



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-2659-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 19 de Marzo de 2018

Referencia: 1-0047-0000-011256-17-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011256-17-9 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 prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CALLEXE / LEVETIRACETAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LEVETIRACETAM 500 mg – 1000 mg; 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 los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

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: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, LEVETIRACETAM 500 mg – 1000 mg; SOLUCION ORAL, LEVETIRACETAM 100 mg/ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-00795335-APN-DERM#ANMAT (SOLUCION ORAL); IF-2018-00795122-APN-DERM#ANMAT (COMPRIMIDOS RECUBIERTOS).

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 prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011256-17-9

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.03.19 09:37:19 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.19 09:37:21 -03'00'



PROYECTO DE PROSPECTO
CALLEXE
LEVETIRACETAM 100 mg/ml
Solución Oral

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmula

Cada 1 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.

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

LABORATORIOS CASASCO S.A.C.

ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.C.
IF-2018-00795335-APN-DERMA-MAT

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
página 1 de 9 CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437

ORIGINAL



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 farmacocinética es lineal y con poca variabilidad intra e interindividual.

El perfil farmacocinética en voluntarios sanos y en pacientes con epilepsia es comparable.

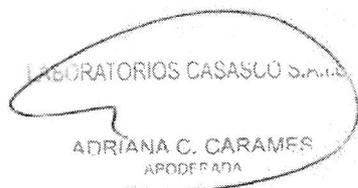
Debido a que su absorción es completa y lineal, se pueden predecir los niveles plasmáticos expresados como mg/kg de peso corporal, tras la administración oral de levetiracetam. Por consiguiente, no se necesita monitorizar los niveles plasmáticos de levetiracetam.

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%.



LABORATORIOS CASASCO SAIC
IF-2018-00795335-APN-DERM#ANMAT

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437

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.

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 aclaración 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 aclaración corporal aparente fue de 1,1 ml/min/kg.

Posología y Modo de administración

LABORATORIOS CASASCO S.A.U.
ADRIANA C. CARAMES
APODEKADA

LABORATORIOS CASASCO SAIC
IF-2018-00795335-APN-DERM#ANMAT

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO

página 3 de 9

CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437



La solución oral 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.

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.

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

LABORATORIOS CASASCO S.A.C.
ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.C.
IF-2018-00795335-APN-DERM#ANMAT
Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437

ORIGINAL



(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. El CLcr, en ml/min, se puede estimar a partir de la determinación de la creatinina sérica (mg/dl) utilizando la fórmula siguiente:

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

Ajuste de la dosificación en pacientes adultos con insuficiencia renal

Grupo	Aclaración de creatinina (ml/min)	Dosis (mg)	Frecuencia
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

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.
ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO SAIC
IF-2018-00795335-APN-DERM#ANMAT
Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437

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 mil/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 anormalidades de comportamiento ocurren con más frecuencia durante las primeras cuatro semanas de tratamiento.

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.

LABORATORIOS CASASCO S.A. DE C.V.
ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO SAIC
IF-2018-00795335-APN-DERMATANMAT

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437



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.

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 ocular, 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,

LABORATORIOS CASASCO S.A.
ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.C
IF-2018-00795335-APN-DERM#ANMAT

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437



cefalea, hiperkinesia, infección, insomnio, náusea, otitis media, sinusitis, status epiléptico, 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.

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.

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.

Tratamiento de la sobredosificación

LABORATORIOS CASASCO S.A. DE C.V.
ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A. DE C.V.
IF-2018-00795335-APN-DERM#ANMAT
Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437

ORIGINAL



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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: envases con 100, 250 y 300 ml.

Fecha de última revisión: .../.../...

Forma de conservación

- Conservar entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

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

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N° 53.872

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires



LABORATORIOS CASASCO SAIC
IF-2018-00795335-APN-DERM#ANMAT

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO

página 9 de 9

CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-00795335-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 4 de Enero de 2018

Referencia: prospectos 11256-17-9 Certif 53872

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.04 14:39:37 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.04 14:39:38 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO
CALLEXE
LEVETIRACETAM 500 y 1000 mg
Comprimidos recubiertos
Venta Bajo Receta
Industria Argentina



Fórmulas

Callexe x 500 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Levetiracetam 500,00 mg; Excipientes: Almidón de maíz 87,600 mg; Crospovidona 45,500 mg; Povidona K30 11,800 mg; Dióxido de Silicio Coloidal 3,250 mg; Estearato de Magnesio 2,600 mg; Bióxido de Titanio 3,900 mg; Talco 3,750 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa E15 4,500 mg; Polietilenglicol 6000 2,100 mg

Callexe x 1000 mg

Cada comprimido recubierto contiene: Levetiracetam 1000,00 mg; Excipientes: Almidón de maíz 175,200 mg; Crospovidona 91,000 mg; Povidona K30 23,600 mg; Dióxido de Silicio Coloidal 6,500 mg; Estearato de Magnesio 5,200 mg; Bióxido de Titanio 7,800 mg; Talco 7,500 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa E15 9,000 mg; Polietilenglicol 6000 4,200 mg;

Acción Terapéutica: anticonvulsivante.

