



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-93146228-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-93146228-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CELNOVA ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LEVENOVA / LEVETIRACETAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / LEVETIRACETAM 500 mg y 1000 mg; aprobada por Certificado N° 58.897.

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

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma CELNOVA ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LEVENOVA / LEVETIRACETAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO / LEVETIRACETAM 500 mg y 1000 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2021-102338116-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-102337655-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-102337291-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-102336564-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-102338919-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-102338604-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-102339641-APN-DERM#ANMAT e IF-2021-102339358-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.897, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2019-93146228-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.11.17 16:50:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.11.17 16:50:56 -03:00

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO
(ESTUCHE)**

**LEVENOVA
LEVETIRACETAM 1000 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta

Industria Española

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|---|----------|
| Levetiracetam | 1000 mg |
| Celulosa microcristalina | 254,0 mg |
| Talco | 2,0 mg |
| Povidona | 72,0 mg |
| Croscaramelosa sódica | 33,0 mg |
| Silice Coloidal | 4,0 mg |
| Estearato de magnesio | 0,2 mg |
| Dióxido de titanio (CI=77891, E-171) | 8,0 mg |
| Hidroxipropil metilcelulosa (hipromelosa) | 8,0 mg |
| Macrogol 6000 | 0,8 mg |
| Talco | 6,0 mg |

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

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

Presentación: Estuche conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 58.897

CELNOVA ARGENTINA S.A. - Talcahuano 461/63 - Villa Martelli - Buenos Aires – Argentina.

Dirección Técnica: María Laura Ciciliani - Farmacéutica

ELABORADO EN: Laboratorios Normon, S.A. - Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos (Madrid) - España

Lote:

Vencimiento:

Última revisión: Agosto 2018



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-93146228 ROT SEC 1000mg 30comp

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.25 15:31:23 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.25 15:31:24 -03:00

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO
(ESTUCHE)**

**LEVENOVA
LEVETIRACETAM 1000 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta

Industria Española

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|---|----------|
| Levetiracetam | 1000 mg |
| Celulosa microcristalina | 254,0 mg |
| Talco | 2,0 mg |
| Povidona | 72,0 mg |
| Croscarmelosa sódica | 33,0 mg |
| Silice Coloidal | 4,0 mg |
| Estearato de magnesio | 0,2 mg |
| Dióxido de titanio (CI=77891, E-171) | 8,0 mg |
| Hidroxipropil metilcelulosa (hipromelosa) | 8,0 mg |
| Macrogol 6000 | 0,8 mg |
| Talco | 6,0 mg |

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

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

Presentación: Estuche conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.897

CELNOVA ARGENTINA S.A. - Talcahuano 461/63 - Villa Martelli - Buenos Aires – Argentina.

Dirección Técnica: María Laura Ciciliani - Farmacéutica

ELABORADO EN: Laboratorios Normon, S.A. - Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos (Madrid) - España

Lote:

Vencimiento:

Última revisión: Agosto 2018



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-93146228 ROT SEC 1000mg 60comp

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.25 15:30:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.25 15:30:40 -03:00

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO
(ESTUCHE)**

**LEVENOVA
LEVETIRACETAM 500 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta

Industria Española

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|--|-----------|
| Levetiracetam | 500 mg |
| Celulosa microcristalina | 127,00 mg |
| Talco | 1,0 mg |
| Povidona | 36,0 mg |
| Croscarmelosa sódica | 16,50 mg |
| Silice Coloidal | 2,0 mg |
| Estearato de magnesio | 0,10 mg |
| Dióxido de titanio (CI=77891, E-171) | 4,0 mg |
| Hidroxipropil metilcelulosa (hipromelosa) | 4,00 mg |
| Macrogol 6000 | 0,40 mg |
| Talco | 3,0 mg |
| Óxido de hierro amarillo (E-172, CI=77492) | 0,10 mg |

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

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

Presentación: Estuche conteniendo 60 comprimidos recubiertos

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 58.897

CELNOVA ARGENTINA S.A. - Talcahuano 461/63 - Villa Martelli - Buenos Aires – Argentina.

Dirección Técnica: María Laura Ciciliani – Farmacéutica

ELABORADO EN: Laboratorios Normon, S.A. - Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos (Madrid) - España

Lote:

Vencimiento:



Última revisión: Agosto 2018

CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-93146228 ROT SEC 500mg 60comp

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.25 15:30:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.25 15:30:06 -03:00

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO
(ESTUCHE)**

**LEVENOVA
LEVETIRACETAM 500 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta Bajo Receta

Industria Española

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|--|-----------|
| Levetiracetam | 500 mg |
| Celulosa microcristalina | 127,00 mg |
| Talco | 1,0 mg |
| Povidona | 36,0 mg |
| Croscarmelosa sódica | 16,50 mg |
| Silice Coloidal | 2,0 mg |
| Estearato de magnesio | 0,10 mg |
| Dióxido de titanio (CI=77891, E-171) | 4,0 mg |
| Hidroxipropil metilcelulosa (hipromelosa) | 4,00 mg |
| Macrogol 6000 | 0,40 mg |
| Talco | 3,0 mg |
| Óxido de hierro amarillo (E-172, CI=77492) | 0,10 mg |

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

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

Presentación: Estuche conteniendo 500 comprimidos recubiertos (para Uso Exclusivo Hospitalario).

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.897

CELNOVA ARGENTINA S.A. - Talcahuano 461/63 - Villa Martelli - Buenos Aires – Argentina.

Dirección Técnica: María Laura Ciciliani – Farmacéutica

ELABORADO EN: Laboratorios Normon, S.A. - Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos (Madrid) - España



Lote:

Última revisión: Agosto 2018

CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-93146228 ROT SEC 500mg 500comp

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.25 15:29:01 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.25 15:29:02 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

LEVENOVA LEVETIRACETAM 1000 mg Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Española

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de LEVENOVA 1000 contiene:

| | |
|---|----------|
| Levetiracetam | 1000 mg |
| Celulosa microcristalina | 254,0 mg |
| Talco | 2,0 mg |
| Povidona | 72,0 mg |
| Croscaramelosa sódica | 33,0 mg |
| Silice Coloidal | 4,0 mg |
| Estearato de magnesio | 0,2 mg |
| Dióxido de titanio (CI=77891, E-171) | 8,0 mg |
| Hidroxipropil metilcelulosa (hipromelosa) | 8,0 mg |
| Macrogol 6000 | 0,8 mg |
| Talco | 6,0 mg |

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico.

Código ATC: N03AX14

INDICACIONES

LEVENOVA 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.

LEVENOVA está indicado como terapia concomitante

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar, pero parece ser diferente de los mecanismos de acción de los antiepilépticos actuales. Los estudios *in vivo* e *in vitro* sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula. Estudios *in vitro* muestran que levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de Ca²⁺ mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca²⁺ tipo N, y reduciendo la liberación de Ca²⁺ de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y β-carbolinas. Por otra parte, estudios *in vitro* muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral de roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

Efectos farmacodinámicos

Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y de generalizada primaria sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo.

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

Eficacia clínica y seguridad

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

En adultos, la eficacia de levetiracetam ha sido demostrada en 3 ensayos doble ciego, controlados con placebo a dosis de 1.000 mg, 2.000 mg ó 3.000 mg/día, administrados en dos dosis separadas, con una duración de tratamiento de hasta 18 semanas. En un análisis agrupado, el porcentaje de pacientes que alcanzó una reducción de al menos el 50%, desde el inicio, en la frecuencia de crisis de inicio parcial por semana, a dosis estable (12/14 semanas), fue del 27,7%, 31,6% y 41,3% para los pacientes en tratamiento con 1.000, 2.000 ó 3.000 mg de levetiracetam respectivamente y del 12,6% para los pacientes tratados con placebo.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos (de 4 a 16 años), la eficacia de levetiracetam se demostró en un ensayo doble ciego, controlado con placebo, en el que se incluyeron 198 pacientes y con una duración de tratamiento de 14 semanas. En este ensayo, 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 tratados con placebo tuvieron una reducción de al menos el 50% desde el inicio, en la frecuencia de crisis de inicio parcial por semana. Con un tratamiento continuado a largo plazo, el 11,4% de los pacientes estuvieron libres de crisis durante al menos 6 meses y el 7,2% estuvieron libres de crisis durante al menos 1 año.

