

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solución oral EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 100 mg de levetiracetam.

Excipientes con efecto conocido:

Cada ml contiene 1,50 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E218), 0,15 mg de parahidroxibenzoato de propilo (E216), 290 mg de maltitol líquido (E965), 3,26 mg de propilenglicol (E1520) y 0,25 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución transparente, de color ligeramente marrón amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Levetiracetam Actavis Group está indicado como terapia concomitante

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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 inferior a 50 kg y niños a partir de 1 mes 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.

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 lactantes mayores de 6 meses, 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; en lactantes (menores de 6 meses): las reducciones de dosis no deben exceder de los 7 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”).

Insuficiencia renal

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

La siguiente tabla indica cómo debe ajustarse la dosis en pacientes adultos. Para utilizar esta tabla de dosificación se necesita una estimación del aclaramiento de creatinina (CLcr) del paciente en ml/min. 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 siguiente fórmula:

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

Después, 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 con diálisis ⁽¹⁾	-	500 a 1 000 mg una vez al día ⁽²⁾
---	---	--

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

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

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

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

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

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

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

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

⁽¹⁾ Levetiracetam Actavis Group solución oral debe utilizarse para administrar dosis inferiores a 250 mg, para administrar dosis que no sean múltiplo de 250 mg cuando la recomendación de la dosis no se alcanza tomando varios comprimidos y para pacientes que no puedan tragar los comprimidos.

⁽²⁾ Se recomienda una dosis de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

⁽³⁾ Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

⁽⁴⁾ Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Después de la diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el aclaramiento de creatinina puede subestimar el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, se recomienda una reducción del 50 % de la dosis de mantenimiento diario cuando el aclaramiento de creatinina es $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Población pediátrica

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

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

Monoterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de levetiracetam en 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 lactantes de 6 a 23 meses, niños (de 2 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) con un peso inferior a 50 kg

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 de 10 mg/kg dos veces al día cada 2 semanas hasta los 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. La dosis eficaz más baja se debe utilizar para todas las indicaciones.

La dosis en niños de 50 kg o más es la misma que en los 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 lactantes desde 6 meses de edad, niños y adolescentes:

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

A partir de 50 kg ⁽²⁾	500 mg dos veces al día	1 500 mg dos veces al día
----------------------------------	-------------------------	---------------------------

⁽¹⁾ Los niños con un peso de 25 kg o inferior deben, preferiblemente, iniciar el tratamiento con Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solución oral EFG.

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

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

La dosis terapéutica inicial es 7 mg/kg dos veces al día.

Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse desde 7 mg/kg dos veces al día cada 2 semanas hasta la dosis recomendada de 21 mg/kg dos veces al día. Los cambios en las dosis no deben exceder de aumentos o disminuciones de 7 mg/kg dos veces al día cada dos semanas.

Se debe utilizar la dosis eficaz más baja.

Los lactantes deben empezar el tratamiento con Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solución oral EFG.

Dosis recomendada para lactantes desde 1 mes a menos de 6 meses de edad:

Peso	Dosis inicial: 7 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima: 21 mg/kg dos veces al día
4 kg	28 mg (0,3 ml) dos veces al día	84 mg (0,85 ml) dos veces al día
5 kg	35 mg (0,35 ml) dos veces al día	105 mg (1,05 ml) dos veces al día
7 kg	49 mg (0,5 ml) dos veces al día	147 mg (1,5 ml) dos veces al día

Hay tres presentaciones disponibles:

- Un frasco de 300 ml con jeringa para administración oral de 10 ml (administrando hasta 1 000 mg de levetiracetam) graduada cada 0,25 ml (correspondiente a 25 mg). Esta presentación se debe prescribir a niños a partir de 4 años de edad, adolescentes y adultos.
- Un frasco de 300 ml con jeringa para administración oral de 3 ml (administrando hasta 300 mg de levetiracetam) graduada cada 0,1 ml (correspondiente a 10 mg). Para asegurar la exactitud de la dosificación, esta presentación se debe prescribir a lactantes y niños pequeños de 6 meses a menos de 4 años de edad.
- Un frasco de 300 ml con jeringa para administración oral de 1 ml (administrando hasta 100 mg de levetiracetam) graduada cada 0,05 ml (correspondiente a 5 mg). Para asegurar la exactitud de la dosificación, esta presentación se debe prescribir a lactantes de 1 mes a menos de 6 meses de edad.

Forma de administración

La solución oral puede diluirse en un vaso de agua o en un biberón y puede administrarse con o sin alimentos. Tras la administración oral de levetiracetam se puede apreciar su sabor amargo.

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 fármacos antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis 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 crisis epilépticas

Como sucede en el caso de otros tipos de antiepilépticos, levetiracetam puede agravar, en raras ocasiones, la frecuencia o la intensidad de las crisis epilépticas. Este efecto paradójico se notificó principalmente durante el primer mes después del inicio o del aumento de la dosis de levetiracetam y fue reversible tras la interrupción o la reducción de la dosis del fármaco. Se debe advertir a los pacientes que consulten a su médico de inmediato 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 en el electrocardiograma

Se han observado casos raros de prolongación del intervalo QT en el ECG durante la post-comercialización. Levetiracetam se debe usar con cuidado en pacientes con prolongación del intervalo QTc, en pacientes tratados de forma concomitante con fármacos que afecten al intervalo QTc o en

pacientes con enfermedades cardíacas preexistentes o alteraciones electrolíticas de importancia.

