

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levetiracetam Sandoz 100 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado para solución para perfusión contiene 100 mg de levetiracetam.

Cada vial de 5 ml contiene 500 mg de levetiracetam.

Excipiente con efecto conocido:

Cada vial contiene 19,1 mg de sodio.

Un ml de concentrado contiene 3,82 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión

Concentrado transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Levetiracetam Sandoz está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Levetiracetam Sandoz está indicado como tratamiento concomitante:

- en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, adolescentes y en niños mayores de 4 años 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.

Levetiracetam Sandoz es una alternativa para los pacientes en los que la administración oral no es factible temporalmente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento con levetiracetam se puede iniciar tanto por administración intravenosa como por administración oral.

La conversión a o desde la administración oral a la administración intravenosa puede hacerse directamente sin modificar la dosis. Se debe mantener la dosis diaria total y la frecuencia de administración.

Crisis de inicio parcial

La dosis recomendada para la monoterapia (desde 16 años de edad) y la terapia concomitante es la misma, tal como se muestra a continuación.

Todas las indicaciones

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. No obstante, se puede administrar una dosis inicial más baja de 250 mg dos veces al día en base a la evaluación del médico de la reducción de las convulsiones frente a los posibles efectos adversos. Esta se puede aumentar a 500 mg dos veces al día después de dos semanas.

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 250 mg o 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

Adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o inferior y niños a partir de 4 años de edad

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiada de acuerdo con la edad, el peso y la dosis. Consulte la sección *Población pediátrica* para los ajustes de la dosis en función del peso.

Duración del tratamiento

No se tiene experiencia en la administración intravenosa de levetiracetam por un periodo superior a 4 días.

Suspensión del tratamiento

Si se ha de suspender 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 niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: las reducciones de dosis no deben exceder de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos 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” debajo).

Insuficiencia renal

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

La tabla siguiente indica cómo se debe ajustar 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 niños y adolescentes jóvenes, utilizando la siguiente fórmula (fórmula *Schwartz*):

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altura (cm) x ks}}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

ks= 0,55 en niños menores de 13 años y en adolescentes femeninas; ks= 0,7 en adolescentes varones.

Ajuste de la dosificación en 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
		Niños desde 4 años de edad y adolescentes que pesen menos de 50 kg
Normal	≥ 80	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) dos veces al día
Grave	< 30	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con enfermedad renal terminal bajo diálisis	--	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) una vez al día ⁽¹⁾⁽²⁾

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

(2) 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.

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.

Adolescentes (de 16 y 17 años) con un peso de 50 kg o más, con crisis convulsivas de inicio parcial con o sin generalización secundaria y recientemente diagnosticados con epilepsia.

Consulte la sección anterior en *Adultos (≥18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o más.*

Terapia concomitante en niños de 4 a 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 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deben exceder de aumentos o reducciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se debe utilizar la dosis menor eficaz para todas las indicaciones.

La dosis en niños con un peso de 50 kg o superior es la misma que en adultos para todas las indicaciones.

Consulte la sección anterior en *Adultos (≥18 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso de 50 kg o más* para todas las indicaciones

Dosis recomendada para niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial: 10 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima: 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	1500 mg dos veces al día

⁽¹⁾ Niños con un peso de 25 kg o inferior deben 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 niños menores de 4 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam concentrado para solución para perfusión en niños menores de 4 años.

Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Levetiracetam Sandoz es solamente para uso por vía intravenosa y la dosis recomendada se debe diluir, como mínimo, en 100 ml de un diluyente compatible y administrarse por vía intravenosa como una perfusión intravenosa de 15 minutos (ver sección 6.6).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la pirrolidona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 (ver sección 4.2).

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 sección 4.8).

Suicidio

Se han notificado casos de suicidio, intento de suicidio y pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con medicamentos 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 o comportamientos 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 modificar el tratamiento o interrumpirlo de forma gradual. Si se interrumpe, ver sección 4.2.