Indicaciones: **CALLEXE** comprimidos recubiertos con película 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.
ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO SAIC
IF-2018-00795122-APN-DEPM#ANMAT

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.427

ORIGINAL



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.

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 vi 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: 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.

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.

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.
ADRIANA C. CARAMES
APOURACA

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.
IF-2018-00795122-APN-DERM#ANMAT

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
página 2 de 7 CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437

ORIGINAL



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

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

Biotransformación

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

Levetiracetam no causó inducción enzimática en cultivos de hepatocitos humanos. Por consiguiente, es muy poco probable la interacción de levetiracetam 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 clearance 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 representa 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.

Posología y Modo de administración

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

Monoterapia

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

Dosis general: entre 1.000 mg y 3.000 mg al día (dosis máxima). Cuando empiece a tomar **CALLEXE**, su médico le prescribirá una *dosis inferior* durante dos semanas antes de administrarle la dosis general más baja.

LABORATORIOS CASASCO S.A.

ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO SAIC
IF-2018-00795122-APN/DERM#ANMAT

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437



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 un comprimido 500 por la mañana y un comprimido 500 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:

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.

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

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.

Pacientes con deterioro en la función 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:

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

Ajuste de la dosificación en pacientes adultos con insuficiencia renal

Grupo	Aclaración de creatinina (ml/min)	Dosificación 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)

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

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A y B). En los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) el clearance corporal total de levetiracetam es un 50% del de los

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.A.

ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO SAIC
IF-2018-00795122-APN-DERMAANMAT

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI

FARMACEÚTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437

ORIGINAL



sujetos normales, pero es la disminución del clearance renal el que da cuenta de la mayor parte de la disminución.

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 anormalidades de comportamiento ocurren con más frecuencia durante las primeras cuatro semanas de tratamiento.

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. ejem. 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.

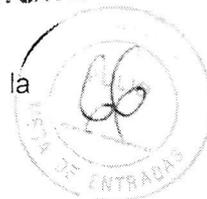
No se disponen de datos sobre la influencia de los antiácidos sobre la absorción del levetiracetam.

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.
IF-2018-00795122-APN-DEMI#ANMAT

Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
página 5 de 7 CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437



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.

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

Reacciones adversas

Los efectos adversos descritos con más frecuencia fueron:

- Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, amnesia, ataxia, convulsión, mareo, cefalea, hipercinesia, temblor.
- Trastornos psiquiátricos: agitación, depresión, labilidad emocional, hostilidad, insomnio, nerviosismo, trastornos de personalidad, pensamiento anormal, comportamiento anormal, agresión, cólera, ansiedad, confusión, alucinaciones, irritabilidad, alteraciones psicóticas, suicidio e ideación suicida.
- Trastornos gastrointestinales: diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia. El riesgo de anorexia es mayor cuando topiramato se coadministra con Levetiracetam.
- Trastornos laberínticos y del oído: vértigo.
- Trastornos visuales: diplopía.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, incremento de tos, faringitis, rinitis, sinusitis.
- Trastornos en la piel y en el tejido subcutáneo: rash, alopecia: en varios casos, se observó una recuperación al suspender el tratamiento.
- Trastornos hemáticos y del sistema linfático: leucopenia, neutropenia, pancitopenia, trombocitopenia.

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

Tratamiento de la sobredosificación

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.
ADRIANA C. CARAMES
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO SAIC
IF-2018-00795122-APN-DERM#ANMAT
Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
página 6 de 7 CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437

ORIGINAL



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

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

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: *Comprimidos recubiertos x 500 y 1000 mg:* envases con 10, 20, 30, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: ../../..

Forma de conservación

- Conservar entre 15 y 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

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

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N° 53.872

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires

17



LABORATORIOS CASASCO SAIC
IF-2018-00795122-APN-DERM#ANMAT
Dr. ALEJANDRO DANIEL SANTARELLI
FARMACÉUTICO
página 7 de 7 CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12.437



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-00795122-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 4 de Enero de 2018

Referencia: prospectos comprimidos recub 11256-17-9 Certif 53872

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.04 14:39:00 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.04 14:39:00 -03'00'