

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levetiracetam G.E.S. – 100 mg/ml Concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 100 mg de levetiracetam.

Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém 500 mg de levetiracetam

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém 19,10 mg de sódio (na forma de acetato de sódio tri-hidratado e cloreto de sódio).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Líquido transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Levetiracetam G.E.S. está indicado como monoterapia em epilepsia recentemente diagnosticada para tratar de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos.

Levetiracetam G.E.S. está indicado como terapêutica adjacente:

- no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças a partir dos 4 anos com epilepsia.
- no tratamento de crises mioclónicas em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos com Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- no tratamento de crises tónico-clónicas generalizadas primárias em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade, com Epilepsia Idiopática Generalizada.

Levetiracetam G.E.S. concentrado é uma alternativa para doentes quando a administração oral, temporariamente, não é possível.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O tratamento com Levetiracetam G.E.S. concentrado pode ser iniciado quer por via intravenosa, quer por via oral.

A conversão para ou de administração oral para intravenosa pode ser feita diretamente, sem titulação. A dose diária total e a frequência de administração devem ser mantidas.

Monoterapia para adultos e adolescentes a partir dos 16 anos

A dose inicial recomendada é de 250 mg duas vezes por dia, a qual poderá ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 500 mg duas vezes por dia, após duas semanas. A dose pode ainda ser aumentada em incrementos de 250 mg duas vezes por dia, a cada duas semanas, dependendo da resposta clínica. A dose máxima é de 1500 mg duas vezes por dia.

Terapêutica adjuvante para adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 aos 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg

A dose terapêutica inicial é de 500 mg duas vezes por dia. Esta dose poderá ser iniciada no primeiro dia de tratamento.

Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose diária poderá ser aumentada até 1.500 mg duas vezes por dia. A alteração das doses pode ser efetuada com aumentos ou reduções de 500 mg duas vezes por dia, cada duas a quatro semanas.

Duração do tratamento

Não há experiência com a administração intravenosa de levetiracetam durante períodos superiores a 4 dias.

Descontinuação

Se o levetiracetam tiver que ser descontinuado, recomenda-se que a sua descontinuação seja efetuada de forma gradual (ex. em adultos e adolescentes com peso superior a 50 kg: reduções de 500 mg duas vezes por dia, cada duas a quatro semanas; em crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg: a diminuição da dose não deve exceder 10 mg/kg duas vezes por dia, a cada duas semanas).

Populações especiais

Idosos (a partir dos 65 anos)

É recomendado um ajuste da dose em doentes idosos com alteração da função renal (ver “Compromisso renal” abaixo).

Compromisso renal

A dose diária deverá ser individualizada de acordo com a função renal.

Para doentes adultos, deve ser considerada a tabela seguinte e ajustar a dose tal como indicado.

Para utilizar esta tabela doseadora, é necessária uma estimativa da depuração de creatinina (CLcr)

do doente, em ml/min. A CLcr em ml/min, para adultos e adolescente com peso igual ou superior a 50 kg, pode ser calculada a partir da determinação da creatinina sérica (mg/dl) usando a fórmula seguinte:

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

A CLcr é então ajustada em função da superfície corporal (SP) de acordo com a fórmula:

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

Ajuste da dose em doentes adultos e adolescentes com peso superior a 50 kg com compromisso da função renal:

Grupo	Depuração de creatinina (ml/min/1.73m ²)	Dose e frequência
Normal	> 80	500 a 1500 mg duas vezes por dia
Ligeiro	50-79	500 a 1000 mg duas vezes por dia
Moderado	30-49	250 a 750 mg duas vezes por dia
Grave	< 30	500 a 1000 mg uma vez por dia (2)
Estágio terminal em doentes renais sob diálise (1)	-	

(1) É recomendada uma dose de carga de 750 mg no primeiro dia de tratamento com levetiracetam.

(2) Após a diálise, é recomendada uma dose suplementar de 250 a 500 mg.

Para crianças com compromisso renal, a dose de levetiracetam precisa de ser ajustada com base na função renal, pois a depuração de levetiracetam está relacionada com a função renal. Esta recomendação baseia-se num estudo efetuado em doentes adultos com compromisso renal.