Empeoramiento de las convulsiones

Al igual que con otros tipos de fármacos antiepilépticos, el levetiracetam rara vez puede exacerbar la frecuencia o la gravedad de las convulsiones. Este efecto paradójico se informó principalmente durante el primer mes después del inicio o aumento de la dosis de levetiracetam, y fue reversible al suspender el fármaco o disminuir la dosis. Se debe advertir a los pacientes que consulten a su médico inmediatamente en caso de agravamiento de la epilepsia. Se ha notificado, por ejemplo, falta de eficacia o empeoramiento de las crisis epilépticas en pacientes con epilepsia asociada con mutaciones de la subunidad alfa 8 del canal de sodio dependiente de voltaje (SCN8A).

Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma

Se han observado casos raros de prolongación del intervalo QT del ECG durante la vigilancia poscomercialización. Levetiracetam debe usarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QTc, en pacientes tratados concomitantemente con fármacos que afecten al intervalo QTc o en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente relevante o alteraciones electrolíticas.

Población pediátrica

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.

Levetiracetam Sandoz contiene sodio

Este medicamento contiene 19,1 mg de sodio por vial, equivalente al 0,95% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 principal pero no el de levetiracetam. Con todo, los niveles de este metabolito se mantienen bajos.

Metotrexato.

Se ha notificado que la administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el aclaramiento de metotrexato, lo que conduce a un aumento/prolongación de la concentración plasmática de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos. Se deben vigilar cuidadosamente los niveles plasmáticos de metotrexato y levetiracetam en pacientes tratados de forma concomitante con estos dos medicamentos.

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 digoxina y de warfarina; no se modificó el tiempo de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética de levetiracetam.

Alcohol

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben recibir el consejo del especialista. Cuando una mujer esté planeando quedarse embarazada se debe revisar el tratamiento con levetiracetam. Al igual que con todos los medicamentos antiepilépticos, se debe evitar la retirada brusca de levetiracetam, ya que puede conducir a la aparición de crisis que pueden tener consecuencias graves para la mujer y para el feto.

Siempre que sea posible es preferible la monoterapia, ya que el tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos puede estar asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que con la monoterapia, dependiendo de los antiepilépticos asociados.

Embarazo

La gran cantidad de datos poscomercialización en mujeres embarazadas expuestas a monoterapia con levetiracetam (más de 1800, entre los que hay más de 1500 exposiciones ocurridas durante el 1^{er} trimestre)

no sugiere un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas graves. Sólo hay una evidencia limitada disponible sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos a monoterapia con levetiracetam en el útero. Sin embargo, los estudios epidemiológicos actuales (en aproximadamente 100 niños) no sugieren un riesgo aumentado de trastornos del desarrollo neurológico o retrasos.

Levetiracetam se puede usar durante el embarazo, si tras una cuidadosa evaluación, se considera clínicamente necesario. En ese caso, se recomienda la dosis efectiva más baja.

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.

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, se debe considerar la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniéndose en cuenta la importancia de la lactancia natural.

Fertilidad

En los estudios en animales no se detectó impacto sobre la fertilidad (ver sección 5.3). No hay datos clínicos disponibles, se desconoce el posible riesgo en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de levetiracetam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. 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.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de reacciones adversas 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 etiqueta abierta, así como con la experiencia post-comercialización. 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. Puesto que la exposición a levetiracetam intravenoso fue reducida y ya que las formulaciones oral e intravenosa son bioequivalentes, la información de seguridad de levetiracetam intravenoso se basará en levetiracetam oral.

Tabla 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 a la Clasificación por Órganos y Sistemas y por frecuencia. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad y su frecuencia se define de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia				Muy raras
	Muy	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	

<u>de MedDRA</u>	<u>Frecuentes</u>				
<u>Infecciones e infestaciones</u>	Nasofaringitis			Infección	
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>			Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia: neutropenia, agranulocitosis	
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>				Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis)	
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>		Anorexia	Disminución de peso, aumento de peso	Hiponatremia	
<u>Trastornos psiquiátricos</u>		Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad	Intento de suicidio, idea de suicidio, alteraciones psicóticas, comportamiento anormal, alucinaciones, ira, estado de confusión, ataque de pánico	Suicidio completado, trastornos de personalidad, pensamiento anormal, delirio	Trastorno obsesivo-compulsivo**
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	Somnolencia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareos, letargo, temblores	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, trastornos de la atención	Coreoatetosis, discinesia, hiperkinesia, alteración de la marcha, encefalopatía	Agravamiento de convulsiones síndrome neuroléptico maligno*
<u>Trastornos oculares</u>			Diplopía, visión borrosa		
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>		Vértigo			
<u>Trastornos cardiacos</u>				Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>		Tos			
<u>Trastornos</u>		Dolor		Pancreatitis	