La eficacia de levetiracetam en pacientes pediátricos (de 1 mes a menos de 4 años de edad) se estableció en un ensayo doble ciego, controlado con placebo que incluyó 116 pacientes y tuvo una duración del

tratamiento de 5 días. En este ensayo a los pacientes se les prescribieron dosis diarias de solución oral de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ó 50 mg/kg según el programa de ajuste de dosis por edad. En este ensayo se utilizaron dosis de 20 mg/kg/día a 40 mg/kg/día para lactantes de 1 mes a menos de 6 meses de edad y dosis de 25 mg/kg/día a 50 mg/kg/día para lactantes de 6 meses a niños menores de 4 años de edad. La dosis diaria total se administró en dos veces al día.

La medida principal de la efectividad fue la tasa de respondedores (porcentaje de pacientes con una reducción de = 50% en promedio de la frecuencia de las crisis de inicio parcial diarias desde el inicio) evaluada por medio de un lector central ciego utilizando un video-electroencefalograma (EEG) durante 48 horas. El análisis de la eficacia consistió en 109 pacientes que tuvieron al menos 24 horas de video EEG tanto al inicio como en periodos de evaluación. El 43,6% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 19,6% de los pacientes con placebo se consideraron como respondedores. Los resultados coincidieron a través de los grupos de edad. Con 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 con epilepsia de nuevo diagnóstico.

La eficacia de levetiracetam en monoterapia se demostró en un ensayo doble-ciego, de grupos paralelos, de no inferioridad frente a carbamazepina de liberación controlada en 576 pacientes a partir de los 16 años con epilepsia de nuevo o reciente diagnóstico. Los pacientes tenían que presentar crisis parciales no provocadas o únicamente crisis tónico-clónicas generalizadas. Los pacientes fueron aleatorizados a carbamazepina de liberación controlada de 400 - 1.200 mg/día o a levetiracetam de 1.000 - 3.000 mg/día, y la duración del tratamiento fue de hasta 121 semanas en función de la respuesta.

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

En un estudio que refleja la práctica clínica, se pudo retirar la medicación antiepiléptica concomitante en un número limitado de pacientes que habían respondido a la terapia concomitante con levetiracetam (36 de 69 pacientes adultos).

Terapia concomitante en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y en adolescentes mayores de 12 años, con Epilepsia Mioclónica Juvenil.

La eficacia de levetiracetam se demostró en un ensayo doble-ciego, controlado con placebo de 16 semanas de duración, en pacientes a partir de los 12 años que sufrían 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 3.000 mg/día repartida en dos dosis. El 58,3% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 23,3% de los pacientes tratados con placebo, tuvieron una reducción de al menos el 50% de días con crisis mioclónicas por semana. Con un tratamiento continuado a largo plazo, el 28,6% de los pacientes estuvieron libres de crisis mioclónicas durante al menos 6 meses y el 21,0% estuvieron libres de crisis mioclónicas durante al menos 1 año.

Terapia concomitante en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años, con Epilepsia Generalizada Idiopática.

La eficacia de levetiracetam se demostró en un ensayo doble-ciego de 24 semanas, controlado con placebo en el que se incluyeron adultos, adolescentes y un número limitado de niños con Epilepsia Generalizada

Idiopática con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en diferentes síndromes (epilepsia mioclónica juvenil, ausencia juvenil, ausencia infantil 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 niños, administrados en dos dosis separadas.

El 72,2% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 45,2% de los pacientes tratados con placebo tuvieron una reducción de al menos el 50% en la frecuencia de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias por semana. Con un tratamiento continuado a largo plazo, el 47,4% de los pacientes estuvieron libres de crisis tónico-clónicas durante a menos 6 meses y el 31,5% estuvieron libres de crisis tónico-clónicas durante al menos 1 año.

Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

Adultos y adolescentes

Absorción

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

El pico de nivel plasmático (C_{max}) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días con la pauta de administración de dos veces al día. Los valores normales del pico plasmático (C_{max}) después de una dosis simple de 1.000 mg y de una dosis repetida de 1.000 mg dos veces al día son del 31 y 43 µg/ml respectivamente.

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

Distribución

No se dispone de datos de distribución tisular en humanos.

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

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

Metabolismo o Biotransformación

Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24 % de la dosis) es

la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario, ucb L057, no está soportada por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue medible en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

Se identificaron también dos metabolitos minoritarios. Uno estaba formado por la hidroxilación del anillo de la pirrolidona (1,6 % de la dosis) y el otro por la apertura del anillo de la pirrolidona (0,9 % de la dosis). Otros compuestos no identificados representaban solamente el 0,6 % de la dosis.

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

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

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

Eliminación

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

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

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

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

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 (ver Posología y forma de administración).

Insuficiencia renal

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

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

durante una sesión de diálisis normal de 4 horas fue de un 51 %.

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

Niños (de 4 a 12 años)

Después de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media de levetiracetam fue de 6,0 horas. El aclaramiento corporal aparente ajustado al peso fue alrededor de un 30 % más alto que en los adultos epilépticos.

Tras la administración de dosis orales repetidas (de 20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (de 4 a 12 años), levetiracetam se absorbió rápidamente. El pico de concentración plasmática se observó entre 0,5 y 1,0 horas después de la administración. Se observaron incrementos lineales y proporcionales a la dosis para los picos de concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva. La vida media de eliminación fue aproximadamente de 5 horas. El aclaramiento corporal aparente fue de 1,1 ml/min/kg.

Lactantes y niños (de 1 mes a 4 años)

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

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

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los efectos adversos no observados en los estudios clínicos, pero vistos en la rata y en menor grado en el ratón a niveles de exposición similares a los niveles de exposición humanos y con posible repercusión en el uso clínico, fueron modificaciones hepáticas que indican una respuesta adaptativa con incremento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltración de grasa e incremento de las enzimas hepáticas en plasma.

No se observó ningún efecto adverso sobre el rendimiento reproductivo o la fertilidad en ratas macho o hembra a dosis de hasta 1.800 mg/kg/día (6 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a los mg/m² o a la exposición) en los padres y en la generación F1.

Se realizaron dos estudios de desarrollo embrionario fetal (EFD) en ratas a 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. A 3600 mg/kg/día, sólo en uno de los dos estudios EFD hubo una ligera disminución en el peso fetal asociada con un aumento mínimo de variaciones en el esqueleto/anomalías menores. No hubo efecto sobre la embriomortalidad y no aumentó la incidencia de malformaciones. El NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) fue 3600 mg/kg/día para ratas hembra preñadas (12 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (MRHD) en base a los mg/m²) y 1200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embrionario 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 un descenso del peso fetal asociado con un aumento en la incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares/esqueléticas. El NOAEL fue <200 mg/kg/día para las madres y 200 mg/kg/día para los fetos (igual a la MRHD en base a los mg/m²).

Se realizó un estudio de desarrollo peri- y post-natal en ratas con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1800 mg/kg /día. El NOAEL fue = 1800 mg/kg/día para las hembras F0 y para la supervivencia, crecimiento y desarrollo de las crías F1 hasta el destete (6 veces la MRHD en base a los mg/m²). Estudios en ratas y perros neonatos y jóvenes demostraron que no había efectos adversos en ninguno de los parámetros estándar de desarrollo o maduración a dosis hasta 1800 mg/kg/día (6-17 veces la MRHD en base a los mg/m²).

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

No es probable que el uso de LEVENOVA de acuerdo a la información del producto conlleve a un impacto medioambiental inaceptable.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

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

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

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento.

Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

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 Insuficiencia renal).

Insuficiencia renal

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

⁽¹⁾ Levetiracetam solución oral se debe utilizar para administrar dosis por debajo de 250 mg y para pacientes que no puedan tragar los comprimidos.
⁽²⁾ Se recomienda una dosis de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
⁽³⁾ Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
⁽⁴⁾ Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg).
⁽⁵⁾ Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es < 60 ml/min/1,73 m².

Población pediátrica

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

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

Monoterapia

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

Terapia concomitante en lactantes de 6 a 23 meses, niños (de 2 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg

Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años.