Para adolescentes mais novos e crianças a CLcr em ml/min/1,73 m² pode ser estimada a partir da determinação da creatinina sérica (mg/dl) utilizando a seguinte formula (fórmula Schwartz):

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

ks= 0,55 para crianças com menos de 13 anos de idade e adolescentes femininos; ks=0,7 para adolescentes masculinos.

Ajuste da dose em crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg com compromisso da função renal:

Grupo	Depuração de creatinina (ml/min/1.73m ²)	Dose e frequência
		Crianças com idade superior a 4 anos e adolescentes com peso inferior a 50 kg
Normal	> 80	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) duas vezes por dia
Ligeiro	50-79	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) duas vezes por dia
Moderado	30-49	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) duas vezes por dia
Grave	< 30	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) duas vezes por dia
Estágio terminal em doentes renais sob diálise	-	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) uma vez por dia (1) (2)

(1) É recomendada uma dose de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) no primeiro dia de tratamento com levetiracetam.

(2) É recomendada uma dose suplementar de 5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) posteriormente à diálise.

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado. Em doentes com compromisso hepático grave, a depuração de creatinina poderá falsear o compromisso renal. Assim sendo, é recomendada uma redução de 50% da dose diária de manutenção, quando a depuração de creatinina for < 60 ml/min/1,73 m².

População pediátrica

O médico deve prescrever a forma farmacêutica, apresentação e dosagem mais adequadas, de acordo com a idade, peso e dose.

Monoterapia

A segurança e eficácia de Levetiracetam G.E.S. em monoterapia em crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Terapêutica adjuvante para crianças dos 4 aos 11 anos e adolescentes (12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg

A dose terapêutica inicial é de 10 mg/kg duas vezes por dia.

Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada até 30 mg/kg duas vezes por dia. A alteração das doses não deve exceder aumentos ou reduções de 10 mg/kg duas vezes por

dia, cada duas semanas. Deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa.

A posologia em crianças com peso igual ou superior a 50 kg é igual à dos adultos.

Recomendações posológicas para crianças e adolescentes:

Peso	Dose inicial: 10 mg/kg duas vezes por dia	Dose máxima: 30 mg/kg duas vezes por dia
15 kg (1)	150 mg (1,5 ml) duas vezes por dia	450 mg (4,5 ml) duas vezes por dia
20 kg (2)	200 mg (2 ml) duas vezes por dia)	600 mg (6 ml) duas vezes por dia
25 kg	250 mg duas vezes por dia	750 mg duas vezes por dia
A partir de 50 kg (2)	500 mg duas vezes por dia	1500 mg duas vezes por dia

(1) Crianças com peso igual ou inferior a 25 kg devem, preferencialmente, iniciar o tratamento com Levetiracetam G.E.S. 100 mg/ml solução oral.

(2) A posologia em crianças e adolescentes com peso igual ou superior a 50 kg é igual à dos adultos.

Terapêutica adjuvante para lactentes e crianças com menos de 4 anos

A segurança e eficácia de Levetiracetam G.E.S. concentrado para solução para perfusão em lactentes e crianças com idade inferior a 4 anos não foram estabelecidas.

Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não podem ser efetuadas recomendações quanto à posologia.

Modo de administração

Levetiracetam G.E.S. concentrado destina-se exclusivamente a administração intravenosa e a dose recomendada deve ser diluída em pelo menos 100 ml de um solvente compatível e administrado por via intravenosa em perfusão intravenosa de 15 minutos

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a outros derivados da pirrolidona ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Compromisso renal

A administração de levetiracetam em doentes com compromisso renal poderá necessitar de um ajuste da dose. Em doentes com função hepática alterada gravemente, recomenda-se a avaliação da função renal antes de selecionar a dose (ver secção 4.2).

Lesão renal grave

A utilização de levetiracetam foi associada muito raramente a lesões renais agudas, com início desde alguns dias a alguns meses.

Contagem de células sanguíneas

Foram descritos casos raros de contagens reduzidas de células sanguíneas (neutropenia, agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia e pancitopenia) associados à administração de levetiracetam, geralmente no início do tratamento. A contagem total de células sanguíneas é recomendada em doentes que experienciam casos importantes de fraqueza, pirexia, infecções recorrentes ou distúrbios da coagulação (secção 4.8).

Suicídio

Foram notificados suicídio, tentativa de suicídio e ideação e comportamento suicidas em doentes tratados com medicamentos antiepilepticos (incluindo levetiracetam). Uma meta-análise de ensaios aleatorizados de medicamentos antiepilepticos, contra placebo, mostrou um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. Não é ainda conhecido o mecanismo que explica este risco.