Población pediátrica

Los datos disponibles en niños no sugirieron 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.

Excipientes

Parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216)
Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solución oral EFG puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216).

Maltitol líquido

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solución oral EFG contiene maltitol líquido. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Propilenglicol (E1520)

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solución oral EFG contiene 3,26 mg de propilenglicol (E1520) en cada ml.

La administración conjunta con cualquier sustrato para la alcohol deshidrogenasa tal como el etanol puede provocar reacciones adversas graves en recién nacidos.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos antiepilépticos

Los datos pre-comercialización de los estudios clínicos realizados en adultos indican que levetiracetam no influyó en las concentraciones séricas de los medicamentos antiepilépticos existentes (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que estos medicamentos antiepilépticos no influyeron en la farmacocinética de levetiracetam.

Como en adultos, no hay evidencia 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 estacionario de carbamazepina y valproato. Sin embargo, los datos sugirieron 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), un agente bloqueante de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento renal del metabolito primario pero no de levetiracetam. Sin embargo, la concentración de este metabolito se mantiene baja.

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 modificaron los tiempos de protrombina. La coadministración con digoxina, anticonceptivos orales y warfarina no tuvo influencia sobre la farmacocinética de levetiracetam.

Laxantes

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

Alimentos y alcohol

El grado de absorción de levetiracetam no se alteró por los alimentos, aunque la velocidad de absorción se redujo ligeramente. No se dispone de datos sobre la interacción de 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 1 800, entre los que hay más de 1 500 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 la concentración de levetiracetam. Se ha observado una 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 consiguiente, no se recomienda la lactancia. Sin embargo, si durante el periodo de lactancia es necesario el tratamiento con levetiracetam, debe considerarse la relación beneficio/riesgo del tratamiento teniéndose en cuenta la importancia de la lactancia.

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 en aquellos pacientes que 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 extensión 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.

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación se incluye una tabla de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (en adultos, adolescentes, niños y lactantes > 1 mes) y en la experiencia poscomercialización 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 ($<1/10\ 000$).

<u>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</u>	<u>Frecuencia</u>				
	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>	<u>Muy raras</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 de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas	

<u>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</u>	<u>Frecuencia</u>				
	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>	<u>Muy raras</u>
				sistémicos (DRESS), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis)	
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>		Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia	
<u>Trastornos psiquiátricos</u>		Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad	Intento de suicidio, ideación suicida, alteraciones psicóticas, comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación	Suicidio completado, trastornos de personalidad, pensamiento anormal, delirio	Trastorno obsesivo-compulsivo**
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	Somnolencia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención	Coreoatetosis, discinesia, hipercinesia, alteración de la marcha, encefalopatía, crisis epilépticas agravadas, síndrome neuroléptico maligno*	
<u>Trastornos oculares</u>			Diplopia, visión borrosa		
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>		Vértigo			
<u>Trastornos cardíacos</u>				Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>		Tos			
<u>Trastornos gastrointestinales</u>		Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas		Pancreatitis	
<u>Trastornos hepatobiliares</u>			Pruebas anormales de la función hepática	Fallo hepático, hepatitis	

<u>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</u>	<u>Frecuencia</u>				
	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>	<u>Raras</u>	<u>Muy raras</u>
<u>Trastornos renales y urinarios</u>				Lesión renal aguda	
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		Rash	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 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 se administra levetiracetam junto con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó una recuperación al suspender el tratamiento con levetiracetam. En alguno de los casos de pancitopenia se identificó supresión de la médula ósea.

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

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

Un estudio de seguridad pediátrica doble ciego, controlado con placebo con diseño de no-inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con crisis de inicio parcial. Se concluyó que levetiracetam no era diferente (no era inferior) a placebo con respecto al cambio en la puntuación en la escala “Leiter-R Attention and Memory, Memory Screen Composite” desde el inicio en la población por protocolo. Los resultados relacionados con la función emocional y el comportamiento, medidos de forma estandarizada y sistemática usando un instrumento validado (CBCL – Achenbach Child Behaviour Checklist), indicaron un empeoramiento del comportamiento agresivo en los pacientes tratados con levetiracetam. Sin embargo los sujetos que tomaron levetiracetam en el ensayo de seguimiento a largo plazo abierto no experimentaron un empeoramiento, de media, 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 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 nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

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 sobredosis

Tras una sobredosis aguda, puede vaciarse el contenido del estómago por lavado gástrico o por inducción de la emesis. 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 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 (enantiómero S de la 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 las características básicas de la célula y la neurotransmisión normal.