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

En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis hasta los 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deberían exceder de aumentos/reducciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se debe utilizar la menor dosis eficaz.

La dosificación en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

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

| Peso | Dosis inicial: 10 mg/kg dos veces al día | Dosis máxima: 30 mg/kg dos veces al día |
|----------------------------------|---|--|
| 6 kg ⁽¹⁾ | 60 mg (0,6 ml) dos veces al día | 180 mg (1,8 ml) dos veces al día |
| 10 kg ⁽¹⁾ | 100 mg (1 ml) dos veces al día | 300 mg (3 ml) dos veces al día |
| 15 kg ⁽¹⁾ | 150 mg (1,5 ml) dos veces al día | 450 mg (4,5 ml) dos veces al día |
| 20 kg ⁽¹⁾ | 200 mg (2 ml) dos veces al día | 600 mg (6 ml) dos veces al día |
| 25 kg | 250 mg dos veces al día | 750 mg dos veces al día |
| A partir de 50 kg ⁽²⁾ | 500 mg dos veces al día | 1500 mg dos veces al día |

⁽¹⁾ Niños con un peso de 25 kg o inferior deberían preferiblemente iniciar el tratamiento con Levetiracetam 100 mg/ml solución oral.

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

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

La solución oral es la formulación que debe usarse en lactantes.

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al levetiracetam, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Supresión del tratamiento

De acuerdo con la práctica clínica habitual, si se ha de suprimir la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual (p. ej., en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: reducciones

de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en lactantes mayores de 6 meses, niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de dosis no deberían exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas; en lactantes menores de 6 meses: las reducciones de dosis no deberían exceder de los 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Insuficiencia renal

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

Lesión renal aguda

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

Recuentos de células sanguíneas

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

Suicidio

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

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

Comportamientos anómalos y agresivos

Levetiracetam puede causar síntomas psicóticos y anomalías en el comportamiento, como irritabilidad y agresividad. Los pacientes tratados con levetiracetam deben ser controlados por si desarrollan síntomas psiquiátricos que indiquen cambios de ánimo y/o personalidad. Si se observan estos comportamientos, se debe considerar la adaptación del tratamiento o la interrupción gradual. Si se considera la interrupción, consulte el apartado Posología y forma de administración.

Población pediátrica

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

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

La seguridad y eficacia de levetiracetam no han sido evaluadas en profundidad en lactantes con epilepsia

menores de 1 año. Sólo 35 lactantes menores de 1 año con crisis de inicio parcial estuvieron expuestos en los ensayos clínicos, de los cuales sólo 13 eran < 6 meses.

INTERACCIONES

Medicamentos antiepilépticos

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

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam. Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato. Sin embargo los datos sugieren un incremento del aclaramiento de levetiracetam del 20 % en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Probenecid

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

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas

Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; 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 sobre la absorción del levetiracetam.

Laxantes

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

Alimentos y alcohol

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos post-comercialización de varios registros de embarazo prospectivos han documentado hallazgos en alrededor de 1000 mujeres expuestas a levetiracetam en monoterapia durante el primer trimestre del embarazo. En general, estos datos no sugieren un aumento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas graves, aunque no se puede excluir completamente el riesgo teratogénico.

El tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos está asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia y por tanto se debe considerar la monoterapia. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea clínicamente necesario.

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar a las concentraciones de levetiracetam. Se ha observado la disminución de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta el 60 % de la concentración inicial antes del embarazo).

Debe asegurarse un control clínico adecuado de la mujer embarazada tratada con levetiracetam. La retirada de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

Lactancia

Levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda la lactancia natural. Sin embargo, si durante el periodo de lactancia es necesario el tratamiento con levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniendo en cuenta la importancia de la lactancia natural.

Fertilidad

En los estudios en animales no se detectó impacto sobre la fertilidad (ver Datos preclínicos sobre seguridad). 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 tanto, se recomienda precaución a los pacientes cuando realicen tareas que requieran habilidad específica, p. ej. conducir vehículos o utilizar maquinaria. Se aconseja a los pacientes no conducir o utilizar maquinaria hasta que se compruebe que su capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes, niños y lactantes mayores de 1 mes) y en la experiencia post-comercialización de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. La frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes (=1/10); frecuentes (= 1/100 a <1/10); poco frecuentes (= 1/1.000 a < 1/100); raras (= 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000)

| Clasificación de órganos del sistema MedRA | Frecuencia | | | |
|---|----------------------|--|--|--|
| | Muy frecuentes | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras |
| Infecciones e infestaciones | Nasofaringitis | | | Infección |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | Trombocitopenia, leucopenia | Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | Anorexia | Pérdida de peso, aumento de peso | Hiponatremia |
| Trastornos psiquiátricos | | Depresión, hostilidad /agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo/ irritabilidad | Intento de suicidio, ideación suicida, alteraciones psicóticas, comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, estado confusional ataque de pánico, inestabilidad emocional/ cambios de humor, agitación | Suicidio completado, trastornos de personalidad, pensamiento anormal |
| Trastornos del sistema nervioso | Somnolencia, cefalea | Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor | Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ ataxia, | Coreatetosis, discinesia, hipercinesia |

| | | | | |
|--|--|---|--|---|
| | | | parestesia, alteración de la atención | |
| Trastornos oculares | | | Diplopía, visión borrosa | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | Vértigo | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Tos | | |
| Trastornos gastrointestinales | | Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas | | Pancreatitis |
| Trastornos hepatobiliares | | | Pruebas anormales de la función hepática | Fallo hepático, hepatitis |
| Trastornos renales y urinarios | | | | Lesión renal aguda |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Rash | Alopecia, eczema, prurito | Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | Debilidad muscular, mialgia | Rabdomiólisis y aumento de creatinfosfoquinas a sanguínea* |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Astenia/fatiga | | |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | | | Lesión | |

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

Tras la administración de levetiracetam se han notificado raramente casos de encefalopatía. Estas reacciones adversas generalmente ocurrieron al principio del tratamiento (de varios días a varios meses) y fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

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

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

En alguno de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

Población pediátrica

En pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos de extensión abierta y controlados con placebo. Sesenta (60) de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En pacientes de 4-16 años de edad, un total de 645 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo y de extensión abierta. 233 de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En ambos rangos de edad pediátricos, estos datos se complementan con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

El perfil de seguridad de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4%), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global. En lactantes y niños de 1 mes a menos de 4 años de edad, irritabilidad (muy frecuente, 11,7%) y coordinación anormal (frecuente, 3,3%) fueron notificados más frecuentemente que en otros grupos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Un estudio de seguridad pediátrica doble ciego controlado con placebo con diseño de no-inferioridad ha evaluado 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 era diferente (no era inferior) a placebo con respecto al cambio en la puntuación en la escala Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite desde el inicio en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento, medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado (cuestionario CBCL de Achenbach), indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con levetiracetam. Sin embargo los sujetos que tomaron levetiracetam en el ensayo de seguimiento a largo plazo abierto no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en 76 su función emocional y comportamiento; en concreto, las medidas del comportamiento agresivo no empeoraron con respecto al inicio.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”

Por cualquier información o comunicación, contactarse al Tel. +54 011 4709-9020 o vía e-mail a farmacovigilancia@celnova.com

SOBREDOSIS

Síntomas

Se ha observado somnolencia, agitación, agresión, nivel de consciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

Tratamiento de la sobredosificación

En la sobredosis aguda puede vaciarse el contenido del estómago por lavado gástrico o por inducción de la émesis. No hay un antídoto específico para 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 los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original. No utilizar después de la fecha de vencimiento. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.

PRESENTACIÓN

LEVENOVA 1000 comprimidos recubiertos se acondiciona en blisters de PVC/ Aluminio y se presenta en envases de 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°58.897

CELNOVA ARGENTINA S.A.- Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires – Argentina.