Assim, os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais de depressão e/ou ideação e comportamento suicida devendo ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e os prestadores de cuidados aos doentes) devem ser aconselhados a contactar o médico assim que surjam sinais de depressão e/ou ideação e comportamento suicida.

Comportamentos anormais e agressivos

Levetiracetam pode causar sintomas psicóticos e anomalias comportamentais incluindo irritabilidade e agressividade. Os doentes tratados com levetiracetam devem ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de sinais psiquiátricos que sugeram mudanças de humor e/ou de personalidade importantes. Se tais comportamentos forem observados, deve ser ponderada uma adaptação do tratamento ou uma descontinuação gradual. Se ponderar a descontinuação, consulte a secção 4.2.

Agravamento das convulsões

Como acontece com outros tipos de medicamentos antiepilepticos, o levetiracetam pode, raramente, exacerbar a frequência ou gravidade das convulsões. Este efeito paradoxal foi maioritariamente relatado no primeiro mês após o início do levetiracetam ou aumento da dose, e revelou-se reversível após descontinuação do medicamento ou diminuição da dose. Os doentes devem ser aconselhados a consultar de imediato o seu médico em caso de agravamento da epilepsia.

Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma

Foram observados casos raros de prolongamento do intervalo QT no ECG durante a vigilância pós-comercialização. Levetiracetam deve ser utilizado com precaução em doentes com prolongamento do intervalo QTc, doentes tratados concomitantemente com medicamentos que afetam o

intervalo QTc ou doentes com doença cardíaca relevante preexistente ou perturbações eletrolíticas.

População pediátrica

Os dados disponíveis em crianças não sugerem impacto no crescimento e puberdade. Contudo, os efeitos a longo prazo na aprendizagem, inteligência, crescimento, função endócrina, puberdade e potencial para engravidar em crianças permanecem desconhecidos.

Excipientes

Este medicamento contém 2,5 mmol (ou 57 mg) de sódio por dose única máxima (0,8 mmol (ou 19 mg) por frasco para injetáveis). Deve ser tido em consideração por doentes com uma dieta de sódio controlada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Medicamentos antiepilepticos

Dados provenientes de ensaios clínicos pré-comercialização conduzidos em adultos indicam que o levetiracetam não influencia as concentrações séricas de medicamentos antiepilepticos existentes (fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina e primidona) e que estes medicamentos antiepilepticos não influenciam a farmacocinética de levetiracetam.

Tal como em adultos, não há evidência de interações medicamentosas com significado clínico, em doentes pediátricos a receber doses de levetiracetam até 60 mg/kg/dia.

Uma avaliação retrospectiva das interações farmacocinéticas em crianças e adolescentes (4 aos 17 anos) com epilepsia confirmou que a terapia adjuvante com levetiracetam, administrado por via oral, não influenciou as concentrações séricas no estado de equilíbrio da carbamazepina e do valproato administrados concomitantemente. Contudo, os dados sugeriam uma depuração de levetiracetam 20% mais elevada em crianças a tomar medicamentos antiepilepticos induidores de enzimas. Não é necessário o ajuste da dose.

Probenecida

O probenecida (500 mg quatro vezes por dia), um agente bloqueador da secreção tubular renal, tem mostrado inibir a depuração renal do metabolito primário, mas não do levetiracetam. Contudo, a concentração deste metabolito permanece baixa.

Metotrexato

Foi relatado que a administração concomitante de levetiracetam e metotrexato reduziu a depuração do metotrexato, resultando em concentrações aumentadas/prolongadas de metotrexato no sangue até níveis potencialmente tóxicos. Os níveis sanguíneos de metotrexato e levetiracetam devem ser cuidadosamente monitorizados em doentes tratados concomitantemente com estes dois fármacos.

Contraceptivos orais e outras interações farmacocinéticas

Levetiracetam 1.000 mg por dia não influenciou a farmacocinética dos contraceptivos orais (ethinodiol e levonorgestrel); os parâmetros endócrinos (hormona luteinizante e progesterona) não sofreram alteração. Levetiracetam 2.000 mg por dia não influenciou a farmacocinética da digoxina e da varfarina; os tempos de protrombina não sofreram alteração. A coadministração com digoxina, contraceptivos orais e varfarina não influenciou a farmacocinética do levetiracetam.