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

Eficacia clínica y seguridad

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

En adultos, la eficacia de levetiracetam ha sido demostrada en 3 ensayos doble ciego, controlados con placebo a dosis de 1 000 mg, 2 000 mg 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 doble ciego, controlado con placebo, en el que se incluyeron 198 pacientes y con una duración de tratamiento de 14 semanas. En este ensayo, los pacientes recibieron levetiracetam a una dosis fija de 60 mg/kg/día (administrada dos veces al día).

El 44,6 % de los pacientes tratados con levetiracetam y el 19,6 % de los pacientes tratados con placebo tuvieron una reducción de al menos el 50 % desde el inicio, en la frecuencia de crisis de inicio parcial por semana. Con un tratamiento continuado a largo plazo, el 11,4 % de los pacientes estuvieron libres de crisis durante al menos 6 meses y el 7,2 % estuvieron libres de crisis durante al menos 1 año.

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

La medida principal de la efectividad fue la tasa de respondedores (porcentaje de pacientes con una reducción de ≥ 50 % de media de la frecuencia de las crisis de inicio parcial diarias desde el inicio) evaluada por medio de un lector central ciego utilizando un vídeo electroencefalograma (EEG) durante 48 horas. El análisis de la eficacia consistió en 109 pacientes que tuvieron, al menos, 24 horas de vídeo EEG tanto al inicio como en periodos de evaluación. El 43,6 % de los pacientes tratados con levetiracetam y el 19,6 % de los pacientes con placebo se consideraron como respondedores. Los resultados son coherentes entre los grupos de edad. Con tratamiento continuado a largo plazo, el 8,6 % de los pacientes estuvieron libres de crisis durante al menos 6 meses y el 7,8 % estuvieron libres de crisis durante al menos 1 año.

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 sólo 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 (LC) 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 400 - 1 200 mg/día de carbamazepina LC o a 1 000 - 3 000 mg/día de levetiracetam, 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 LC alcanzaron un periodo de 6 meses libres de crisis; la diferencia absoluta ajustada entre los tratamientos fue de 0,2 % (IC del 95 %: -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 LC 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

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

Debido a que su absorción es completa y lineal, se pueden predecir los niveles plasmáticos, expresados como mg/kg de peso corporal, tras la administración oral de levetiracetam. Por consiguiente, no es necesario monitorizar los niveles plasmáticos de levetiracetam. En adultos y niños se ha mostrado una correlación significativa entre las concentraciones en saliva y en plasma (la relación de concentraciones saliva/plasma va de 1 a 1,7 para la formulación de comprimidos y para la formulación de solución oral 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 %.

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanzan 1,3 horas después de su administración. El estado de equilibrio se alcanza a los dos días con la pauta de administración de dos veces al día.

Las concentraciones máximas ($C_{m\acute{a}x}$) después de una dosis única de 1 000 mg y repetida de 1 000 mg dos veces al día son del 31 y 43 µg/ml, respectivamente.

El grado de absorción es independiente de la dosis y no se altera por los alimentos.

Distribución

No se dispone de datos de distribución tisular en humanos.

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

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

Biotransformación

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

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

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

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

En cultivos de hepatocitos humanos, levetiracetam tuvo poco o ningún efecto sobre el CYP1A2,

SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam provocó una leve inducción del CYP2B6 y del CYP3A4. Los datos de interacciones *in vitro* e *in vivo* con anticonceptivos orales, digoxina y warfarina indican que no se espera que exista una inducción enzimática significativa *in vivo*. Por tanto, es muy poco probable que levetiracetam interaccione con otras sustancias, o viceversa.

Eliminación

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

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

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 posterior reabsorción tubular y que el metabolito primario se excreta también por secreción tubular activa en adición a la filtración glomerular. La eliminación de levetiracetam está correlacionada con el aclaramiento de creatinina.

Pacientes de edad avanzada

En la vejez, la vida media se incrementa alrededor de un 40 % (10 a 11 horas). Esto está relacionado con la disminución de la función renal en esta población (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

El aclaramiento corporal aparente está correlacionado con el aclaramiento de creatinina, tanto para levetiracetam como para su metabolito primario. Así, en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se recomienda ajustar la dosis diaria de mantenimiento de Levetiracetam Actavis Group en base al 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 del 51 %.

Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada no hubo una 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 (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 semivida 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. La concentración plasmática máxima se observó entre 0,5 y 1,0 horas después de la administración. Para las concentraciones plasmáticas máximas y el área bajo la curva se observaron incrementos lineales y proporcionales a la dosis. La vida media de eliminación fue aproximadamente de 5 horas. El aclaramiento corporal aparente fue de 1,1 ml/min/kg.

Lactantes y niños (de 1 mes a 4 años)

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

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

No se observó 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 calculada en mg/m² o como exposición) en los padres y en la generación F1.

Se realizaron dos estudios de desarrollo embriofetal (DEF) en ratas con 400, 1 200 y 3 600 mg/kg/día. Con 3 600 mg/kg/día, sólo en uno de los dos estudios de DEF 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 mortalidad embrionaria 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 dosis diaria máxima recomendada en humanos (MRHD), calculada en 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, calculada en 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, calculada en mg/m²).