Dirección Técnica: María Laura Ciciliani - Farmacéutica

ELABORADO EN: Laboratorios Normon, S.A. - Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos (Madrid) - España

Última revisión: Agosto 2019





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-93146228 PROSP 1000mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.25 15:32:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.25 15:32:36 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

LEVENOVA

LEVETIRACETAM 500 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Española

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de LEVENOVA 500 contiene:

| | |
|--|-----------|
| Levetiracetam | 500 mg |
| Celulosa microcristalina | 127,00 mg |
| Talco | 1,0 mg |
| Povidona | 36,0 mg |
| Croscarmelosa sódica | 16,50 mg |
| Silice Coloidal | 2,0 mg |
| Estearato de magnesio | 0,10 mg |
| Dióxido de titanio (CI=77891, E-171) | 4,0 mg |
| Hidroxipropil metilcelulosa (hipromelosa) | 4,00 mg |
| Macrogol 6000 | 0,40 mg |
| Talco | 3,0 mg |
| Óxido de hierro amarillo (E-172, CI=77492) | 0,10 mg |

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico.

Código ATC: N03AX14

INDICACIONES

LEVENOVA 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.

LEVENOVA está indicado como terapia concomitante

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

El principio activo, levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de a-etil-2-oxo-1-

pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar, pero parece ser diferente de los mecanismos de acción de los antiepilépticos actuales. Los estudios *in vivo e in vitro* sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula.

Estudios *in vitro* muestran que levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de Ca²⁺ mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca²⁺ tipo N, y reduciendo la liberación de Ca²⁺ de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y β-carbolinas. Por otra parte, estudios *in vitro* muestran que levetiracetam se une a un punto específico en el tejido cerebral de roedor. Este punto de unión específico es la proteína 2A de las vesículas sinápticas, el cual parece estar involucrado en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores. Levetiracetam y sus análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece contribuir en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico.

Efectos farmacodinámicos

Levetiracetam induce una protección de la crisis en un amplio rango de modelos animales de epilepsia parcial y de generalizada primaria sin efecto pro-convulsivo. El metabolito primario es inactivo.

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

Eficacia clínica y seguridad

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

En adultos, la eficacia de levetiracetam ha sido demostrada en 3 ensayos doble ciego, controlados con placebo a dosis de 1.000 mg, 2.000 mg ó 3.000 mg/día, administrados en dos dosis separadas, con una duración de tratamiento de hasta 18 semanas. En un análisis agrupado, el porcentaje de pacientes que alcanzó una reducción de al menos el 50%, desde el inicio, en la frecuencia de crisis de inicio parcial por semana, a dosis estable (12/14 semanas), fue del 27,7%, 31,6% y 41,3% para los pacientes en tratamiento con 1.000, 2.000 ó 3.000 mg de levetiracetam respectivamente y del 12,6% para los pacientes tratados con placebo.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos (de 4 a 16 años), la eficacia de levetiracetam se demostró en un ensayo doble ciego, controlado con placebo, en el que se incluyeron 198 pacientes y con una duración de tratamiento de 14 semanas. En este ensayo, 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 tratados con placebo tuvieron una reducción de al menos el 50% desde el inicio, en la frecuencia de crisis de inicio parcial por semana. Con un tratamiento continuado a largo plazo, el 11,4% de los pacientes estuvieron libres de crisis durante al menos 6 meses y el 7,2% estuvieron libres de crisis durante al menos 1 año.

La eficacia de levetiracetam en pacientes pediátricos (de 1 mes a menos de 4 años de edad) se estableció en un ensayo doble ciego, controlado con placebo que incluyó 116 pacientes y tuvo una duración del tratamiento de 5 días. En este ensayo a los pacientes se les prescribieron dosis diarias de solución oral de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ó 50 mg/kg según el programa de ajuste de dosis por edad. En este ensayo se utilizaron dosis de 20 mg/kg/día a 40 mg/kg/día para lactantes de 1 mes a menos de 6 meses de edad y dosis de 25 mg/kg/día a 50 mg/kg/día para lactantes de 6 meses a niños menores de 4 años de edad. La dosis diaria total se administró en dos veces al día.

La medida principal de la efectividad fue la tasa de respondedores (porcentaje de pacientes con una reducción de = 50% en promedio de la frecuencia de las crisis de inicio parcial diarias desde el inicio) evaluada por medio de un lector central ciego utilizando un video-electroencefalograma (EEG) durante 48 horas. El análisis de la eficacia consistió en 109 pacientes que tuvieron al menos 24 horas de video EEG tanto al inicio como en periodos de evaluación. El 43,6% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 19,6% de los pacientes con placebo se consideraron como respondedores. Los resultados coincidieron a través de los grupos de edad. Con 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 con epilepsia de nuevo diagnóstico.

La eficacia de levetiracetam en monoterapia se demostró en un ensayo doble-cego, de grupos paralelos, de no inferioridad frente a carbamazepina de liberación controlada en 576 pacientes a partir de los 16 años con epilepsia de nuevo o reciente diagnóstico. Los pacientes tenían que presentar crisis parciales no provocadas o únicamente crisis tónico-clónicas generalizadas. Los pacientes fueron aleatorizados a carbamazepina de liberación controlada de 400 - 1.200 mg/día o a levetiracetam de 1.000 - 3.000 mg/día, y la duración del tratamiento fue de hasta 121 semanas en función de la respuesta.

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

En un estudio que refleja la práctica clínica, se pudo retirar la medicación antiepiléptica concomitante en un número limitado de pacientes que habían respondido a la terapia concomitante con levetiracetam (36 de 69 pacientes adultos).

Terapia concomitante en el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y en adolescentes mayores de 12 años, con Epilepsia Mioclónica Juvenil.

La eficacia de levetiracetam se demostró en un ensayo doble-cego, controlado con placebo de 16 semanas de duración, en pacientes a partir de los 12 años que sufrían 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 3.000 mg/día repartida en dos dosis. El 58,3% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 23,3% de los pacientes tratados con placebo, tuvieron una reducción de al menos el 50% de días con crisis mioclónicas por semana. Con un tratamiento continuado a largo plazo, el 28,6% de los pacientes estuvieron libres de crisis mioclónicas durante al menos 6 meses y el 21,0% estuvieron libres de crisis mioclónicas durante al menos 1 año.

Terapia concomitante en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años, con Epilepsia Generalizada Idiopática.

La eficacia de levetiracetam se demostró en un ensayo doble-ciego de 24 semanas, controlado con placebo en el que se incluyeron adultos, adolescentes y un número limitado de niños con Epilepsia Generalizada Idiopática con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en diferentes síndromes (epilepsia mioclónica juvenil, ausencia juvenil, ausencia infantil 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 niños, administrados en dos dosis separadas.

El 72,2% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 45,2% de los pacientes tratados con placebo tuvieron una reducción de al menos el 50% en la frecuencia de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias por semana. Con un tratamiento continuado a largo plazo, el 47,4% de los pacientes estuvieron libres de crisis tónico-clónicas durante a menos 6 meses y el 31,5% estuvieron libres de crisis tónico-clónicas durante al menos 1 año.

Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

Adultos y adolescentes

Absorción

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

El pico de nivel plasmático (C_{max}) se alcanza a las 1,3 horas de su administración. Los niveles plasmáticos estables se obtienen a los dos días con la pauta de administración de dos veces al día. Los valores normales del pico plasmático (C_{max}) después de una dosis simple de 1.000 mg y de una dosis repetida de 1.000 mg dos veces al día son del 31 y 43 µg/ml respectivamente.

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

Distribución

No se dispone de datos de distribución tisular en humanos.

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

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

Metabolismo o Biotransformación

Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal (24 % de la dosis) es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. La formación del metabolito primario, ucb L057, no está soportada por las isoformas del citocromo P450 hepático. La hidrólisis del grupo acetamida fue medible en un gran número de tejidos, incluyendo las células sanguíneas. El metabolito ucb L057 es farmacológicamente inactivo.

Se identificaron también dos metabolitos minoritarios. Uno estaba formado por la hidroxilación del anillo de la pirrolidona (1,6 % de la dosis) y el otro por la apertura del anillo de la pirrolidona (0,9 % de la dosis). Otros compuestos no identificados representaban solamente el 0,6 % de la dosis.

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

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

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

Eliminación

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

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

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

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

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 (ver Posología y forma de administración).

Insuficiencia renal

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

En sujetos adultos con patología renal terminal anúrica la vida media fue aproximadamente de 25 y de 3,1 horas durante los períodos interdiálisis e intradiálisis respectivamente. La fracción de levetiracetam eliminada durante una sesión de diálisis normal de 4 horas fue de un 51 %.

