celulosa microcristalina	106,12 mg
Estearato de magnesio	4,88 mg
Opadry YS1-7003	19,5 mg
Oxido de hierro amarillo	0,28 mg

LEPTAM 1.000

Cada comprimido recubierto contiene:

Levetiracetam	1.000 mg
Povidona	39 mg
Croscarmelosa sódica	39 mg
Celulosa microcristalina	212,25 mg
Estearato de magnesio	9,75 mg
Opadry YS1-7003	39 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antiepiléptico.

INDICACIONES

El levetiracetam está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en pacientes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

El levetiracetam está indicado como terapia coadyuvante:

- en el tratamiento de las crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en adultos y en niños 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.

LABORATORIOS BETA S.A.

[Signature]
CRISTINA DELIA BIL
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TECNICA
 Mat. N° 8069 - L. 8ra B - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

[Signature]
RODOLFO MONTMAYSSON
 APODERADO N° 19.148



CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción farmacológica

El mecanismo de acción del levetiracetam no está del todo dilucidado, pero parece ser diferente a los mecanismos de acción conocidos de otros antiepilépticos. Los estudios *in vivo* e *in vitro* sugieren que el levetiracetam no altera la neurotransmisión normal ni las características básicas de la célula.

Estudios *in vitro* muestran que el levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de Ca^{2+} mediante la inhibición parcial de las corrientes de Ca^{2+} tipo N y disminuyendo la liberación de Ca^{2+} de su depósito 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 el 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 la exocitosis de neurotransmisores. El 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 el levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

El 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 ambos tipos de epilepsia, parcial y generalizada (descarga epileptiforme/respuesta fotoparoxismal), ha confirmado el amplio espectro del perfil farmacológico del levetiracetam.

Farmacocinética

El levetiracetam es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intra e interindividual. No hay modificación de su depuración luego 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, es posible 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 del levetiracetam.

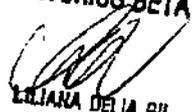
En adultos y niños se ha mostrado una correlación significativa entre las concentraciones en saliva y en plasma (tasa de concentraciones saliva/plasma va de 1 a 1,7 para la formulación de comprimidos).

Adultos y adolescentes

Absorción: el levetiracetam se absorbe rápidamente después de su administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta es cercana al 100 %. El pico de nivel plasmático ($C_{máx}$) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los 2 días con el esquema de administración de 2 tomas diarias. Los valores normales del pico plasmático ($C_{máx}$) después de una dosis simple de 1.000 mg y de una dosis repetida de 1.000 mg, 2 veces al día, son de 31 y 43 μ g/ml, respectivamente. El grado de absorción es dosis-independiente y no está alterado por los alimentos.

Distribución: no se dispone de datos de distribución tisular en humanos. Ni el levetiracetam, ni su metabolito primario se unen de forma significativa a las proteínas plasmáticas (< 10 %). El

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9969 - Libro B - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APDDERADO N° 19.148

volumen de distribución del levetiracetam es aproximadamente de 0,5 a 0,7 l/kg, valor cercano al volumen total del agua corporal. A36

Metabolismo: el 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 mediada por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue mensurable en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

Se identificaron también 2 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 el levetiracetam o para su metabolito primario. Los estudios *in vitro* han mostrado que el 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) ni la actividad de la epóxido hidroxilasa. Además, el levetiracetam no afecta la glucuronidación *in vitro* del ácido valproico. En cultivos de hepatocitos humanos, el levetiracetam tuvo poco o ningún efecto sobre el CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. El 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 el levetiracetam interaccione 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. La depuración corporal total media 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 del levetiracetam y de su metabolito primario durante las primeras 48 horas alcanzó, respectivamente, el 66 y el 24 % de la dosis. 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 subsiguiente reabsorción tubular y que el metabolito primario se excreta también por secreción tubular activa en adición a la filtración glomerular. La eliminación del levetiracetam se correlaciona con el clearance de creatinina.

Pacientes de edad avanzada

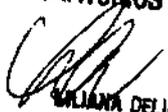
En la vejez, la vida media se incrementa alrededor de un 40 % (10 a 11 horas). Esto está relacionado con la disminución de la función renal en esta población.

Insuficiencia renal

La depuración corporal aparente está correlacionada con el clearance de creatinina, tanto para el levetiracetam como para su metabolito primario. Así, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento del fármaco en base al clearance de creatinina. En sujetos adultos con patología renal terminal anúrica la vida media fue aproximadamente de 25 y 3,1 horas durante los períodos interdiálisis e intradiálisis, respectivamente. La fracción del levetiracetam eliminada durante una sesión de diálisis normal de 4 horas fue de un 51 %.

Insuficiencia hepática

LABORATORIOS BETA S.A.


 JULIANA DELIA GIL
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA
 Mat. Nº 8969 - Libro 8 - Foile 88

LABORATORIOS BETA S.A.


