



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-09450119-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-09450119-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente (solo para Solución oral) de la Especialidad Medicinal denominada CALLEXE / LEVETIRACETAM Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION ORAL, LEVETIRACETAM 100 mg/ml; aprobada por Certificado N° 53.872.

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

Que la Dirección de 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 LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., propietaria de la

Especialidad Medicinal denominada CALLEXE / LEVETIRACETAM Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION ORAL, LEVETIRACETAM 100 mg/ml; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos: Rótulo primario: IF-2019-55572152-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario: IF-2019-55572012-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-55572828-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-55576070-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 53.872, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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-2019-09450119-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.08.08 09:46:29 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.08 09:46:31 -0300'

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

CALLEXE

LEVETIRACETAM 100 mg/ml

Solución Oral

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 100 ml**Fórmula**

Cada ml contiene:

Levetiracetam 100,00 mg. Excipientes: Glicerina, Esencia de uva, Sorbitol Solución 70%, Ácido Cítrico Anhidro, Citrato de Sodio dihidrato, Metilparabeno, Propilparabeno, Propilenglicol, Sacarina Sódica, Sucralosa, Agua purificada.

Posología: ver prospecto interno.**Forma de conservación**

- Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C. Una vez abierto puede utilizarse dentro de los 6 meses
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N ° 53.872

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 -Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 250 ml y 300 ml con dosificador.

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

IF-2019-09784550-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-09450119- CASASCO - Rotulo secundario - Certificado N53872.

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.18 14:47:05 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.18 14:47:07 -0300'

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO**CALLEXE****LEVETIRACETAM 100 mg/ml***Solución Oral***Venta Bajo Receta****Industria Argentina****Contenido:** 100 ml**Fórmula**

Cada ml contiene:

Levetiracetam 100,00 mg. Excipientes: Glicerina, Esencia de uva, Sorbitol Solución 70%, Ácido Cítrico Anhidro, Citrato de Sodio dihidrato, Metilparabeno, Propilparabeno, Propilenglicol, Sacarina Sódica, Sucralosa, Agua purificada.

Posología: ver prospecto interno.**Forma de conservación**

- Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C. Una vez abierto puede utilizarse dentro de los 6 meses.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N ° 53.872

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 -Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 250 ml y 300 ml con dosificador.

Lote:

Vencimiento:

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.



DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

APODERADO
IF-2019-09784550-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-09450119- CASASCO - Rotulo primario - Certificado N53872

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.18 14:47:21 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.18 14:47:22 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO
CALLEXE
LEVETIRACETAM 100 mg/ml
Solución Oral

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada ml contiene:

Levetiracetam 100,00 mg. Excipientes: Glicerina 150,00 mg, Esencia de uva 2,00 mg, Sorbitol Solución 70% 150,00 mg, Ácido Cítrico Anhidro 1,50 mg, Citrato de Sodio dihidrato 5,50 mg, Metilparabeno 1,50 mg, Propilparabeno 0,15 mg, Propilenglicol 100,00 mg, Sacarina Sódica 2,00 mg, Sucralosa 2,00 mg, Agua purificada c.s.p 1,00 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticonvulsivante.

INDICACIONES

CALLEXE Solución oral es un medicamento antiepiléptico (un medicamento para el tratamiento de crisis en epilepsia).

CALLEXE se utiliza

- En monoterapia (sin necesidad de otro medicamento antiepiléptico) en pacientes a partir de 16 años de edad 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 pacientes a partir de 1 mes de edad.
 - Las crisis mioclónicas en pacientes mayores de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil.
 - Las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes a partir de 12 años de edad con epilepsia idiopática generalizada.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-09784550-APN-DGA#ANMAT
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

Mecanismos 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 Ca^{2+} mediante inhibición parcial de las corrientes de Ca^{2+} tipo N, y reduciendo la liberación de Ca^{2+} de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducida 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 preclínico.

FARMACOCINÉTICA

Es un compuesto muy soluble y permeable. El perfil farmacocinético es lineal y con poca variabilidad intro e interindividual.