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

Niños (de 4 a 12 años)

Después de la administración de una dosis oral única (20 mg/kg) a niños epilépticos (de 6 a 12 años), la vida media de levetiracetam fue de 6,0 horas. El aclaramiento corporal aparente ajustado al peso fue alrededor de un 30 % más alto que en los adultos epilépticos.

Tras la administración de dosis orales repetidas (de 20 a 60 mg/kg/día) a niños epilépticos (de 4 a 12 años), levetiracetam se absorbió rápidamente. El pico de concentración plasmática se observó entre 0,5 y 1,0 horas después de la administración. Se observaron incrementos lineales y proporcionales a la dosis para los picos de concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva. La vida media de eliminación fue aproximadamente de 5 horas. El aclaramiento corporal aparente fue de 1,1 ml/min/kg.

Lactantes y niños (de 1 mes a 4 años)

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

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

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Los efectos adversos no observados en los estudios clínicos, pero vistos en la rata y en menor grado en el ratón a niveles de exposición similares a los niveles de exposición humanos y con posible repercusión en el uso clínico,

fueron modificaciones hepáticas que indican una respuesta adaptativa con incremento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltración de grasa e incremento de las enzimas hepáticas en plasma.

No se observó ningún efecto adverso sobre el rendimiento reproductivo o la fertilidad en ratas macho o hembra a dosis de hasta 1.800 mg/kg/día (6 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos en base a los mg/m² o a la exposición) en los padres y en la generación F1.

Se realizaron dos estudios de desarrollo embriofetal (EFD) en ratas a 400, 1200 y 3600 mg/kg/día. A 3600 mg/kg/día, sólo en uno de los dos estudios EFD hubo una ligera disminución en el peso fetal asociada con un aumento mínimo de variaciones en el esqueleto/anomalías menores. No hubo efecto sobre la embriomortalidad y no aumentó la incidencia de malformaciones. El NOAEL (nivel sin efecto adverso observable) fue 3600 mg/kg/día para ratas hembra preñadas (12 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos (MRHD) en base a los mg/m²) y 1200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embriofetal 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 un descenso del peso fetal asociado con un aumento en la incidencia de fetos con anomalías cardiovasculares/esqueléticas. El NOAEL fue <200 mg/kg/día para las madres y 200 mg/kg/día para los fetos (igual a la MRHD en base a los mg/m²).

Se realizó un estudio de desarrollo peri- y post-natal en ratas con dosis de levetiracetam de 70, 350 y 1800 mg/kg /día. El NOAEL fue = 1800 mg/kg/día para las hembras F0 y para la supervivencia, crecimiento y desarrollo de las crías F1 hasta el destete (6 veces la MRHD en base a los mg/m²).

Estudios en ratas y perros neonatos y jóvenes demostraron que no había efectos adversos en ninguno de los parámetros estándar de desarrollo o maduración a dosis hasta 1800 mg/kg/día (6-17 veces la MRHD en base a los mg/m²).

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

No es probable que el uso de LEVENOVA de acuerdo a la información del producto conlleve a un impacto medioambiental inaceptable.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

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

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

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento.

Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1.500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

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 ¿Insuficiencia renal?).

Insuficiencia renal

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

⁽¹⁾ Levetiracetam solución oral se debe utilizar para administrar dosis por debajo de 250 mg y para pacientes que no puedan tragar los comprimidos.
⁽²⁾ Se recomienda una dosis de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
⁽³⁾ Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
⁽⁴⁾ Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg).
⁽⁵⁾ Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es < 60 ml/min/1,73 m².

Población pediátrica

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

La formulación en comprimidos no está adaptada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años. Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en esta población.

Además, las concentraciones de comprimidos disponibles no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesen menos de 25 kg, para pacientes que no puedan tragar los comprimidos o para la administración de dosis por debajo de 250 mg. En todos estos casos se debe utilizar levetiracetam solución oral.

Monoterapia

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

Terapia concomitante en lactantes de 6 a 23 meses, niños (de 2 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg

Levetiracetam solución oral es la formulación más adecuada para su administración en lactantes y niños menores de 6 años.

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

En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis hasta los 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deberían exceder de aumentos/reducciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se debe utilizar la menor dosis eficaz.

La dosificación en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos.

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

| Peso | Dosis inicial: 10 mg/kg dos veces al día | Dosis máxima: 30 mg/kg dos veces al día |
|----------------------------------|---|--|
| 6 kg ⁽¹⁾ | 60 mg (0,6 ml) dos veces al día | 180 mg (1,8 ml) dos veces al día |
| 10 kg ⁽¹⁾ | 100 mg (1 ml) dos veces al día | 300 mg (3 ml) dos veces al día |
| 15 kg ⁽¹⁾ | 150 mg (1,5 ml) dos veces al día | 450 mg (4,5 ml) dos veces al día |
| 20 kg ⁽¹⁾ | 200 mg (2 ml) dos veces al día | 600 mg (6 ml) dos veces al día |
| 25 kg | 250 mg dos veces al día | 750 mg dos veces al día |
| A partir de 50 kg ⁽²⁾ | 500 mg dos veces al día | 1500 mg dos veces al día |

⁽¹⁾ Niños con un peso de 25 kg o inferior deberían preferiblemente iniciar el tratamiento con Levetiracetam 100 mg/ml solución oral.

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

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

La solución oral es la formulación que debe usarse en lactantes.

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al levetiracetam, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Supresión del tratamiento

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

Insuficiencia renal

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

Lesión renal aguda

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

Recuentos de células sanguíneas

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

Suicidio

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

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

Comportamientos anómalos y agresivos

Levetiracetam puede causar síntomas psicóticos y anomalías en el comportamiento, como irritabilidad y agresividad. Los pacientes tratados con levetiracetam deben ser controlados por si desarrollan síntomas psiquiátricos que indiquen cambios de ánimo y/o personalidad. Si se observan estos comportamientos, se debe considerar la adaptación del tratamiento o la interrupción gradual. Si se considera la interrupción, consulte el apartado Posología y forma de administración.

Población pediátrica

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

años.

Los datos disponibles en niños no sugieren ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad. No obstante, siguen sin conocerse los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños.

La seguridad y eficacia de levetiracetam no han sido evaluadas en profundidad en lactantes con epilepsia menores de 1 año. Sólo 35 lactantes menores de 1 año con crisis de inicio parcial estuvieron expuestos en los ensayos clínicos, de los cuales sólo 13 eran < 6 meses.

Comportamiento anómalo y agresivos

Levetiracetam puede causar síntomas psicóticos y anomalías en el comportamiento, como irritabilidad y agresividad. Los pacientes tratados con levetiracetam deben ser controlados por si desarrollan síntomas psiquiátricos que indiquen cambios de ánimo y/o personalidad.

INTERACCIONES

Medicamentos antiepilépticos

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

Como en adultos, no hay una evidencia clara de interacciones farmacológicas clínicamente significativas en pacientes pediátricos que hayan tomado hasta 60 mg/kg/día de levetiracetam. Una evaluación retrospectiva de las interacciones farmacocinéticas en niños y adolescentes con epilepsia (de 4 a 17 años) confirmó que la terapia coadyuvante con levetiracetam administrado por vía oral, no tuvo influencia en las concentraciones séricas en estado de equilibrio de carbamazepina y valproato. Sin embargo los datos sugieren un incremento del aclaramiento de levetiracetam del 20 % en niños que toman medicamentos antiepilépticos que sean inductores enzimáticos. No es necesario ajuste de dosis.

Probenecid

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

Anticonceptivos orales y otras interacciones farmacocinéticas

Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endocrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de la digoxina y de la warfarina; 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 sobre la absorción del levetiracetam.

Laxantes

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

Alimentos y alcohol

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos post-comercialización de varios registros de embarazo prospectivos han documentado hallazgos en alrededor de 1000 mujeres expuestas a levetiracetam en monoterapia durante el primer trimestre del embarazo. En general, estos datos no sugieren un aumento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas graves, aunque no se puede excluir completamente el riesgo teratogénico.

El tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos está asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia y por tanto se debe considerar la monoterapia. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Levetiracetam no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos, a menos que sea clínicamente necesario.