Álcool

Não estão disponíveis dados sobre a interação do levetiracetam com o álcool.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial de engravidar

As mulheres com potencial de engravidar devem obter aconselhamento especializado. O tratamento com levetiracetam deve ser revisto quando uma mulher planeia engravidar. Tal como acontece com todos os medicamentos antiepilepticos, a descontinuação súbita de levetiracetam deve ser evitada, uma vez que tal pode levar a crises epiléticas que podem ter consequências graves para a mulher e para o feto.

A monoterapia deve ser preferida sempre que possível, porque a terapia com múltiplos medicamentos antiepilepticos pode estar associada a um maior risco de malformações congénitas do que a monoterapia, dependendo dos antiepilepticos associados.

Gravidez

Uma grande quantidade de dados de pós-comercialização em mulheres expostas a monoterapia com levetiracetam (mais de 1800, entra as quais mais de 1500 exposições ocorreram durante o 1º trimestre) não sugerem um aumento do risco de malformações congénitas graves. Apenas está disponível evidência limitada sobre o neurodesenvolvimento de crianças expostas a monoterapia com Levetiracetam G.E.S. no útero. Contudo, estudos epidemiológicos atuais (em cerca de 100 crianças) não sugerem um risco aumentado de distúrbios ou atrasos no neurodesenvolvimento. O levetiracetam pode ser usado durante a gravidez, se após avaliação cuidadosa for considerado clinicamente necessário. Nesse caso, é recomendada a dose efetiva mais baixa.

As alterações fisiológicas durante a gravidez podem afetar a concentração de levetiracetam.

Durante a gravidez foi observada uma diminuição da concentração plasmática de levetiracetam. Esta diminuição é mais pronunciada durante o terceiro trimestre (até 60% da concentração basal antes da gravidez).

Deve ser assegurada uma abordagem clínica apropriada das mulheres grávidas tratadas com levetiracetam.

Amamentação

Levetiracetam é excretado no leite humano materno. Portanto, a amamentação não é recomendada. No entanto, se o tratamento com levetiracetam for necessário durante a amamentação, o benefício/risco do tratamento deve ser avaliado tendo em consideração a importância da amamentação.

Fertilidade

Nos estudos em animais não foi detetado impacto na fertilidade (ver secção 5.3). Não existem dados clínicos disponíveis, sendo desconhecido o risco potencial para os humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A influência do levetiracetam sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas é ligeira ou moderada. Devido a possíveis sensibilidades individuais diferentes, alguns doentes poderão referir sonolência ou outros sintomas relacionados com o sistema nervoso central, especialmente no início do tratamento ou após um aumento da dose. Assim sendo, recomenda-se precaução nos doentes que executam tarefas especializadas, ex. condução de veículos ou utilização de máquinas. Os doentes são advertidos para não conduzir ou utilizar máquinas até se estabelecer que a sua capacidade para executar tais atividades não é afetada.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente relatadas foram nasofaringite, sonolência, cefaleia, fadiga e tonturas. O perfil de reações adversas abaixo apresentado baseia-se na análise dos dados globais de ensaios clínicos controlados por placebo realizados para todas as indicações estudadas, com um total de 3.416 doentes tratados com levetiracetam. Estes dados são suplementados com a utilização do levetiracetam nos estudos de extensão sem ocultação correspondentes, bem como com a experiência pós-comercialização. O perfil de segurança do levetiracetam é geralmente similar nos vários grupos etários (doentes adultos e pediátricos) e nas várias indicações de epilepsia. Uma vez que houve exposição limitada ao Levetiracetam G.E.S. intravenoso e como as formulações orais e intravenosas são bioequivalentes, a informação de segurança de Levetiracetam G.E.S. intravenoso vai depender do descrito para a formulação oral.

Listagem das reações adversas

As reações adversas notificadas em estudos clínicos (adultos, adolescentes, crianças e lactentes > 1 mês de idade) e provenientes da experiência pós-comercialização estão listadas na tabela seguinte por Classe de Sistema de Órgão e por frequência. A frequência é definida da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1-10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raras ($< 1/10.000$).