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.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-09784550-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 g/ml respectivamente.

El grado de absorción es dosis-dependiente y no está alterado por la ingesta de 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.

Biotransformación

Levetiracetam no se metaboliza extensamente en humanos. La vía metabólica principal es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida. Los metabolitos no tienen actividad farmacológica conocida. No depende del citocromo P450 hepático.

Eliminación

La vida media plasmática del levetiracetam en adultos fue de 7 ± 1 horas, aumenta en los ancianos, y sujetos con deterioro de la función renal.

Se excreta principalmente por vía urinaria, al igual que sus metabolitos. La excreción por vía fecal representa solamente el 0,35 de la dosis.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-09784550-APN-DGA-#ANMATLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

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.

La 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. La aclaramiento corporal aparente fue de 1,1 ml/min/kg.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

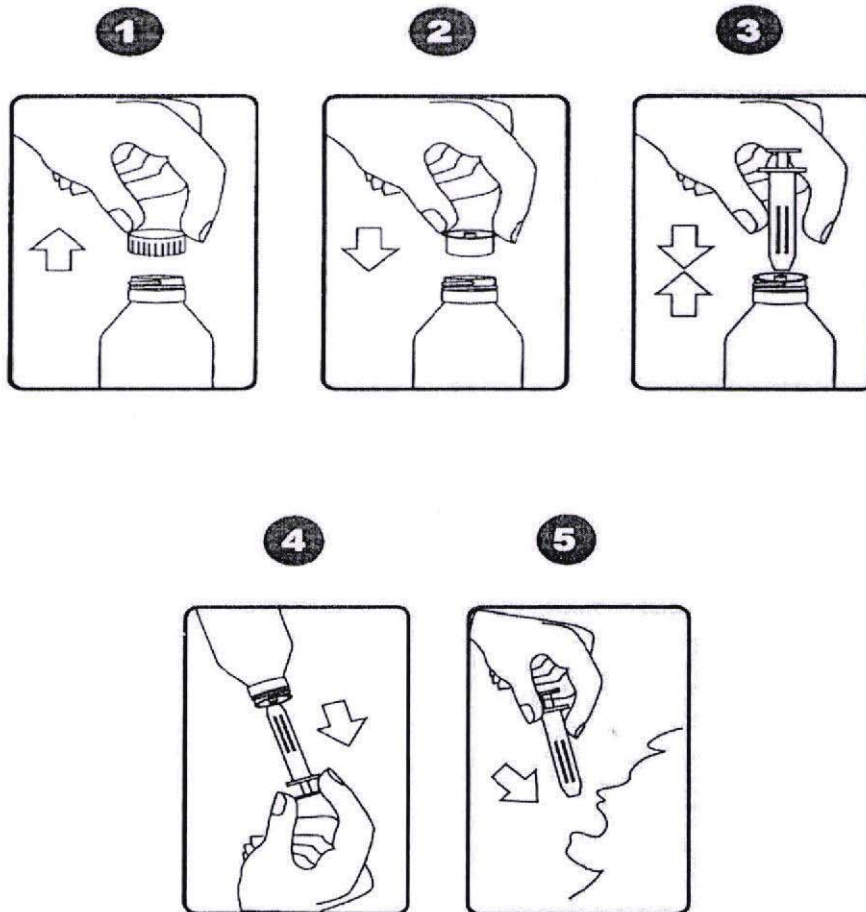
La solución oral es la formulación preferida para uso en niños por las facilidades de dosificación. La presentación en solución oral contiene 100 mg de levetiracetam por mililitro. La administración se debe efectuar con el dosificador bucal graduado incluido en el envase del producto.