Los 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, calculada en mg/m²).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Citrato de sodio
Ácido cítrico monohidrato
Parahidroxibenzoato de metilo (E218)
Parahidroxibenzoato de propilo (E216)
Glicirrizato de amonio
Glicerina
Glicerol (E422)
Maltitol líquido (E965)
Acesulfamo potásico (E950)
Aroma de uva (contiene propilenglicol)
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3años.
Tras la primera apertura: 7 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio ámbar de 300 ml (tipo III) con tapón blanco a prueba de niños (polipropileno), acompañado de una jeringa oral graduada de 10 ml (polipropileno, polietileno), todo ello contenido en una caja de cartón.

Frasco de vidrio ámbar de 300 ml (tipo III) con tapón blanco a prueba de niños (polipropileno), acompañado de una jeringa oral graduada de 3 ml (polipropileno, polietileno) y un adaptador para la jeringa (polietileno), todo ello contenido en una caja de cartón.

Frasco de vidrio ámbar de 300 ml (tipo III) con tapón blanco a prueba de niños (polipropileno), acompañado de una jeringa oral graduada de 1 ml (polipropileno, polietileno) y un adaptador para la jeringa (polietileno), todo ello contenido en una caja de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/738/001

EU/1/11/738/002

EU/1/11/738/003

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

Fecha de la primera autorización: 05/diciembre/2011

Fecha de la última renovación: 08/agosto/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO DE USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Balkanpharma – Troyan AD
1 Krayrechna Str.
BG-5600 Troyan
Bulgaria

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche de cartón para frasco de 300 ml con jeringa de 1 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solución oral EFG
levetiracetam
Para niños de 1 mes a menos de 6 meses.

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada ml contiene 100 mg de levetiracetam.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene E216, E218, maltitol líquido (E965) y propilenglicol (E1520). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

300 ml de solución oral con una jeringa para administración oral de 1 ml y un adaptador.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Utilizar la jeringa para administración oral de 1 ml y el adaptador incluidos en el envase.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP
No usar 7 meses después de la primera apertura del frasco.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islandia

12. NUMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/738/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Etiqueta para frasco de 300 ml con jeringa de 1 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solución oral EFG
levetiracetam
Para niños de 1 mes a menos de 6 meses.

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada ml contiene 100 mg de levetiracetam.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene E216, E218, maltitol líquido (E965) y propilenglicol (E1520).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

300 ml de solución oral

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Utilizar la jeringa para administración oral de 1 ml y el adaptador incluidos en el envase.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP
No usar 7 meses después de la primera apertura del frasco.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Logo de Actavis]

12. NUMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/738/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche de cartón para frasco de 300 ml con jeringa de 3 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solución oral EFG
levetiracetam
Para niños de 6 meses a menos de 4 años

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada ml contiene 100 mg de levetiracetam.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene E216, E218, maltitol líquido (E965) y propilenglicol (E1520). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

300 ml de solución oral con una jeringa para administración oral de 3 ml y un adaptador.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Utilizar la jeringa para administración oral de 3 ml y el adaptador incluidos en el envase.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP
No usar 7 meses después de la primera apertura del frasco.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islandia

12. NUMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/738/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**Etiqueta para frasco de 300 ml con jeringa de 3 ml****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solución oral EFG
levetiracetam
Para niños de 6 meses a menos de 4 años.

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada ml contiene 100 mg de levetiracetam.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene E216, E218, maltitol líquido (E965) y propilenglicol (E1520).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

300 ml de solución oral

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Utilizar la jeringa para administración oral de 3 ml y el adaptador incluidos en el envase.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP
No usar 7 meses después de la primera apertura del frasco.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Logo de Actavis]

12. NUMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/738/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche de cartón para frasco de 300 ml con jeringa de 10 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solución oral EFG
levetiracetam
Para adultos y niños a partir de 4 años de edad

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada ml contiene 100 mg de levetiracetam.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene E216, E218, maltitol líquido (E965) y propilenglicol (E1520). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

300 ml de solución oral con una jeringa para administración oral de 10 ml.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Utilizar la jeringa para administración oral de 10 ml incluida en el envase.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP
No usar 7 meses después de la primera apertura del frasco.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Islandia

12. NUMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/738/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**Etiqueta para frasco de 300 ml con jeringa de 10 ml****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solución oral EFG
levetiracetam
Para adultos y niños a partir de 4 años de edad

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada ml contiene 100 mg de levetiracetam.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene E216, E218, maltitol líquido (E965) y propilenglicol (E1520).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

300 ml de solución oral

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Utilizar la jeringa para administración oral de 10 ml incluida en el envase

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP
No usar 7 meses después de la primera apertura del frasco.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Logo de Actavis]

12. NUMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/738/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solución oral EFG levetiracetam