CSO MedDRA	Frequência
------------	------------

	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Raro
Infeções e infestações	Nasofaringite			Infeção
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopénia, leucopénia	Pancitopénia, neutropenia, agranulocitose
Doenças do sistema imunitário				Reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), Hipersensibilidade (incluindo angioedema e anafilaxia)
Doenças do metabolismo e nutrição		Anorexia	Perda de peso, aumento de peso	Hiponatrémia
Perturbações do foro psiquiátrico		Depressão, hostilidade/agressão, ansiedade, insónia, nervosismo/irritabilidade	Tentativa de suicídio, ideação suicida, perturbação psicótica, comportamento anormal, alucinação, fúria, estado confusional, ataque de pânico, labilidade emocional/variações do humor, agitação	Suicídio concretizado, perturbações de personalidade, alterações de pensamento, delírio
Doenças do sistema nervoso	Sonolência, cefaleia	Convulsão, Perturbação do equilíbrio, tonturas, letargia, tremor	Amnésia, diminuição da memória, alterações de coordenação anormal/ataxia, parestesia, perturbação da	Coreoatetose, discinesia, hipercinésia, alteração da marcha encefalopatia, convulsões agravadas

			atenção alterada	
Afeções oculares			Diplopia, visão desfocada	
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens		
Cardiopatias				Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse		
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal, diarreia, dispesia, vômitos e náuseas		Pancreatite
Afeções hepatobiliares			Alterações das provas da função hepática anormal	Insuficiência hepática, hepatite
Doenças renais e urinárias				Lesão renal grave
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea	Alopecia, eczema, prurido	Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo			Fraqueza muscular, mialgia	Rabdomiólise e creatina fosfoquinase sanguínea aumentada*
Perturbações gerais no local da administração		Astenia/fadiga		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Ferimentos acidentais	

* A prevalência é significativamente superior em doentes Japoneses quando comparados com os doentes não Japoneses.

Descrição de algumas das reações adversas selecionadas

O risco de anorexia é superior quando levetiracetam é coadministrado com topiramato.

Em vários casos de alopecia foi observada recuperação quando o levetiracetam foi descontinuado.

Foi identificada supressão da medula vermelha em alguns casos de pancitopénia.

População pediátrica

Foram tratados com levetiracetam um total de 190 doentes, com idade superior a 1 mês e inferior a 4 anos, em ensaios controlados por placebo e em estudos de extensão sem ocultação. Apenas sessenta (60) destes doentes foram tratados com levetiracetam nos estudos controlados por placebo. Nos doentes com idades entre 4-16 anos, foram tratados com levetiracetam um total de 645 doentes nos estudos controlados por placebo e nos estudos de extensão sem ocultação. Destes, 233 doentes foram tratados com levetiracetam nos estudos controlados por placebo. Em ambos os grupos etários pediátricos, estes dados são complementados com a experiência pós-comercialização de utilização de levetiracetam.

Adicionalmente, 101 bebés com idade inferior a 12 meses foram expostos num estudo de segurança pós-comercialização. Não foram identificadas novas questões de segurança para o levetiracetam em lactentes com menos de 12 meses de idade com epilepsia.

O perfil de efeitos adversos de levetiracetam é geralmente similar nos vários grupos etários e nas várias indicações de epilepsia aprovadas. Os resultados de segurança obtidos em doentes pediátricos em ensaios clínicos controlados por placebo foram consistentes com o perfil de segurança de levetiracetam em adultos, exceto em reações adversas do foro psiquiátrico e comportamental que foram mais comuns em crianças do que em adultos. Em crianças e adolescentes com idades entre os 4 a 16 anos foram relatados mais frequentemente do que em outros grupos etários ou no perfil global de segurança, vômitos (muito comum, 11,2%), agitação (comum, 3,4%), variações de humor (comum, 2,1%), labilidade emocional (comum, 1,7%), agressividade (comum, 8,2%), alterações comportamentais (comum, 5,6%) e letargia (comum, 3,9%). Em lactentes e crianças com idade superior a 1 mês e inferior a 4 anos, irritabilidade (muito comum, 11,7%) e descoordenação dos movimentos (comum, 3,3%) foram relatados mais frequentemente do que em outros grupos etários ou no perfil global de segurança. Um estudo de segurança pediátrico, de dupla ocultação, controlado por placebo e com desenho de não inferioridade avaliou os efeitos neuropsicológicos e cognitivos de levetiracetam em crianças dos 4 aos 16 anos com crises parciais. Foi concluído que o Levetiracetam G.E.S. não diferia (não era inferior) do placebo no que diz respeito à alteração dos valores basais na escala de Leiter-R Atenção e Memória, Visualização e Raciocínio na população per protocol. Os resultados relacionados com as funções comportamentais e emocionais indicaram um agravamento nos doentes tratados com levetiracetam relativamente ao comportamento agressivo, avaliado de forma padronizada e sistemática usando um instrumento validado (CBCL - Achenbach Child Behaviour Checklist). No entanto, os doentes que tinham tomado levetiracetam no estudo aberto