<u>gastrointestinales</u>		abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas			
<u>Trastornos hepatobiliares</u>			Pruebas alteradas de la función hepática	Alteración hepática hepatitis	
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		Erupción cutánea	Alopecia, eczema, prurito,	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme	
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>			Debilidad muscular, mialgia	Rabdomiólisis y aumento de creatinfosfoquinasa sanguínea*	
<u>Trastornos renales y urinarios</u>				Lesión renal aguda	
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>		Astenia/fatiga			
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>			Lesión		

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

** Se han observado casos muy raros de aparición de trastornos obsesivo-compulsivos (TOC) en pacientes con antecedentes subyacentes de TOC o trastornos psiquiátricos durante la post-comercialización.

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam se administra junto con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam.

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

Los casos de encefalopatía generalmente ocurrieron al principio del tratamiento (de varios días a varios meses) y fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Población pediátrica

En pacientes entre 1 mes y menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes han sido tratados con levetiracetam en ensayos de etiqueta abierta controlados con placebo. Sesenta de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en 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 abiertos controlados con placebo. 233 de estos pacientes fueron tratados con levetiracetam en estudios controlados con placebo. En ambos grupos de edad pediátricos, estos datos se complementan con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

Además, 101 lactantes menores de 12 meses han sido expuestos en un estudio de seguridad posautorización. No se identificó ningún problema de seguridad nuevo con levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de reacciones adversas de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad y entre las indicaciones aprobadas epilepsia. Los resultados de seguridad en ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes pediátricos fueron consistentes con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas psiquiátricas y de comportamiento, más frecuentes en niños que en adultos. En niños y adolescentes de 4 a 16 años de edad, vómitos (muy frecuentes, 11,2%), agitación (frecuente, 3,4%), cambios de humor (frecuente, 2,1%), labilidad afectiva (frecuente, 1,7%), agresividad (frecuente, 8,2 %), comportamiento anormal (frecuente, 5,6%) y letargo (frecuente, 3,9%) se comunicaron con mayor frecuencia que en otros rangos de edad o en el perfil de seguridad global. En lactantes y niños de entre 1 mes y menos de 4 años de edad, irritabilidad (muy frecuente, 11,7%) y coordinación anormal (común, 3,3%) se comunicaron con mayor frecuencia 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 abierto de seguimiento a largo plazo no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en 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 a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

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

Tratamiento de la sobredosificación

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, otros antiepilépticos, código ATC: N03AX14.

El principio activo, 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.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar. 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 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 y niños mayores de 4 años, 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 o 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 o 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 dobleciego, 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.

35 lactantes menores de 1 año de edad con crisis de inicio parcial estuvieron expuestos en los ensayos clínicos controlados con placebo, de los cuales solo 13 eran menores de 6 meses.

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 al menos 6 meses y el 31,5% estuvieron libres de crisis tónico-clónicas durante al menos 1 año.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético se ha determinado mediante la administración oral. Una dosis única de 1.500 mg de levetiracetam diluida en 100 ml de un diluyente compatible y administrada por perfusión intravenosa durante 15 minutos es bioequivalente a una toma por vía oral de 1.500 mg de levetiracetam, administrada en 3 comprimidos de 500 mg.

Se evaluó la administración intravenosa de dosis de hasta 4.000 mg diluidas en 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% perfundidas durante 15 minutos y dosis de hasta 2.500 mg diluidas en 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% perfundidas durante 5 minutos. Los perfiles farmacocinético y de seguridad no identificaron ningún aspecto problemático relacionado con la seguridad.

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.