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo empiece a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Levetiracetam Actavis Group y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Levetiracetam Actavis Group
3. Cómo tomar Levetiracetam Actavis Group
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Levetiracetam Actavis Group
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Levetiracetam Actavis Group y para qué se utiliza

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

Levetiracetam Actavis Group se utiliza:

- en solitario en adultos y adolescentes de 16 años de edad o mayores con epilepsia diagnosticada recientemente, para tratar una forma de epilepsia. La epilepsia es una enfermedad donde los pacientes tienen ataques (crisis). Levetiracetam se utiliza para la forma de epilepsia en la cual las crisis inicialmente afectan sólo a un lado del cerebro, pero pueden después extenderse a zonas más amplias en los dos lados del cerebro (crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria). Su médico le ha recetado levetiracetam para reducir el número de crisis.
- conjuntamente con otros medicamentos antiepilépticos para tratar:
 - las crisis de inicio parcial con o sin generalización en adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de 1 mes de edad
 - las crisis mioclónicas (sacudidas tipo shock, cortas, de un músculo o grupo de músculos) en adultos y adolescentes a partir de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil,
 - las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (crisis mayores, incluyendo pérdida de consciencia) en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con epilepsia idiopática generalizada (tipo de epilepsia que se piensa que tiene una causa genética).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Levetiracetam Actavis Group

No tome Levetiracetam Actavis Group

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Levetiracetam Actavis Group

- Si padece problemas de riñón, siga las instrucciones de su médico. Él decidirá si debe ajustar la dosis a tomar.

- Si observa cualquier disminución en el crecimiento de su hijo o un desarrollo de la pubertad inesperado, contacte con su médico.
- Un pequeño número de personas en tratamiento con antiepilépticos tales como levetiracetam han tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Si tiene cualquier síntoma de depresión y/o pensamientos suicidas, contacte con su médico.
- Si tiene antecedentes médicos o familiares de ritmo cardíaco irregular (visible en el electrocardiograma), o si tiene una enfermedad y/o toma un tratamiento que le haga(n) propenso a arritmias cardíacas o desequilibrios de sales.

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

- Pensamientos anormales, sensación de irritabilidad o reacciona de forma más agresiva de lo normal o si usted o su familia y amigos notan cambios importantes en el estado de ánimo o comportamiento.
- Agravamiento de la epilepsia:
En raras ocasiones, las crisis epilépticas pueden empeorar o producirse con más frecuencia, principalmente durante el primer mes después del inicio del tratamiento o del aumento de la dosis.
En una forma muy rara de epilepsia de inicio temprano (epilepsia asociada con mutaciones SCN8A) que causa múltiples tipos de crisis epilépticas y pérdida de habilidades, puede notar que las crisis siguen presentes o empeoran durante el tratamiento.

Si experimenta alguno de estos síntomas nuevos mientras toma Levetiracetam Actavis Group, acuda a un médico tan pronto como sea posible.

Niños y adolescentes

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

Uso de Levetiracetam Actavis Group con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

No tome macrogol (medicamento utilizado como laxante) durante una hora antes y una hora después de tomar levetiracetam ya que podría reducir su efecto.

Embarazo y lactancia

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

Levetiracetam sólo se puede utilizar durante el embarazo si, después de una cuidadosa evaluación, su médico lo considera necesario.

No debe abandonar su tratamiento sin comentarlo antes con su médico. No se puede excluir completamente el riesgo de defectos de nacimiento para el bebé.

No se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

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

Levetiracetam Actavis Group contiene parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, manitol, propilenglicol y sodio

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E218) y parahidroxibenzoato de propilo (E216). Este medicamento contiene maltitol. Si su

médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento. Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solución oral EFG contiene propilenglicol (E1520). Si el bebé tiene menos de 4 semanas de edad, consulte a su médico o farmacéutico, en particular si al bebé se le han administrado otros medicamentos que contengan propilenglicol o alcohol.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Levetiracetam Actavis Group

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

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

Tome la solución oral siguiendo las instrucciones de su médico.

Monoterapia (desde 16 años de edad)

Adultos (≥18 años) y adolescentes desde 16 años de edad:

Mida la dosis apropiada utilizando la jeringa de 10 ml incluida en el envase para pacientes de 4 años de edad en adelante.

Dosis recomendada: Levetiracetam Actavis Group se toma dos veces al día, repartido en dos dosis iguales, cada una de entre 5 ml (500 mg) y 15 ml (1 500 mg).

Cuando empiece a tomar Levetiracetam Actavis Group, su médico le prescribirá una **dosis inferior** durante 2 semanas antes de administrarle la dosis diaria más baja.

Terapia concomitante

Dosis en adultos y adolescentes (de 12 a 17 años):

Mida la dosis apropiada utilizando la jeringa de 10 ml incluida en el envase para pacientes de 4 años de edad en adelante.

Dosis recomendada: Levetiracetam Actavis Group se toma dos veces al día, repartido en dos dosis iguales, cada una de entre 5 ml (500 mg) y 15 ml (1 500 mg).