de seguimento de longa duração, não revelaram, em média, um agravamento nas suas funções comportamentais e emocionais; especificamente, a medição do comportamento agressivo não foi agravada em relação aos valores basais.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Foram observados sonolência, agitação, agressividade, nível de consciência reduzido, depressão respiratória e coma, com sobredosagens de Levetiracetam G.E.S.

Tratamento da sobredosagem

Não existe antídoto específico para o levetiracetam. O tratamento de uma sobredosagem deverá ser sintomático e poderá incluir o recurso à hemodiálise. A eficácia da extração do dialisador é 60% para o levetiracetam e 74% para o metabolito primário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.6 - Antiepilepticos, outros antipiléticos, código ATC: N03AX14.

A substância ativa, o levetiracetam, é um derivado da pirrolidona (enantiómero-S de α -etyl-2-oxo-1-pirrolidina acetamida), quimicamente não relacionada com substâncias ativas antiepilepticas existentes.

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação do levetiracetam ainda permanece por elucidar completamente. Experiências in vitro e in vivo sugerem que o levetiracetam não altera as características básicas da célula nem a neurotransmissão normal.

Estudos in vitro mostram que o levetiracetam afeta os níveis de Ca²⁺ intraneuronais, pela inibição parcial das correntes Ca²⁺ do tipo N e pela redução da liberação de Ca²⁺ das reservas intraneuronais. Adicionalmente, reverte parcialmente as reduções nas correntes de entrada do GABA e da glicina, induzidas pelo zinco e pelas β-carbolinas. Além disto, em estudos in vitro demonstrou-se que o levetiracetam se liga a um local específico no tecido cerebral dos roedores. Este local de ligação é a proteína 2A da vesícula sináptica, que se pensa estar envolvida na fusão das vesículas e na exocitose dos neurotransmissores. O levetiracetam e análogos relacionados mostram uma ordem de grandeza de afinidade para a ligação com a proteína 2A da vesícula sináptica, que se correlaciona com a potência da sua proteção anticonvulsivante, no modelo da epilepsia do rato audiogénico. Este resultado sugere que a interação entre o levetiracetam e a proteína 2A da vesícula sináptica parece contribuir para o mecanismo de ação antiepilética do medicamento.

Efeitos farmacodinâmicos

Levetiracetam induz proteção de convulsão num largo número de modelos animais de crises generalizadas parciais e primárias sem apresentar um efeito proconvulsivante. O metabolito primário é inativo. No homem, uma atividade em ambas as condições de epilepsia parcial e generalizada (descarga epileptiforme/ resposta fotoparoxística) confirmou o perfil farmacológico de largo espetro do levetiracetam.

Eficácia e segurança clínicas

Terapêutica adjuvante no tratamento das crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes, crianças com idade superior a 4 anos e com epilepsia.

A eficácia do levetiracetam foi demonstrada em adultos em três estudos duplamente cegos, controlados por placebo, com 1000 mg, 2000 mg e 3000 mg/dia, com a dose dividida por duas administrações, e com a duração do tratamento superior, a 18 semanas. A percentagem de doentes que alcançou uma redução de 50 % ou mais da linha de base na frequência semanal de um início de crise parcial com uma dose estável (12/14 semanas) foi de 27,7 %, 31,6 % e 41,3 % para os doentes com 1000, 2000 ou 3000 mg de levetiracetam respetivamente e 12,6 % para doentes que receberam placebo.

População pediátrica

Em doentes pediátricos (4-16 anos de idade) a eficácia do levetiracetam foi estabelecida num estudo duplamente cego, controlado por placebo, com um tratamento cuja duração foi de 14 semanas e foram incluídos 198 doentes. Neste estudo, os doentes receberam uma dose fixa de levetiracetam de 60 mg/kg/dia (em duas tomas diárias).