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar a las concentraciones de levetiracetam. Se ha observado la disminución de las concentraciones plasmáticas de levetiracetam durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta el 60 % de la concentración inicial antes del embarazo).

Debe asegurarse un control clínico adecuado de la mujer embarazada tratada con levetiracetam. La retirada de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

Lactancia

Levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda la lactancia natural. Sin embargo, si durante el periodo de lactancia es necesario el tratamiento con levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniendo en cuenta la importancia de la lactancia natural.

Fertilidad

En los estudios en animales no se detectó impacto sobre la fertilidad (ver Datos preclínicos sobre seguridad). 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 tanto, se recomienda precaución a los pacientes cuando realicen tareas que requieran habilidad específica, p. ej. conducir vehículos o utilizar maquinaria. Se aconseja a los pacientes no conducir o utilizar maquinaria hasta que se compruebe que su capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes, niños y lactantes mayores de 1 mes) y en la experiencia post-comercialización de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. La frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes (=1/10); frecuentes (= 1/100 a <1/10); poco frecuentes (= 1/1.000 a < 1/100); raras (= 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000)

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

| | | | | |
|---|----------------------|---|---|---|
| | | | humor, agitación | |
| Trastornos del sistema nervioso | Somnolencia, cefalea | Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor | Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ ataxia, parestesia, alteración de la atención | Coreatetosis, discinesia, hipercinesia |
| Trastornos oculares | | | Diplopía, visión borrosa | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | Vértigo | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | Tos | | |
| Trastornos gastrointestinales | | Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas | | Pancreatitis |
| Trastornos hepatobiliares | | | Pruebas anormales de la función hepática | Fallo hepático, hepatitis |
| Trastornos renales y urinarios | | | | Lesión renal aguda |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Rash | Alopecia, eczema, prurito | Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | Debilidad muscular, mialgia | Rabdomiólisis y aumento de creatinfosfoquinas a sanguínea* |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | Astenia/fatiga | | |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de | | | Lesión | |

| | | | | |
|-----------------------------|--|--|--|--|
| procedimientos terapéuticos | | | | |
|-----------------------------|--|--|--|--|

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

Tras la administración de levetiracetam se han notificado raramente casos de encefalopatía. Estas reacciones adversas generalmente ocurrieron al principio del tratamiento (de varios días a varios meses) y fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

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

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

En alguno de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

Población pediátrica

En pacientes de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos de extensión abierta y controlados con placebo. Sesenta (60) de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En pacientes de 4-16 años de edad, un total de 645 pacientes han sido tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo y de extensión abierta. 233 de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en los ensayos controlados con placebo. En ambos rangos de edad pediátricos, estos datos se complementan con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

El perfil de seguridad de levetiracetam es, en general, similar en todos los grupos de edad y en todas las indicaciones aprobadas en epilepsia. Los resultados de seguridad en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos coincidieron con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, las cuales fueron más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuente, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4%), cambios de humor (frecuente, 2,1%), inestabilidad emocional (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2%), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) fueron notificados más frecuentemente que en otros rangos de edad o que en el perfil de seguridad global. En lactantes y niños de 1 mes a menos de 4 años de edad, irritabilidad (muy frecuente, 11,7%) y coordinación anormal (frecuente, 3,3%) fueron notificados más frecuentemente que en otros grupos de edad o que en el perfil de seguridad global.

Un estudio de seguridad pediátrica doble ciego controlado con placebo con diseño de no-inferioridad ha evaluado 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 era diferente (no era inferior) a placebo con respecto al cambio en la puntuación en la escala ¿Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite¿ desde el inicio en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento, medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado (cuestionario CBCL de Achenbach), indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con levetiracetam. Sin embargo los sujetos que tomaron levetiracetam en el ensayo de seguimiento a largo plazo abierto no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en 76 su función emocional y comportamiento; en concreto, las medidas del comportamiento agresivo no empeoraron con respecto al inicio.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a

los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la

Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”

Por cualquier información o comunicación, contactarse al Tel. +54 011 4709-9020 o vía e-mail a

farmacovigilancia@celnova.com

SOBREDOSIS

Síntomas

Se ha observado somnolencia, agitación, agresión, nivel de consciencia disminuido, depresión respiratoria y coma con sobredosis de levetiracetam.

Tratamiento de la sobredosificación

En la sobredosis aguda puede vaciarse el contenido del estómago por lavado gástrico o por inducción de la émesis. No hay un antídoto específico para 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 los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original. No utilizar después de la fecha de vencimiento.

La fecha de caducidad es el último día de ese mes.

PRESENTACIÓN

LEVENOVA 500 comprimidos recubiertos se acondiciona en blisters de PVC/ Aluminio y se presenta en envases de 60 y 500 (Uso hospitalario) comprimidos recubiertos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE

REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°58.897

CELNOVA ARGENTINA S.A.- Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires – Argentina.

Dirección Técnica: María Laura Ciciliani - Farmacéutica

ELABORADO EN: Laboratorios Normon, S.A. - Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos (Madrid) - España

Última revisión: Agosto 2019



CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-93146228 PROSP 500mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.25 15:32:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.25 15:32:07 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LEVENOVA LEVETIRACETAM 1000 mg Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Española

Leer todo este prospecto cuidadosamente antes de recibir el medicamento, porque contiene información importante para Usted.

- Conserve este prospecto. Es probable que necesite leerlo otra vez.
- Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico.
- Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico. Esto incluye efectos secundarios que no figuran en este prospecto.
- Esta medicación ha sido prescrita para Ud., no la recomiende a otros ya que puede dañarlos, incluso si los síntomas son similares a los suyos.

Qué es lo que contiene este prospecto:

1. Qué es LEVENOVA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar LEVENOVA
3. Cómo tomar LEVENOVA
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo almacenar LEVENOVA
6. Contenido del envase y otra información

1. Que es LEVENOVA y para qué se usa

LEVENOVA es un medicamento antiepiléptico (un medicamento para el tratamiento de crisis en epilepsia).

Levetiracetam se utiliza:

- en solitario (sin necesidad de otro medicamento antiepiléptico) en adultos y adolescentes de 16 años de edad o mayores con epilepsia diagnosticada recientemente para tratar las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria.
- conjuntamente con otros medicamentos antiepilépticos para tratar:
 - las crisis de inicio parcial con o sin generalización en adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de 1 mes de edad
 - las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes a partir de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil.
 - las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con epilepsia idiopática generalizada.

2. Qué necesita saber antes de tomar LEVENOVA

No tome Levetiracetam

- Si es alérgico a levetiracetam o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico antes de empezar a tomar levetiracetam:

- Si usted padece problemas de riñón, siga las instrucciones de su médico quien decidirá si debe ajustarle la dosis a tomar.
- Si observa cualquier disminución en el crecimiento de su hijo o un desarrollo de la pubertad inesperado, contacte con su médico.
- Si usted nota un aumento en la severidad de las crisis (p. ej. incremento del número), contacte con su médico.
- Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos tales como levetiracetam han tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Si tiene cualquier síntoma de depresión y/o pensamientos suicidas, contacte con su médico.

Toma de LEVENOVA con otros medicamentos

Comuníquese a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Toma de LEVENOVA con alimentos, bebida y alcohol

Puede tomar levetiracetam con o sin las comidas. Como medida de seguridad no tome levetiracetam con alcohol.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Levetiracetam no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. Se desconoce el riesgo para el bebé durante el embarazo. En estudios con animales levetiracetam ha mostrado efectos no deseados en la reproducción a dosis mayores de las que usted puede necesitar para controlar sus crisis.

No se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

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

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

- Pensamientos anormales, sensación de irritabilidad o reacciona de forma más agresiva de lo normal o si usted o su familia y amigos notan cambios en el estado de ánimo o comportamiento.

3. Cómo tomar LEVENOVA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

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

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

Monoterapia

- **Dosis en adultos y adolescentes (desde 16 años de edad):**

Dosis general: entre 1.000 mg y 3.000 mg al día.

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

Por ejemplo: para una dosis diaria de 2.000 mg, usted debe tomar 1 comprimido de 1000 mg por la mañana y 1 comprimido de 1000 mg por la noche.

Terapia concomitante

- **Dosis en adultos y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior:**

Dosis general: entre 1.000 mg y 3.000 mg al día.