Se deben seguir exactamente las instrucciones de administración de este medicamento detalladas en este prospecto:

Abrir el frasco (figura 1) e introducir el inserto en el interior de la boca del frasco (figura 2). Luego se debe colocar el dosificador bucal en el inserto (figura 3). Utilizando este dosificador bucal se debe extraer del frasco la cantidad prescrita de levetiracetam (figura 4). Luego administrar al paciente (figura 5). El dosificador bucal posee una escala graduada cada 0,5 ml. El dosificador bucal deberá limpiarse y secarse después de cada uso. Una vez que el frasco esté vacío, el dosificador bucal debe ser desechado. La solución oral puede tomarse sin diluir o puede diluirse en un vaso de agua y puede administrarse con o sin alimentos. La posología diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
IF-2019-09784550-APN-DGA#ANMAT
APODERADO



Monoterapia

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

Uso en adultos (mayores 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 o cuatro semanas.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-09784550-APN-DGA#ANMAT
 DR. CLELIA ROSA DI GIACOMI ANTONELLI
 CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
 APODERADO

Uso en ancianos (65 años y mayores)

Se recomienda ajustar la dosis en los pacientes ancianos con función renal comprometida (ver "Uso en pacientes con insuficiencia renal").

Uso en niños entre los 4 y los 11 años de edad y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg

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

En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis 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.

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

Dosificación recomendada para niños y adolescentes

| Peso | Dosis inicial | Dosis máxima |
|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | 10 mg/kg dos veces al día | 30 mg/kg dos veces al día |
| 15 kg ⁽¹⁾ | 150 mg dos veces al día | 450 mg dos veces al día |
| 20 kg ⁽¹⁾ | 200 mg dos veces al día | 600 mg dos veces al día |
| 25 kg | 250 mg dos veces al día | 750 mg dos veces al día |
| A partir de 50 kg ⁽²⁾ | 500 mg dos veces al día | 1.500 mg dos veces al día |

⁽¹⁾ Niños con un peso de 20 kg o inferior deberían preferiblemente iniciar el tratamiento con Callexe 100 mg/ml solución oral

⁽²⁾ La dosificación en niños y adolescentes con un peso de 50 kg o superior es lo mismo que en adultos.

Uso en niños de edad inferior a los 4 años

CALLEXE no está recomendado para uso en niños menores de 4 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: la dosis diaria se debe individualizar de acuerdo con la función renal.

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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.G.

DR. ALFONSO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

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

Ajuste de la dosificación en pacientes adultos con insuficiencia renal

| Grupo | Aclaración de creatinina (ml/min) | Dosis | Frecuencia (mg) |
|---------------------------|-----------------------------------|-------------|-----------------|
| Normal | > 80 | 500 a 1.500 | Cada 12 hs |
| Leve | 50-80 | 500 a 1.000 | Cada 12 hs |
| Moderada | 30-50 | 250 a 750 | Cada 12 hs |
| Severo | < 30 | 250 a 500 | Cada 12 hs |
| ESRD pacientes Dializados | --- | 500 a 1.000 | Cada 24 hs (*) |

(*) 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 la aclaración de levetiracetam está relacionado con la función renal. Esta recomendación se basa en un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal.

Uso en pacientes con 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 es < 70 ml/min.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al levetiracetam, a otros derivados de la pirrolidona o a cualquier componente de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Si se ha de suprimir la medicación con levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual, disminuyendo la dosis hasta su total supresión.

La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal requiere el ajuste de dosis según se detalla en la posología del producto.

Efectos adversos como: somnolencia y fatiga, dificultades de coordinación y anomalías de comportamiento ocurren con más frecuencia durante las primeras cuatro semanas de tratamiento.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-09784550-APN-DGA#ANMAT
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

Conducción y uso de máquinas

Se recomienda precaución si tiene que conducir o manejar herramientas o máquinas puesto que levetiracetam puede producirle sensación de sueño. Esto es más probable al inicio del tratamiento o cuando se aumenta la dosis.

Interacciones medicamentosas

Levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de los medicamentos **antiepilépticos** conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y a su vez estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética de levetiracetam.

Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces a día), agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el clearance 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 clearance 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.

Dosis diarias de 1.000 mg de levetiracetam no influenciaron la farmacocinética de los anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel); no se modificaron los parámetros endócrinos (hormona luteinizante y progesterona). Dosis diarias de 2 g 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.

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

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.