44,6% dos doentes tratados com levetiracetam e 19,6% dos doentes tratados com placebo apresentaram uma redução de 50% ou mais da linha de base de frequências de aparecimento

semanal das crises parciais. Com a continuação do tratamento de longo prazo 11,4% dos doentes não apresentaram quaisquer crises pelo menos nos primeiros 6 meses e 7,2% não apresentaram quaisquer crises pelo menos durante 1 ano.

35 lactentes com idade inferior a 1 ano com crises parciais foram expostos em ensaios clínicos controlados por placebo, dos quais apenas 13 tinham idade < 6 meses.

Monoterapia no tratamento das crises parciais com ou sem generalização secundária em doentes com mais de 16 anos de idade e com epilepsia diagnosticada recentemente.

A eficácia do levetiracetam em monoterapia foi estabelecida num ensaio duplamente cego, de grupo paralelo, com comparação de não inferioridade com carbamazepina de liberação controlada (CR) em 576 doentes com 16 anos de idade ou mais velhos, com epilepsia diagnosticada recentemente. Os doentes apresentavam crises parciais não provocadas ou apenas crises tónico-clónicas generalizadas. Os doentes foram randomizados a carbamazepina CR 400 - 1200 mg/dia ou levetiracetam 1000 – 3000 mg/dia, a duração do tratamento foi superior a 121 semanas dependendo da resposta.

Foram atingidos seis meses livres de crises em 73,0% dos doentes tratados com levetiracetam e 72,8% em doentes tratados com carbamazepina CR; o ajuste da diferença absoluta entre os tratamentos foi de 0,2% (95% CI: -7,8 8,2). Mais de metade dos doentes permaneceu livre de crises por cerca de 12 meses (56,6% e 58,5% dos doentes com levetiracetam e carbamazepina CR respetivamente).

Num estudo que reflete a prática clínica, a medicação antiepilética concomitante poderia ser retirada a um número limitado de doentes que responderam à terapia adjuvante do levetiracetam (36 doentes adultos de um total de 69).

Terapêutica adjuvante no tratamento de crises mioclónicas em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade e com Epilepsia Mioclónica Juvenil.

A eficácia do levetiracetam foi estabelecida num estudo de 16 semanas de duração, estudo duplamente cego, controlado por placebo, em doentes com 12 anos de idade e mais velhos que sofriam de epilepsia idiopática generalizada, com crises mioclónicas em diferentes síndromes. A maioria dos doentes apresentava epilepsia mioclônica juvenil.

Neste estudo, a dose de levetiracetam foi de 3000 mg/dia, administrada em duas tomas diárias.

58,3% dos doentes tratados com levetiracetam e 23,3% dos doentes tratados com placebo, apresentaram pelo menos uma redução de 50% no aparecimento de crises mioclónicas semanais. Com a continuação do tratamento de longo termo, 28,6% dos doentes estiveram livres do

aparecimento de crises mioclónicas durante pelo menos 6 meses e 21,0% não apresentaram qualquer crise mioclónica durante pelo menos 1 ano.

Terapêutica adjuvante no tratamento de crises tónico-clónicas generalizadas primárias em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade com epilepsia idiopática generalizada.

A eficácia do levetiracetam foi estabelecida num estudo duplamente cego, controlado por placebo e com a duração de 24 semanas, e que incluiu adultos, adolescentes e um número limitado de crianças que sofriam de epilepsia idiopática generalizada com crises tónico-clónicas generalizadas primárias (PGTC) em diferentes síndromes (epilepsia juvenil mioclónica, ausência de epilepsia juvenil, ausência de epilepsia infantil, ou epilepsia com crises de Grande Mal ao despertar). Neste estudo, o levetiracetam foi administrado em doses de 3000 mg/dia para adultos e adolescentes ou 60 mg/kg/dia para crianças, administrados em duas tomas diárias.

72,2% dos doentes tratados com levetiracetam e 45,2% dos doentes tratados com placebo, tiveram uma redução de 50% ou mais na frequência do aparecimento de crises PGTC semanais. Com a continuação do tratamento de longo prazo, 47,4% dos doentes estiveram livres do aparecimento de crises tónico-clónicas durante pelo menos 6 meses e 31,5% destes não apresentaram qualquer crise tónico-clónica durante pelo menos 1 ano.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Foi caracterizado o perfil farmacocinético após administração oral. Uma dose única de 1500 mg de levetiracetam diluído em 100 ml de um diluente compatível e administrada intravenosamente durante 15 minutos é bioequivalente a 1500 mg de levetiracetam, administrado por via oral, na forma de três comprimidos de 500 mg.