Por ejemplo: para una dosis diaria de 2.000 mg, usted debe tomar 1 comprimido de 1000 mg por la mañana y 1 comprimido de 1000 mg por la noche.

- **Dosis en lactantes (de 6 a 23 meses), niños (de 2 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a los 50 kg:**

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

Levetiracetam 100 mg/ml solución oral es una presentación más apropiada para lactantes y niños menores de 6 años.

Dosis general: entre 20 mg por kg de peso corporal y 60 mg por kg de peso corporal cada día.

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

Levetiracetam 100 mg/ml solución oral es una presentación más apropiada para lactantes menores de 6 meses.

Forma de administración

Trague los comprimidos de LEVENOVA con una cantidad suficiente de líquido (p. ej. un vaso de agua).

Duración del tratamiento

- Levetiracetam se utiliza como un tratamiento crónico. Debe continuar con el tratamiento con levetiracetam durante el tiempo indicado por su médico.
- No deje su tratamiento sin la recomendación de su médico ya que pueden aumentar sus crisis. Si su médico decide parar su tratamiento con levetiracetam, él/ella le dará las instrucciones para la retirada gradual de LEVENOVA.

Si toma más LEVENOVA del que debe

- Los posibles efectos adversos de una sobredosis de levetiracetam son somnolencia, agitación, agresividad, disminución de la alerta, inhibición de la respiración y coma.
- Contacte con su médico si ha tomado más comprimidos de los que debiera.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Si olvidó tomar LEVENOVA

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

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con LEVENOVA

Al igual que sucede con otros medicamentos antiepilépticos, la finalización del tratamiento con Levetiracetam Normon debe efectuarse de forma gradual para evitar un incremento de las crisis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos secundarios

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

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

- debilidad, mareo o dificultad para respirar, ya que éstos pueden ser signos de una reacción alérgica (anafiláctica) grave
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (edema de Quincke)
- síntomas de gripe y erupción en la cara seguido de una erupción prolongada con temperatura elevada, niveles de enzimas hepáticos elevados en test sanguíneos y un aumento en un tipo de células blancas sanguíneas (eosinofilia) y nódulos linfáticos agrandados (Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS))
- síntomas como bajo volumen de orina, cansancio, náuseas, vómitos, confusión e hinchazón de piernas, brazos o pies, ya que puede ser un signo de disminución súbita de la función renal
- una erupción cutánea que puede formar ampollas y puede aparecer como pequeñas dianas (puntos centrales oscuros rodeados por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde) (eritema multiforme)
- una erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson)
- una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (necrólisis epidérmica tóxica)
- signos de cambios mentales graves o si alguien a su alrededor nota signos de confusión, somnolencia (adormecimiento), amnesia (pérdida de memoria), deterioro de la memoria (olvidos), comportamiento anormal u otros signos neurológicos incluyendo movimientos involuntarios o incontrolados. Éstos pueden ser síntomas de encefalopatía.

Algunos de los efectos adversos como sensación de sueño, sensación de debilidad y mareos pueden ser más frecuentes cuando se inicia el tratamiento o se aumenta la dosis. Sin embargo, estos efectos adversos deben disminuir con el tiempo.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- nasofaringitis;

- somnolencia (sensación de sueño), dolor de cabeza.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- anorexia (pérdida de apetito);
- depresión, hostilidad o agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo o irritabilidad;
- convulsiones, trastorno del equilibrio, mareos (sensación de inestabilidad), letargo, temblor (temblor involuntario);
- vértigo (sensación de rotación);
- tos;
- dolor abdominal, diarrea, dispepsia (digestión pesada, ardor y acidez), vómitos, náuseas;
- erupción en la piel;
- astenia/fatiga (sensación de debilidad).

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- disminución del número de plaquetas, disminución de los glóbulos blancos;
- pérdida de peso, aumento de peso;
- intento de suicidio y pensamientos suicidas, alteraciones mentales, comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, confusión, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación;
- amnesia (pérdida de memoria), deterioro de la memoria (falta de memoria), coordinación anormal/ataxia (coordinación de los movimientos alterada), parestesia (hormigueo),
- alteraciones de la atención (pérdida de concentración);
- diplopía (visión doble), visión borrosa;
- resultados anormales en las pruebas sobre la funcionalidad del hígado;
- pérdida de cabello, eczema, picor;
- debilidad muscular, mialgia (dolor muscular);
- lesión.

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes

- infección;
- disminución de todos los tipos de células sanguíneas;
- reacciones de hipersensibilidad graves (DRESS);
- disminución de la concentración de sodio en sangre;
- suicidio, trastornos de la personalidad (problemas de comportamiento), pensamiento anormal (pensamiento lento, dificultad para concentrarse);
- espasmos musculares incontrolables que afectan a la cabeza, al torso y a las extremidades,
- dificultad para controlar los movimientos, hipercinesia (hiperactividad);
- pancreatitis (inflamación del páncreas);
- insuficiencia hepática, hepatitis (inflamación del hígado);
- disminución súbita de la función renal;
- erupción cutánea, que puede dar lugar a ampollas que pueden aparecer como pequeñas dianas (puntos centrales oscuros rodeados por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde) (eritema multiforme), una erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson) y una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (necrólisis epidérmica tóxica).
- rabdomiólisis (rotura del tejido muscular) y aumento de creatinfosfoquinasa sanguínea asociado. La prevalencia es significativamente mayor en pacientes japoneses en comparación con pacientes no japoneses.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde
0800-333-1234”

Por cualquier información o comunicación, contactarse al Tel. +54 011 4709-9020 o vía e-mail a farmacovigilancia@celnova.com

5. Cómo almacenar LEVENOVA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice LEVENOVA después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para proteger de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del comprimido y otra información

Composición de LEVENOVA

- El principio activo es levetiracetam. Cada comprimido contiene 1000 mg de levetiracetam
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, talco, povidona, croscarmelosa sódica, sílice coloidal, estearato de magnesio.
Cubierta pelicular: dióxido de titanio (E-171), hipromelosa, macrogol 6000, talco.

Los comprimidos recubiertos LEVENOVA se acondicionan en blisters y se presentan en cajas de cartón.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos son de color blanco o casi blanco y alargados. Los envases contienen 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

OTRAS PRESENTACIONES

LEVENOVA 500 mg comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 58.897

CELNOVA ARGENTINA S.A. Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires -
Argentina

Directora Técnica: María Laura Ciciliani – Farmacéutica

ELABORADO EN: Laboratorios Normon, S.A. - Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres
Cantos (Madrid) - España

Última Actualización: Agosto 2019



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-93146228 INF PTE 1000mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.25 15:33:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.25 15:33:45 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LEVENOVA

LEVETIRACETAM 500 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Española

Leer todo este prospecto cuidadosamente antes de recibir el medicamento, porque contiene información importante para Usted.

- Conserve este prospecto. Es probable que necesite leerlo otra vez.
- Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico.
- Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico. Esto incluye efectos secundarios que no figuran en este prospecto.
- Esta medicación ha sido prescrita para Ud., no la recomiende a otros ya que puede dañarlos, incluso si los síntomas son similares a los suyos.

Qué es lo que contiene este prospecto:

1. Qué es LEVENOVA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar LEVENOVA
3. Cómo tomar LEVENOVA
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo almacenar LEVENOVA
6. Contenido del envase y otra información

1. Qué es LEVENOVA y para qué se usa

LEVENOVA es un medicamento antiepiléptico (un medicamento para el tratamiento de crisis en epilepsia).

Levetiracetam se utiliza:

- en solitario (sin necesidad de otro medicamento antiepiléptico) en adultos y adolescentes de 16 años de edad o mayores con epilepsia diagnosticada recientemente para tratar las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria.
- conjuntamente con otros medicamentos antiepilépticos para tratar:
 - las crisis de inicio parcial con o sin generalización en adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de 1 mes de edad
 - las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes a partir de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil.
 - las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con epilepsia idiopática generalizada.