Dosis en niños de 6 meses de edad en adelante

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

Para niños de 6 meses a 4 años, mida la dosis apropiada utilizando la jeringa de 3 ml incluida en el envase.

Para niños mayores de 4 años, mida la dosis apropiada utilizando la jeringa de 10 ml incluida en el envase.

Dosis recomendada: Levetiracetam Actavis Group se toma dos veces al día, repartido en dos dosis iguales, cada una de entre 0,1 ml (10 mg) y 0,3 ml (30 mg) por kg de peso corporal del niño (ver ejemplos de dosis en la tabla más abajo).

Dosis en niños de 6 meses de edad en adelante

Peso	Dosis inicial: 0,1 ml/kg dos veces al día	Dosis máxima: 0,3 ml/kg dos veces al día
6 kg	0,6 ml dos veces al día	1,8 ml dos veces al día
8 kg	0,8 ml dos veces al día	2,4 ml dos veces al día
10 kg	1 ml dos veces al día	3 ml dos veces al día
15 kg	1,5 ml dos veces al día	4,5 ml dos veces al día
20 kg	2 ml dos veces al día	6 ml dos veces al día
25 kg	2,5 ml dos veces al día	7,5 ml dos veces al día
A partir de 50 kg	5 ml dos veces al día	15 ml dos veces al día

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

Para niños de 1 mes a menos de 6 meses, mida la dosis apropiada utilizando la jeringa de **1 ml** incluida en el envase.

Dosis recomendada: Levetiracetam Actavis Group se toma dos veces al día, repartido en dos dosis iguales, cada una de entre 0,07 ml (7 mg) y 0,21 ml (21 mg) por kg de peso corporal del lactante (ver ejemplos de dosis en la tabla de abajo).

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

Peso	Dosis inicial: 0,07 ml/kg dos veces al día	Dosis máxima: 0,21 ml/kg dos veces al día
4 kg	0,3 ml dos veces al día	0,85 ml dos veces al día
5 kg	0,35 ml dos veces al día	1,05 ml dos veces al día
6 kg	0,45 ml dos veces al día	1,25 ml dos veces al día
7 kg	0,5 ml dos veces al día	1,5 ml dos veces al día

Forma de administración:

Después de medir la dosis correcta con una jeringa apropiada, Levetiracetam Actavis Group solución oral se puede diluir en un vaso de agua o en un biberón. Puede tomar Levetiracetam Actavis Group con o sin alimentos. Tras la administración oral de levetiracetam se puede apreciar su sabor amargo.

Instrucciones para la correcta administración:

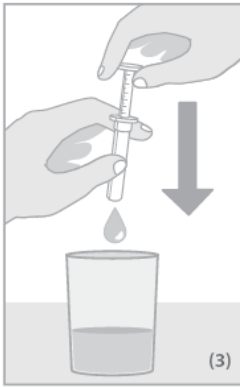
Instrucciones para la correcta administración con jeringa de 10 ml



Abra el frasco. Antes de comenzar a medir la cantidad de solución oral, asegúrese que el émbolo blanco se encuentra dentro el cuerpo dosificador transparente de la jeringa. Para medir la cantidad, utilice una mano para sujetar el cuerpo dosificador y con la otra mano tire del émbolo hasta que alcance la marca correspondiente a la cantidad en mililitros (ml) recetada por su médico (Figura 1).



Saque la jeringa del frasco sujetándola por el cuerpo dosificador (Figura 2).



Vacíe el contenido de la jeringa en un vaso de agua empujando el émbolo. Asegúrese que ha bebido todo el contenido del vaso. El contenido de la jeringa también puede administrarse directamente desde la jeringa a la boca, o ser vaciado en una cuchara (Figura 3).

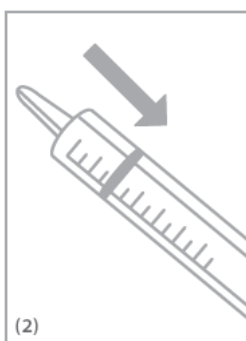


Lave la jeringa con agua después de su uso y cierre el frasco con el tapón de rosca de plástico (Figura 4).

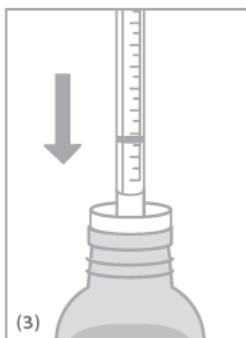
Instrucciones para la correcta administración con jeringas de 1 ml y 3 ml con un adaptador



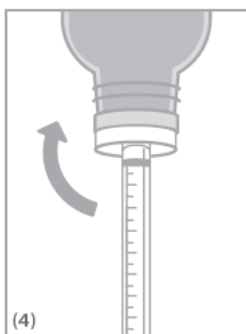
Abra el frasco y empuje el adaptador de la jeringa firmemente en el cuello del frasco (Figura 1).



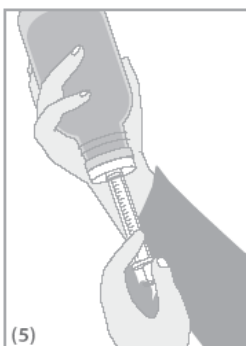
Tome la jeringa y tire un poco del émbolo (Figura 2).