Embarazo y lactancia

No hay datos concluyentes del uso de levetiracetam en la mujer embarazada. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductora. No se conoce el riesgo potencial en humanos. No debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. La retirada de los tratamientos antiepilépticos puede dar lugar a una exacerbación de la enfermedad, que podría perjudicar a la madre y al feto.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-09784550-APN-DGA#ANMAT
DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

Levetiracetam se excreta en la leche materna humana, por lo que no se recomienda su uso durante el período de la lactancia.

REACCIONES ADVERSAS

Convulsiones parciales

En estudios adecuadamente controlados, en adultos con convulsiones parciales, los eventos adversos frecuentemente reportados asociados con el uso de levetiracetam en combinación con otras drogas antiepilépticas, no observados con frecuencia equivalente en los pacientes tratados con placebo, fueron somnolencia, astenia, infección y mareos.

En el estudio adecuadamente controlado clínico pediátrico, en niños de 4 a 16 años de edad con convulsiones parciales, los eventos adversos más frecuentemente reportados, con el uso de levetiracetam en combinación con otros antiepilépticos, no observados con una frecuencia equivalente en aquellos pacientes tratados con placebo consistieron en somnolencia, injuria occipital, hostilidad, nerviosismo y astenia.

Otros eventos reportados por al menos el 1% de los pacientes adultos, tratados con levetiracetam, pero tan frecuentes como el grupo con placebo, fueron dolor abdominal, ambliopía, artralgia, dolor lumbar, bronquitis, dolor de pecho, confusión, constipación, convulsión, diarrea, incremento de niveles de droga, dispepsia, equimosis, fiebre, síndrome gripal, infección micótica, gastroenteritis, gingivitis, convulsión tipo Gram Mal, insomnio, náusea, otitis media, rash, pensamientos anormales, temblor, infección del tracto urinario, vómitos y aumento de peso.

Otros eventos adversos presentados en al menos el 2% de los pacientes pediátricos tratados con levetiracetam, pero tanto o más frecuentes en el grupo placebo fueron los siguientes: dolor abdominal, reacción alérgica, ataxia, convulsión, epistaxis, fiebre, cefalea, hiperkinesia, infección, insomnio, náusea, otitis media, sinusitis, status epilépticus, pensamiento anormal, temblor e incontinencia urinaria.

Convulsiones mioclónicas

En el estudio clínico adecuadamente controlado, que incluyó tanto adolescentes (de 12 a 16 años de edad) y pacientes adultos con convulsiones mioclónicas, los eventos adversos más frecuentemente reportados asociados con el uso de levetiracetam, en combinación con otros antiepilépticos, no observados con una frecuencia equivalente en los pacientes tratados con placebo, fueron somnolencia, dolor cervical y faringitis.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-09784550-APN-DGA#ANMAT
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

Otros eventos ocurridos en al menos 5% de los pacientes tratados con levetiracetam con convulsiones mioclónicas, pero tanto o más frecuentemente observados en el grupo placebo fueron las siguientes: astenia y cefalea.

Tiempo de aparición de eventos adversos en convulsiones parciales

Los eventos adversos mayormente reportados, en adultos con convulsiones parciales se presentaron, predominantemente, durante los primeros 4 meses de tratamiento con levetiracetam.

Comparación de género, edad y raza

De acuerdo a toda la experiencia de eventos adversos, no se observaron diferencias entre mujeres y hombres. No se cuenta con suficiente información para establecer la distribución de los eventos adversos, en cuanto a edad y raza.

Experiencia post marketing

Los efectos adversos reportados, en los pacientes que recibieron levetiracetam, en todo el mundo se detallan a continuación:

Parámetros de disfunción hepática, hepatitis, leucopenia, neutropenia, pancreatitis, pancitopenia, (con supresión medular, en algunos casos), trombocitopenia, y pérdida de peso.

Alopecia fue reportada con el uso de levetiracetam; se observó recuperación, en la mayoría de los casos al discontinuar la levetiracetam.

Se reportaron casos de ideación suicida (incluyendo suicidio consumado) con el uso de levetiracetam en el mercado.