2. Qué necesita saber antes de tomar LEVENOVA

No tome Levetiracetam

- Si es alérgico a levetiracetam o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte con su médico antes de empezar a tomar levetiracetam:

- Si usted padece problemas de riñón, siga las instrucciones de su médico quien decidirá si debe ajustarle la dosis a tomar.
- Si observa cualquier disminución en el crecimiento de su hijo o un desarrollo de la pubertad inesperado, contacte con su médico.
- Si usted nota un aumento en la severidad de las crisis (p. ej. incremento del número), contacte con su médico.
- Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos tales como levetiracetam han tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Si tiene cualquier síntoma de depresión y/o pensamientos suicidas, contacte con su médico.

Toma de LEVENOVA con otros medicamentos

Comuníquese a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Toma de LEVENOVA con alimentos, bebida y alcohol

Puede tomar levetiracetam con o sin las comidas. Como medida de seguridad no tome levetiracetam con alcohol.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Levetiracetam no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. Se desconoce el riesgo para el bebé durante el embarazo. En estudios con animales levetiracetam ha mostrado efectos no deseados en la reproducción a dosis mayores de las que usted puede necesitar para controlar sus crisis.

No se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

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

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

- Pensamientos anormales, sensación de irritabilidad o reacciona de forma más agresiva de lo normal o si usted o su familia y amigos notan cambios en el estado de ánimo o comportamiento.

3. Cómo tomar LEVENOVA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

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

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

Monoterapia

- **Dosis en adultos y adolescentes (desde 16 años de edad):**

Dosis general: entre 1.000 mg y 3.000 mg al día.

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

Por ejemplo: para una dosis diaria de 2.000 mg, usted debe tomar 2 comprimidos de 500 mg por la mañana y 2 comprimidos de 500 mg por la noche.

Terapia concomitante

- **Dosis en adultos y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o superior:**

Dosis general: entre 1.000 mg y 3.000 mg al día.

Por ejemplo: para una dosis diaria de 1.000 mg, usted debe tomar 1 comprimido de 500 mg por la mañana y 1 comprimido de 500 mg por la noche.

- **Dosis en lactantes (de 6 a 23 meses), niños (de 2 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a los 50 kg:**

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

Dosis general: entre 20 mg por kg de peso corporal y 60 mg por kg de peso corporal cada día.

Forma de administración

Trague los comprimidos de LEVENOVA con una cantidad suficiente de líquido (p. ej. un vaso de agua).

Duración del tratamiento

- Levetiracetam se utiliza como un tratamiento crónico. Debe continuar con el tratamiento con levetiracetam durante el tiempo indicado por su médico.
- No deje su tratamiento sin la recomendación de su médico ya que pueden aumentar sus crisis. Si su médico decide parar su tratamiento con levetiracetam, él/ella le dará las instrucciones para la retirada gradual de LEVENOVA.

Si toma más LEVENOVA del que debe

- Los posibles efectos adversos de una sobredosis de levetiracetam son somnolencia, agitación, agresividad, disminución de la alerta, inhibición de la respiración y coma.
- Contacte con su médico si ha tomado más comprimidos de los que debiera.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Si olvidó tomar LEVENOVA

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

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con LEVENOVA

Al igual que sucede con otros medicamentos antiepilépticos, la finalización del tratamiento con LEVENOVA debe efectuarse de forma gradual para evitar un incremento de las crisis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos secundarios

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

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

- debilidad, mareo o dificultad para respirar, ya que éstos pueden ser signos de una reacción alérgica (anafiláctica) grave
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (edema de Quincke)
- síntomas de gripe y erupción en la cara seguido de una erupción prolongada con temperatura elevada, niveles de enzimas hepáticas elevados en test sanguíneos y un aumento en un tipo de células blancas sanguíneas (eosinofilia) y nódulos linfáticos agrandados (Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS))
- síntomas como bajo volumen de orina, cansancio, náuseas, vómitos, confusión e hinchazón de piernas, brazos o pies, ya que puede ser un signo de disminución súbita de la función renal
- una erupción cutánea que puede formar ampollas y puede aparecer como pequeñas dianas (puntos centrales oscuros rodeados por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde) (eritema multiforme)
- una erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson)
- una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (necrólisis epidérmica tóxica)
- signos de cambios mentales graves o si alguien a su alrededor nota signos de confusión, somnolencia (adormecimiento), amnesia (pérdida de memoria), deterioro de la memoria (olvidos), comportamiento anormal u otros signos neurológicos incluyendo movimientos involuntarios o incontrolados. Éstos pueden ser síntomas de encefalopatía.

Algunos de los efectos adversos como sensación de sueño, sensación de debilidad y mareos pueden ser más frecuentes cuando se inicia el tratamiento o se aumenta la dosis. Sin embargo, estos efectos adversos deben disminuir con el tiempo.

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes

- nasofaringitis;
- somnolencia (sensación de sueño), dolor de cabeza.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- anorexia (pérdida de apetito);
- depresión, hostilidad o agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo o irritabilidad;

- convulsiones, trastorno del equilibrio, mareos (sensación de inestabilidad), letargo, temblor (temblor involuntario);
- vértigo (sensación de rotación);
- tos;
- dolor abdominal, diarrea, dispepsia (digestión pesada, ardor y acidez), vómitos, náuseas;
- erupción en la piel;
- astenia/fatiga (sensación de debilidad).

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- disminución del número de plaquetas, disminución de los glóbulos blancos;
- pérdida de peso, aumento de peso;
- intento de suicidio y pensamientos suicidas, alteraciones mentales, comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, confusión, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación;
- amnesia (pérdida de memoria), deterioro de la memoria (falta de memoria), coordinación anormal/ataxia (coordinación de los movimientos alterada), parestesia (hormigueo),
- alteraciones de la atención (pérdida de concentración);
- diplopía (visión doble), visión borrosa;
- resultados anormales en las pruebas sobre la funcionalidad del hígado;
- pérdida de cabello, eczema, picor;
- debilidad muscular, mialgia (dolor muscular);
- lesión.

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes

- infección;
- disminución de todos los tipos de células sanguíneas;
- reacciones de hipersensibilidad graves (DRESS);
- disminución de la concentración de sodio en sangre;
- suicidio, trastornos de la personalidad (problemas de comportamiento), pensamiento anormal (pensamiento lento, dificultad para concentrarse);
- espasmos musculares incontrolables que afectan a la cabeza, al torso y a las extremidades,
- dificultad para controlar los movimientos, hipercinesia (hiperactividad);
- pancreatitis (inflamación del páncreas);
- insuficiencia hepática, hepatitis (inflamación del hígado);
- disminución súbita de la función renal;
- erupción cutánea, que puede dar lugar a ampollas que pueden aparecer como pequeñas dianas (puntos centrales oscuros rodeados por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde) (eritema multiforme), una erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson) y una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (necrólisis epidérmica tóxica).
- rabdomiólisis (rotura del tejido muscular) y aumento de creatinfosfoquinasa sanguínea asociado. La prevalencia es significativamente mayor en pacientes japoneses en comparación con pacientes no japoneses.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT Responde
0800-333-1234”

Por cualquier información o comunicación, contactarse al Tel. +54 011 4709-9020 o vía e-mail a farmacovigilancia@celnova.com

5. Cómo almacenar LEVENOVA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice LEVENOVA después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para proteger de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del comprimido y otra información

Composición de LEVENOVA

- El principio activo es levetiracetam. Cada comprimido contiene 500 mg de levetiracetam
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, talco, povidona, croscarmelosa sódica, sílice coloidal, estearato de magnesio.
Cubierta: dióxido de titanio (E-171), hipromelosa, macrogol 6000, talco, óxido de hierro amarillo (E172).

Los comprimidos recubiertos de LEVENOVA se acondicionan en blisters y se presentan en cajas de cartón.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos son de color amarillo y alargados.
Los envases contienen 60 y 500 (Uso hospitalario) comprimidos recubiertos.

OTRAS PRESENTACIONES

LEVENOVA 1000 mg comprimidos recubiertos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 58.897

CELNOVA ARGENTINA S.A. Talcahuano 461/63 – Villa Martelli –Buenos Aires -
Argentina

Directora Técnica: María Laura Ciciliani – Farmacéutica

ELABORADO EN: Laboratorios Normon, S.A. - Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres
Cantos (Madrid) - España

Última Actualización: Agosto 2019



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-93146228 INF PTE 500mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.25 15:33:18 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.25 15:33:18 -03:00