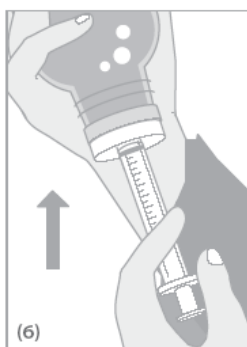
Empuje la punta de la jeringa en la abertura del adaptador. Empuje el émbolo hacia dentro lentamente para introducir aire dentro del frasco (Figura 3).



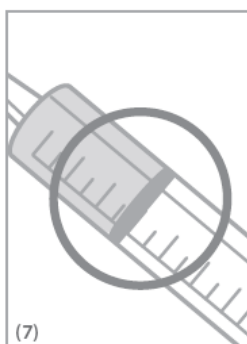
Ponga el frasco boca abajo sin sacar la jeringa (Figura 4).



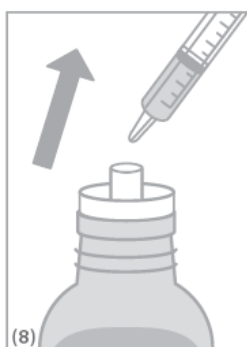
Tire del émbolo y llene la jeringa con una cantidad de solución ligeramente mayor que la dosis recetada (Figura 5)



Si aparecen burbujas en la jeringa mantenga el frasco boca abajo, empuje ligeramente el émbolo y tire de él hacia atrás nuevamente. Repita la operación hasta que no haya burbujas en la jeringa (Figura 6).



Empuje el émbolo lentamente hasta la marca de graduación correspondiente a la cantidad en mililitros (ml) recetada por su médico (Figura 7).



Ponga el frasco boca arriba y retire la jeringa (Figura 8).



En el caso de niños pequeños coloque suavemente la punta de la jeringa en la boca del niño hacia la cara interior de la mejilla. Empuje el émbolo lentamente y permita al niño tragar el contenido de la

jeringa. El contenido de la jeringa también puede vaciarse en un vaso de agua o un biberón. Asegúrese que bebe todo el contenido del vaso o biberón (Figura 9).



Lave la jeringa con agua después de su uso y cierre el frasco con el tapón de rosca de plástico (Figura 10).

Duración del tratamiento

- Levetiracetam Actavis Group se utiliza como tratamiento crónico. Debe continuar con el tratamiento con Levetiracetam Actavis Group durante el tiempo indicado por su médico.
- No deje su tratamiento sin la recomendación de su médico ya que pueden aumentar sus crisis.

Si toma más Levetiracetam Actavis Group del que debe

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

Contacte con su médico si ha tomado más Levetiracetam Actavis Group del que debiera. Su médico establecerá el mejor tratamiento posible de la sobredosis.

Si olvidó tomar Levetiracetam Actavis Group

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 Levetiracetam Actavis Group

La finalización del tratamiento con Levetiracetam Actavis Group debe efectuarse de forma gradual para evitar un incremento de las crisis. Si su médico decide parar su tratamiento con Levetiracetam Actavis Group, él/ella le dará las instrucciones para la retirada gradual de Levetiracetam Actavis Group, si decide suspender su tratamiento con este medicamento.

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

- debilidad, mareo o dificultad para respirar, ya que éstos pueden ser signos de una reacción alérgica (anafiláctica) grave;
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (edema de Quincke);
- síntomas de gripe y erupción en la cara seguido de una erupción prolongada con temperatura elevada, niveles de enzimas hepáticas elevados en tests sanguíneos y un aumento en un tipo de células blancas sanguíneas (eosinofilia) y nódulos linfáticos agrandados (Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS));

- síntomas como bajo volumen de orina, cansancio, náuseas, vómitos, confusión e hinchazón de piernas, brazos o pies, ya que puede ser un signo de disminución súbita de la función renal;
- una erupción cutánea que puede formar ampollas y puede aparecer como pequeñas dianas (puntos centrales oscuros rodeados por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde) (eritema multiforme);
- una erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Stevens-Johnson);
- una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (necrólisis epidérmica tóxica);
- signos de cambios mentales graves o si alguien a su alrededor nota signos de confusión, somnolencia (adormecimiento), amnesia (pérdida de memoria), deterioro de la memoria (olvidos), comportamiento anormal u otros signos neurológicos incluyendo movimientos involuntarios o incontrolados. Éstos pueden ser síntomas de encefalopatía.

Los efectos adversos notificados más frecuentemente son nasofaringitis, somnolencia (sensación de sueño), dolor de cabeza, fatiga y mareo.

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

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 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), letargo (falta de energía y entusiasmo), temblor (temblor involuntario);
- vértigo (sensación de rotación);
- tos;
- dolor abdominal, diarrea, dispepsia (digestión pesada, ardor y acidez), vómitos, náuseas;
- erupción en la piel;
- astenia/fatiga (sensación de debilidad).