Se ha reportado el riesgo potencial de desarrollo de injuria renal aguda, que se define como la pérdida brusca de función renal, incluyendo nefritis intersticial.

Los datos acerca de la experiencia post-comercialización son insuficientes para estimar su incidencia o determinar su causalidad.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

La administración se debe hacer con el dosificador bucal incluido en el producto. Cuando se mide la dosis de la solución oral, los padres y cuidadores deben usar sólo el dosificador bucal incluido en el envase. Adicionalmente, debe dar indicaciones claras a los cuidadores sobre la dosificación del medicamento, así como alertar sobre posibles efectos adversos como dificultad para respirar o somnolencia recurrente. Se han reportado casos de sobredosis accidental en niños de edades entre 6 meses y 11 años por el uso de jeringas de 10 ml en lugar de aplicadores de menor volumen.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-09784550-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

Tratamiento de la sobredosificación

En la sobredosificación aguda puede vaciarse el contenido del estómago por lavado gástrico o por inducción de la tmesis. 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 de 60% para el levetiracetam y del 74% para su 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 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

PRESENTACIÓN

Envases con 100 ml, 250 ml y 300 ml con dosificador.

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C. Una vez abierto puede utilizarse dentro de los 6 meses.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N ° 53.872

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 -Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-09784550-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-09450119- CASASCO - Prospectos - Certificado N53872

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.18 14:48:23 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.18 14:48:25 -0300'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**- CONSULTE A SU MÉDICO -****CALLEXE****LEVETIRACETAM 100 mg/ml***Solución Oral***Venta Bajo Receta**

Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **CALLEXE** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

Fórmula

Cada ml contiene:

Levetiracetam 100,00 mg; Excipientes: Glicerina, Esencia de uva, Sorbitol Solución 70%; Ácido Cítrico Anhidro; Citrato de Sodio Dihidrato; Metilparabeno; Propilparabeno; Propilenglicol; Sacarina sódica; Sucralosa; Agua purificada.

Tenga bien en claro que 1 ml de solución de CALLEXE contiene 100 mg de levetiracetam.

¿Qué es CALLEXE y para qué se usa?

CALLEXE solución oral es un medicamento antiepiléptico (un medicamento para el tratamiento de crisis en epilepsia).

CALLEXE se utiliza

- En monoterapia (sin necesidad de otro medicamento antiepiléptico) en pacientes a partir de 16 años de edad 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 pacientes a partir de 1 mes de edad
 - Las crisis mioclónicas en pacientes mayores de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil.
 - Las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes a partir de 12 años de edad con epilepsia idiopática generalizada.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-09784550-APN-DGA#ANMAT

DR. ALFONSO DANIEL SANIARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

000069

Antes de usar CALLEXE**No use CALLEXE si**

Es alérgico a levetiracetam, a los derivados de la pirrolidona o a alguno de los demás componentes de la fórmula de **CALLEXE**.

Tenga especial cuidado con CALLEXE

Si Ud. padece enfermedades del riñón; coménteselo a su médico ya que quizá corresponda ajustar la dosis de **CALLEXE**.

Toma simultánea de otros medicamentos

Levetiracetam no influye en las concentraciones séricas de otros medicamentos antiepilépticos; tampoco los medicamentos antiepilépticos influyen en las concentraciones de levetiracetam. Tampoco existen interacciones con anticoagulantes (warfarina) ni anticonceptivos orales. No se dispone de información respecto a la interacción con antiácidos.