Adultos y adolescentes

Distribución

La concentración plasmática máxima (C_{max}) observada en 17 sujetos tras una dosis única intravenosa de 1.500 mg perfundidos durante 15 minutos, fue de $51 + 19 \mu\text{g/ml}$ (media aritmética + desviación estándar). No se dispone de datos de distribución tisular en humanos.

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

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

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* de 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 principal vía 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 principal 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 principal 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 sección 4.2).

Insuficiencia renal

El aclaramiento corporal aparente está correlacionado con el aclaramiento de creatinina, tanto para levetiracetam como para su metabolito principal. Así, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de Levetiracetam Sandoz en función del aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2).

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 sección 4.2).

Población pediátrica

Niños (4 a 12 años)

No se ha investigado la farmacocinética tras la administración intravenosa en pacientes pediátricos. Sin embargo, basándonos en las características farmacocinéticas de levetiracetam, en la farmacocinética tras la administración intravenosa en adultos y en la farmacocinética tras la administración oral en niños, se espera que la exposición (AUC) a levetiracetam sea similar en pacientes pediátricos de 4 a 12 años tras la administración oral y tras la administración intravenosa.

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.

5.3. 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 ensayos clínicos, pero vistos en la rata y en menor grado en el ratón a niveles de exposición similares a los niveles de exposición en 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 ninguna reacción adversa 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 [MRHD] 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 3.600 mg/kg/día. A 3.600 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 3.600 mg/kg/día para ratas hembra preñadas (12 veces la MRHD en base a los mg/m²) y 1.200 mg/kg/día para los fetos.

Se realizaron cuatro estudios de desarrollo embriofetal en conejos cubriendo dosis de 200, 600, 800, 1.200 y 1.800 mg/kg/día. El nivel de dosis de 1.800 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 1.800 mg/kg/día. El NOAEL fue \geq 1.800 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 1.800 mg/kg/día (6-17 veces la MRHD en base a los mg/m²).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Acetato de sodio trihidrato
Cloruro de sodio
Ácido acético glacial
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

2 años

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente después de su dilución. En caso de no ser utilizado inmediatamente, el tiempo y condiciones de conservación previas al siguiente uso son responsabilidad del usuario y no deben ser superiores a 24 horas entre 2 y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.
Para las condiciones de conservación del producto tras la dilución, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El concentrado para solución para perfusión está contenido en un vial de cristal transparente tipo I con tapón de goma de bromobutilo recubiertos de teflón y sellados con una tapa abatible de aluminio/polipropileno insertado en una caja de cartón.

Tamaños de envase:
1 x 5 ml, 5 x 5 ml, 10 x 5 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ver en la Tabla 1 la preparación recomendada y administración de Levetiracetam Sandoz 100 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG para lograr la dosis diaria total de 500 mg, 1.000 mg, 2.000 mg o 3.000 mg repartidos en dos dosis.

Tabla 1. Preparación y administración de Levetiracetam Sandoz 100 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG.

Dosis	Volumen de retirada	Volumen de diluyente	Tiempo de perfusión	Frecuencia de administración	Dosis diaria total
250 mg	2,5 ml (medio vial de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Dos veces al día	500 mg/día
500 mg	5 ml (un vial de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Dos veces al día	1.000 mg/día
1.000 mg	10 ml (dos viales de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Dos veces al día	2.000 mg/día
1.500 mg	15 ml (tres viales de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Dos veces al día	3.000 mg/día

Este medicamento es para un solo uso, por lo que la solución no utilizada se debe desechar.

Se halló que lLevetiracetam Sandoz100 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG era físicamente compatible y químicamente estable cuando se mezcla con los siguientes diluyentes durante al menos 24 horas y conservado en bolsas de PVC a temperatura ambiente controlada de 15-25°C.

Diluyentes:

- Inyección de cloruro de sodio (0,9%)
- Inyección de lactato de Ringer
- Inyección de dextrosa 5%

No deberían usarse medicamentos que presenten partículas o signos de decoloración.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Levetiracetam Sandoz 100 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG, Nº Registro: 75.531

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27/02/2012

Fecha de la última renovación: 12/02/2016.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2023