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 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;
- valores elevados/ anormales en las pruebas sobre la funcionalidad del hígado;
- pérdida de cabello, eczema, picor;
- debilidad muscular, mialgia (dolor muscular);
- lesión.

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas

- infección;
- disminución de todos los tipos de células sanguíneas;
- reacciones alérgicas graves (DRESS, reacción anafiláctica (reacción alérgica importante y grave), edema de Quincke (hinchazón de cara, labios, lengua y garganta));

- disminución de la concentración de sodio en sangre;
- suicidio, trastornos de la personalidad (problemas de comportamiento), pensamiento anormal (pensamiento lento, dificultad para concentrarse);
- delirio;
- encefalopatía (ver subsección “Informe a su médico inmediatamente” para ver una descripción detallada de los síntomas);
- las crisis epilépticas pueden empeorar o producirse con más frecuencia;
- espasmos musculares incontrolables que afectan a la cabeza, al torso y a las extremidades, dificultad para controlar los movimientos, hipercinesia (hiperactividad);
- cambio del ritmo cardíaco (electrocardiograma);
- pancreatitis (inflamación del páncreas);
- insuficiencia hepática, hepatitis (inflamación del hígado);
- disminución súbita de la función renal;
- erupción cutánea, que puede dar lugar a ampollas que pueden aparecer como pequeñas dianas (puntos centrales oscuros rodeados por un área más pálida, con un anillo oscuro alrededor del borde) (*eritema multiforme*), una erupción generalizada con ampollas y descamación de la piel, especialmente alrededor de la boca, nariz, ojos y genitales (*síndrome de Stevens-Johnson*) y una forma más grave que causa descamación de la piel en más del 30% de la superficie corporal (*necrólisis epidérmica tóxica*);
- rabdomiólisis (rotura del tejido muscular) y aumento de creatinfosfoquinasa sanguínea asociado. La prevalencia es significativamente mayor en pacientes japoneses en comparación con pacientes no japoneses;
- cojera o dificultad para caminar;
- combinación de fiebre, rigidez muscular, presión arterial y frecuencia cardíaca inestables, confusión, estado de bajo nivel de conciencia (pueden ser signos de un trastorno llamado *síndrome neuroléptico maligno*). La prevalencia es significativamente mayor en pacientes japoneses en comparación con pacientes no japoneses.

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas

- pensamientos o sensaciones no deseadas y repetidas o el impulso de hacer algo una y otra vez (trastorno obsesivo-compulsivo).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Levetiracetam Actavis Group

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche, etiqueta o blíster después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No usar 7 meses después de la primera apertura del frasco.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Levetiracetam Actavis Group

- El principio activo es levetiracetam. Cada ml contiene 100 mg de levetiracetam.
- Los demás componentes son: citrato de sodio, ácido cítrico monohidrato, parahidroxibenzoato de metilo (E218), parahidroxibenzoato de propilo (E216), glicirrizato de amonio, glicerina, glicerol (E422), maltitol líquido (E965), acesulfamo potásico (E950), aroma de uva (contiene propilenglicol), agua purificada

Aspecto del producto y contenido del envase

Levetiracetam Actavis Group 100 mg/ml solución oral es una solución transparente, de color ligeramente marrón amarillento.

El frasco de vidrio de 300 ml de Levetiracetam Actavis Group (para niños a partir de 4 años, adolescentes y adultos) se acondiciona en una caja de cartón acompañado de una jeringa para administración oral de 10 ml (graduada cada 0,25 ml).

El frasco de vidrio de 300 ml de Levetiracetam Actavis Group (para lactantes y niños pequeños desde 6 meses a menos de 4 años de edad) se acondiciona en una caja de cartón acompañado de una jeringa para administración oral de 3 ml (graduada cada 0,1 ml) y de un adaptador para la jeringa.

El frasco de vidrio de 300 ml de Levetiracetam Actavis Group (para lactantes de 1 mes a menos de 6 meses de edad) se acondiciona en una caja de cartón acompañado de una jeringa para administración oral de 1 ml (graduada cada 0,05 ml) y de un adaptador para la jeringa.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islandia

Responsable de la fabricación

Balkanpharma-Troyan AD
1 Krayrechna Str,
Troyan 5600
Bulgaria

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

België/Belgique/Belgien

Actavis Group PTC ehf.
Ísland / Islande / Island
Tél/Tel: +354 5503300

България

Тева ФармаЕАД
Тел.: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

Actavis Group PTC ehf.
Island
Tel: +354 5503300

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Actavis Group PTC ehf.
Islandia
Tel: +354 5503300

France

Actavis Group PTC ehf.
Islande
Tél: +354 5503300

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Actavis Group PTC ehf.
Islande / Island
Tél/Tel: +354 5503300

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Actavis Group PTC ehf.
Ísland
Tel: +354 5503300

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Actavis Group PTC ehf.
Islândia
Tel: +354 5503300

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia

Actavis Group PTC ehf.
Islanda
Tel: +354 5503300

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.