 RODOLFO MONTMASSON
 APODEADO N° 19.145



En sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada no hubo modificación relevante de la depuración del levetiracetam. En la mayoría de los sujetos con insuficiencia hepática grave la depuración del 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 del levetiracetam fue de 6 horas. La depuración 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), el 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. La depuración corporal aparente fue de 1,1 ml/min/kg.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

La dosis inicial recomendada es de 250 mg, 2 veces al día, la cual debe aumentarse hasta la dosis terapéutica inicial de 500 mg, 2 veces al día tras 2 semanas de tratamiento. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica con 250 mg, 2 veces al día cada 2 semanas. La dosis máxima es de 1.500 mg, 2 veces al día.

Terapia concomitante en adultos (≥ 18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso superior a 50 kg

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg, 2 veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg, 2 veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg, 2 veces al día, cada 2 a 4 semanas.

Dosificación 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 (ver **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION, Insuficiencia renal**).

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

La siguiente tabla indica como debe ajustarse la dosificación en pacientes adultos. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del clearance de creatinina (CLcr), en ml/min, del paciente. El CLcr en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) 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:

LABORATORIOS BETA S.A.

[Firma]
 LILIANA DELIA GIL
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TECNICA
 Mat. N° 8969 - Libro 8 - Folia 38

LABORATORIOS BETA S.A.

[Firma]
 RODOLFO MONTMASSON
 APODERADO N° 19.146

1318



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

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

Grupo	Clearance de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1500 mg, 2 veces al día
Leve	50-79	500 a 1000 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 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 clearance 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 niños y adolescentes jóvenes 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 mujeres; ks= 0,7 en adolescentes varones.

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 el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el clearance de creatinina es < 60 ml/min/1,73 m².

Población pediátrica

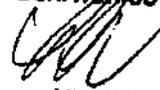
El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con el peso y la dosis.

- **Monoterapia:** no se ha establecido la seguridad y eficacia del levetiracetam como monoterapia en niños y adolescentes menores de 16 años.

- **Niños con un peso de 50 kg o superior:** la dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

Modo de administración

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9889 - L. Bro 8 - Folio 88

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 19.146

1318



Los comprimidos se administran por vía oral, con una cantidad suficiente de líquido y pueden administrarse con o sin alimentos. La posología diaria se divide en dosis iguales repartidas en 2 tomas diarias.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los componentes de la fórmula.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Supresión del tratamiento

De acuerdo con la práctica clínica habitual, si fuera necesario discontinuar el tratamiento con levetiracetam, se recomienda retirarlo de forma gradual (por ej.: en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones de 500 mg, 2 veces al día cada 2 a 4 semanas).

Insuficiencia renal

La administración del 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.

Suicidio

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

Población pediátrica

La formulación en comprimidos no está adaptada para su administración en 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. La seguridad y eficacia del levetiracetam no han sido evaluadas en profundidad en niños con epilepsia menores de 1 año. Sólo 35 niños menores de 1 año con crisis de inicio parcial estuvieron expuestos en los ensayos clínicos, de los cuales sólo 13 eran menores de 6 meses.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Fármacos antiepilépticos

Los datos provenientes de estudios clínicos realizados en adultos, indican que el 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 del 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.

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 9989 - Libro B - Folio 27

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO N° 12.148



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 20 % de la depuración del levetiracetam en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario realizar ajuste de dosis.

Probenecid

Se ha comprobado que el probenecid (500 mg, 4 veces al día), agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe la depuración renal del metabolito primario pero no la del levetiracetam. De todos modos, los niveles de este metabolito se mantienen bajos. Es de esperar que otros fármacos que se excretan por secreción tubular activa puedan reducir también la depuración renal del metabolito. No se ha estudiado el efecto del levetiracetam sobre el probenecid y no se conoce el efecto del levetiracetam sobre otros fármacos secretados activamente, por ej.: AINES, sulfonamidas y metotrexato.

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas

Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no tuvieron influencia sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); ni se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no tuvieron influencia sobre la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; y no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética del levetiracetam.

Antiácidos

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

Alimentos y alcohol

El grado de absorción del levetiracetam no se alteró por la ingesta concomitante de alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente. No se dispone de datos sobre la interacción del levetiracetam con alcohol.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización del levetiracetam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El levetiracetam no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea estrictamente necesario.

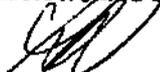
Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar a las concentraciones del levetiracetam. Se ha observado la disminución de las concentraciones plasmáticas del levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante 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. La suspensión de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

Lactancia

El levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda la lactancia natural. Sin embargo, si durante el período de lactancia es necesario el tratamiento con

LABORATORIOS BETA S.A.


LILIANA DELIA GIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Buz. Nº 9989 - Lito 8 - Fól. 38

LABORATORIOS BETA S.A.


RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 11.143



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

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

REACCIONES ADVERSAS

A continuación se presenta una lista de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes y niños mayores de 1 mes) y en la experiencia de postcomercialización, ordenada por Sistema/Órgano/Clase y por frecuencia. En los ensayos clínicos la 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 $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Los datos sobre la experiencia postcomercialización son insuficientes para apoyar una estimación de su incidencia en la población a tratar.