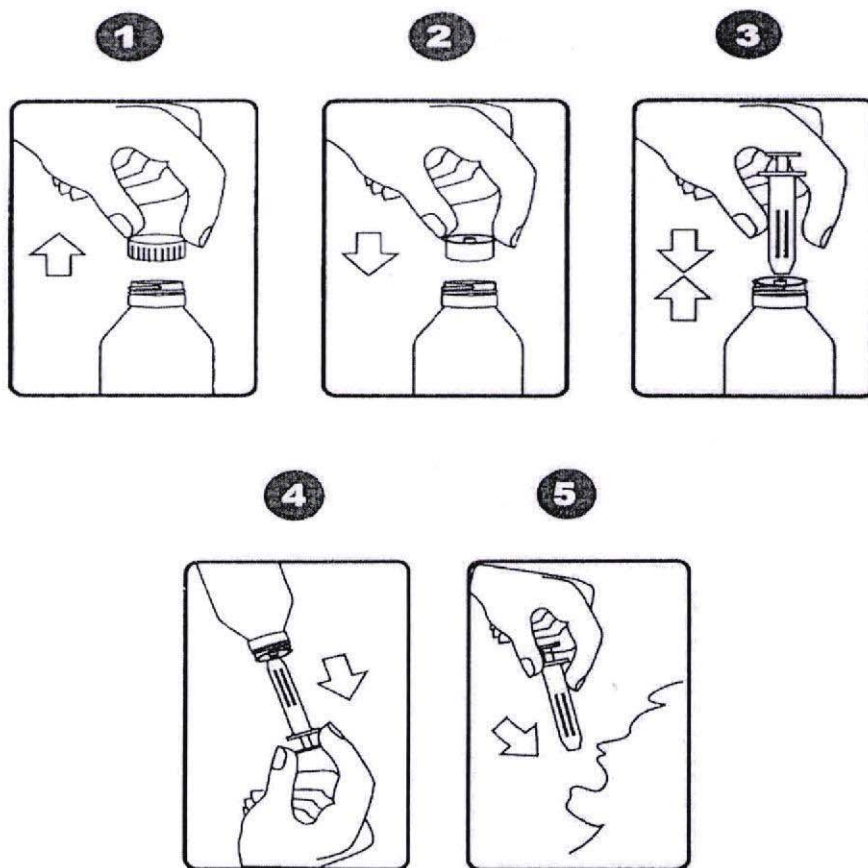
¿Cómo usar CALLEXE?

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

La solución oral es la formulación preferida para uso en niños por las facilidades de dosificación. La presentación en solución oral contiene 100 mg de levetiracetam por mililitro. La administración se realiza con el empleo de un dosificador bucal graduado, incluido en el envase del producto. Abra el frasco (figura 1) e introduzca el inserto en el interior de la boca del frasco (figura 2). Luego coloque el dosificador bucal en el inserto (figura3). Utilizando este dosificador bucal extraiga del frasco la cantidad prescrita de levetiracetam (figura 4) y suminístrela al paciente (figura 5). El dosificador bucal **deberá limpiarse y secarse después de cada uso**. Una vez que el frasco esté vacío, el dosificador bucal debe ser desechado. La solución oral puede tomarse pura o bien diluirse en un vaso de agua, puede administrarse con o sin alimentos. La posología diaria se divide en dosis iguales repartidas en dos tomas al día.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-09784550-APN-DGA#ANMAT
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO



Monoterapia (como tratamiento único)

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 (asociado a otros antiepilépticos)

Uso en adultos (mayores de 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 o cuatro semanas.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO DANIEL SANZANELLI
 CG DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
 APODERADO

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:

La dosis inicial es de 10 mg por kg de peso corporal 2 veces al día y se puede incrementar hasta 30 mg/kg dos veces al día. Se recomienda la Solución oral para el tratamiento inicial de niños menores a 6 años o que pesen menos de 25 kg.

Dosificación recomendada para niños y adolescentes

| Peso | Dosis inicial | Dosis máxima |
|----------------------|---------------------------|---------------------------|
| | 10 mg/kg dos veces al día | 30 mg/kg dos veces al día |
| 15 kg ⁽¹⁾ | 150 mg dos veces al día | 450 mg dos veces al día |
| 20 kg ⁽¹⁾ | 200 mg dos veces al día | 600 mg dos veces al día |
| 25 kg | 250 mg dos veces al día | 750 mg dos veces al día |
| A partir de | | |
| 50 kg ⁽²⁾ | 500 mg dos veces al día | 1.500 mg dos veces al día |

⁽¹⁾ Niños con un peso de 20 kg o inferior deberían preferiblemente iniciar el tratamiento con **CALLEXE** 100 mg/ml solución oral

⁽²⁾ La dosificación en niños y adolescentes con un peso de 50 kg o superior es lo mismo que en adultos.