Infecciones

Frecuentes: infección, nasofaringitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: trombocitopenia. *Frecuencia no conocida:* leucopenia, neutropenia, pancitopenia (con supresión de la médula ósea en algunos casos).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: anorexia, aumento de peso. *Frecuencia no conocida:* pérdida de peso.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: agitación, depresión, labilidad emocional/cambios del estado de ánimo, hostilidad/agresividad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad, trastornos de personalidad, pensamiento anormal. *Frecuencia no conocida:* comportamiento anormal, cólera, ansiedad, confusión, alucinaciones, alteraciones psicóticas, suicidio, tentativa de suicidio e ideación suicida.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia. *Frecuentes:* amnesia, ataxia, convulsión, mareo, cefalea, hiperquinesia, temblor, trastornos del equilibrio, alteración de la atención, deterioro de la memoria.

Frecuencia no conocida: parestesias.

Trastornos oculares

Frecuentes: diplopía, visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: vértigo.

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. N° 8969 - Libro 8 - Folio 31

LABORATORIOS BETA S.A.

LABORATORIOS BETA S.A.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos***Frecuentes:* incremento de tos.**Trastornos gastrointestinales***Frecuentes:* dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos. *Frecuencia no conocida:* pancreatitis.**Trastornos hepatobiliares***Frecuencia no conocida:* falla hepática, hepatitis, alteraciones de las pruebas de función hepática.**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo***Frecuentes:* rash, eczema, prurito. *Frecuencia no conocida:* necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y alopecia.**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo***Frecuentes:* mialgia.**Trastornos generales***Muy frecuentes:* astenia/fatiga.**Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas**

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

En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam.

SOBREDOSIFICACION

Se ha observado somnolencia, agitación, agresión, disminución del nivel de conciencia, depresión respiratoria y coma en casos de sobredosis con levetiracetam.

En la sobredosis aguda puede vaciarse el contenido del estómago por lavado gástrico o por inducción de la emesis. No hay un antídoto específico para el levetiracetam. El tratamiento de la sobredosificación será sintomático y puede incluir hemodiálisis. La eficacia de la eliminación por diálisis es del 60 % para el levetiracetam y del 74 % para el metabolito primario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un centro de Toxicología:

* Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"

Tel.: (011) 4962 - 6666/2247.

* Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"

Tel.: (011) 4300 - 2115/ 4362-6063.

* Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"

Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

* Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"

Tel.: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES**LEPTAM 500:** envases con 15, 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos.**LEPTAM 1.000:** envases con 15, 20, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos.**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 30 °C.

LABORATORIOS BETA S.A.

LIDIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 8069 - Libro 8 - Folio 31

LABORATORIOS BETA S.A.

ROBERTO MONTMASSON
Mat. N° 8069 - Libro 8 - Folio 148

1318



MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIOS BETA S.A.

Av. San Juan 2266 – (C1232AAR) – CABA.

Directora Técnica: Lilitiana D. Gil – Farmacéutica.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 – Parque Industrial – La Rioja.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Fecha de la última revisión:

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 8868 - Libro 8 - Folio 25

LABORATORIOS BETA S.A.

LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. N° 8868 - Libro 8 - Folio 25



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-019249-11-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **1318**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIOS BETA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: LEPTAM.

Nombre/s genérico/s: LEVETIRACETAM.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Ruta 5 Nº 3753, Parque Industrial La Rioja, Provincia de la Rioja.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LEPTAM.

Clasificación ATC: N03AX14.



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

Indicación/es autorizada/s: El levetiracetam está indicado como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis epilépticas de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en pacientes mayores de 16 años.

Concentración/es: 500 mg de LEVETIRACETAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LEVETIRACETAM 500 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.88 mg, POVIDONA 19.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 106.12 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.28 mg, OPADRY YS I-7003 19.5 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 19.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 20, 30, 40 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 20, 30, 40 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

↩



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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LEPTAM.

Clasificación ATC: N03AX14.

Indicación/es autorizada/s: El levetiracetam está indicado como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis epilépticas de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en pacientes mayores de 16 años.

Concentración/es: 1000 mg de LEVETIRACETAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LEVETIRACETAM 1000 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 9.75 mg, POVIDONA 39 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 212.25 mg, OPADRY YS I-7003 39 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 39 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 20, 30, 40 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 20, 30, 40 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A



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

TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE LIBERACION EXTENDIDA.

Nombre Comercial: LEPTAM XR.

Clasificación ATC: N03AX14.

Indicación/es autorizada/s: El levetiracetam está indicado como terapia coadyuvante en el tratamiento de las crisis epilépticas de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en pacientes mayores de 16 años.

Concentración/es: 500 mg de LEVETIRACETAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LEVETIRACETAM 500 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6 mg, POVIDONA 16 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 200 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 76 mg, SILICE COLOIDAL 2 mg, OPADRY YS I-7003 24 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 20, 30, 40, 60, 90 Y 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 20, 30, 40, 60, 90

7



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

Y 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS BETA S.A. el Certificado N° **57026**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **28 FEB 2013** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1318

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