CALLEXE 100 mg/ml solución oral es una presentación más apropiada para lactantes menores de 6 meses. La dosis inicial es de 7 mg/kg dos veces al día, dosis que puede incrementarse a 21 mg/kg dos veces por día.

Duración del tratamiento

Levetiracetam es utilizado 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.

Embarazo y lactancia

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

CALLEXE no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario; no se puede excluir completamente el riesgo de defectos de nacimiento para el bebé.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-09784550-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

No se recomienda la lactancia durante el tratamiento ya que levetiracetam se excreta en la leche materna.

Uso en niños y adolescentes

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

Uso en ancianos (65 años o mayores)

Su médico ajustará la dosis sólo si existe compromiso de la función renal.

Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos

Se recomienda precaución, ya que CALLEXE puede producir sensación de sueño, particularmente al inicio del tratamiento o cuando se aumenta la dosis.

Toma conjunta de CALLEXE con alimentos y bebidas

La absorción de levetiracetam no es afectada por los alimentos. No existen datos sobre interacción de levetiracetam con el alcohol.

Uso apropiado del medicamento CALLEXE

Si se olvidó de tomar CALLEXE

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 CALLEXE

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

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

A tener en cuenta mientras toma CALLEXE

Efectos indeseables (adversos)

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

Comuníquese a su médico si tiene alguno de los efectos adversos siguientes y le preocupa.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. ALEJANDRO BAZZOLI SANMARTINI
C.O. DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

Los efectos adversos notificados más frecuentes son nasofaringitis, somnolencia (sensación de sueño), dolor de cabeza, fatiga y mareo. Los efectos adversos como sensación de sueño, sensación de debilidad y mareos pueden ser más frecuentes cuando se inicia el tratamiento o se aumenta la dosis. Sin embargo, estos efectos adversos suelen disminuir con el tiempo.

Efectos adversos descriptos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Nasofaringitis;
- Somnolencia (sensación de sueño);
- Dolor de cabeza.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

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

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Disminución del número de plaquetas, disminución de los glóbulos blancos;
- Pérdida de peso, aumento de peso;
- 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 elevados/anormales en las pruebas sobre la funcionalidad del hígado;

LABORATORIOS GASASCO S.A.I.G.

IF-2019-09784550-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI

CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437

APODERADO

- Pérdida de cabello, eczema, picor;
- Debilidad muscular, mialgia (dolor muscular);
- Lesión.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- Infección;
- Disminución de todos los tipos de células sanguíneas;
- Reacciones alérgicas graves;
- Trastornos de la personalidad (problemas de comportamiento), pensamiento anormal;
- Pensamiento lento, dificultad para concentrarse, ideación suicida;
- 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);
- Erupción cutánea, de diverso tipo;
- Disminución de la concentración de sodio en sangre.

Efecto adverso de frecuencia desconocida

- Lesión renal aguda, que se define como pérdida brusca de la función renal que incluye la nefritis intersticial (inflamación del tejido renal)

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

¿Cómo conservar CALLEXE?

- Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C. Una vez abierto puede utilizarse dentro de los 6 meses
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Presentación

Envases con 100, 250 y 300 ml con dosificador.

Si Ud. toma dosis mayores de CALLEXE de las que debiera

Los posibles efectos adversos de una sobredosis de Levetiracetam son somnolencia, agitación, agresividad, disminución de la alerta, inhibición de la respiración y coma.

LABORATORIOS SASASCO S.A.I.C.

IF-2019-09784550-APN-DGA#ANMAT

DR. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO

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 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas”.

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

<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N° 53.872

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boycá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

IF-2019-09784550-APN-DGA#ANMATLLI
CO-DIRECTOR TÉCNICO - MAT. PROF. 12.437
APODERADO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-09450119- CASASCO - Inf pacientes - Certificado N53872.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.18 14:53:49 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.18 14:53:50 -03'00'