Foi avaliada a administração intravenosa de doses até 4000 mg, diluídas em 100 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9%, administradas durante 15 minutos e de doses até 2500 mg, diluídas em 100 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9%, administradas durante 5 minutos. Os perfis farmacocinético e de segurança não identificaram nenhuma preocupação de segurança.

O levetiracetam é um composto altamente solúvel e permeável. O perfil farmacocinético é linear com uma baixa variabilidade intra e interindividual. Não há alteração da depuração após administração repetida. O perfil farmacocinético do levetiracetam, independente do tempo, foi igualmente confirmado após a perfusão intravenosa de 1500 mg de levetiracetam, durante 4 dias, com administração duas vezes ao dia.

Não há evidência de qualquer variabilidade relevante relacionada com o sexo, raça ou circadiana. O perfil farmacocinético é comparável em voluntários saudáveis e em doentes com epilepsia.

Adultos e adolescentes

Distribuição

A concentração plasmática máxima (Cmax) observada em 17 indivíduos após uma dose intravenosa única de 1500 mg, administrada durante 15 minutos, foi de $51 \pm 19 \mu\text{g/ml}$ (média aritmética \pm desvio padrão).

Não existem dados disponíveis sobre a distribuição nos tecidos em humanos.

Nem o levetiracetam, nem o metabolito primário se ligam significativamente às proteínas plasmáticas ($< 10\%$).

O volume de distribuição do levetiracetam é aproximadamente de 0,5 a 0,7 l/kg, um valor próximo do volume de água corporal total.

Biotransformação

O levetiracetam não é extensivamente metabolizado nos humanos. A principal via metabólica (24% da dose) é uma hidrólise enzimática do grupo acetamida. A produção do metabolito primário, ucb L057, não é suportada pelas isoformas do citocromo P450 hepático. A hidrólise do grupo acetamida foi determinável num vasto número de tecidos, incluindo as células sanguíneas. O metabolito ucb L057 é farmacologicamente inativo.

Dois metabolitos menores foram também identificados. Um deles foi obtido por hidroxilação do anel pirrolidona (1,6% da dose) e o outro pela abertura do anel pirrolidona (0,9% da dose).

Outros componentes não identificados foram responsáveis por apenas 0,6% da dose.

Não foi evidenciada qualquer interconversão enantiomérica in vivo para o levetiracetam ou para o seu metabolito primário.

O levetiracetam e o seu metabolito primário têm mostrado, in vitro, não inibir as isoformas principais do citocromo P450 hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 1A2), a glucuronil transferase (UGT1A1 e UGT1A6) e as atividades da epóxido-hidroxilase. Além disso, o levetiracetam não afeta a glucoronidação in vitro do ácido valpróico.

Em hepatócitos humanos em cultura, o levetiracetam teve efeito mínimo ou ausência de efeito sobre CYP1A2, SULT1E1 ou UGT1A1. O levetiracetam provocou indução moderada sobre CYP2B6 e CYP3A4. Os resultados dos testes in vitro e da interação in vivo com contraceptivos orais, digoxina e varfarina indicam que não é esperada uma indução enzimática significativa in vivo. Deste modo, a interação de Levetiracetam G.E.S. com outras substâncias, ou vice-versa, é pouco provável.

Eliminação

A semivida plasmática em adultos foi 7 ± 1 horas e não se alterou com a dose, via de administração ou com a administração repetida. A depuração corporal total média foi 0,96 ml/min/kg.

A principal via de excreção é a via urinária, sendo responsável por 95% da dose (aproximadamente 93% da dose foi excretada no espaço de 48 horas). A excreção via fecal foi responsável por apenas 0,3% da dose.

A excreção urinária cumulativa do levetiracetam e do seu metabolito primário foi responsável por 66% e 24% da dose, respetivamente, durante as primeiras 48 horas.

A depuração renal do levetiracetam e do ucb L057 é de 0,6 e 4,2 ml/min/kg, respetivamente, indicando que o levetiracetam é excretado por filtração glomerular com subsequente reabsorção tubular e que o metabolito primário é igualmente excretado por secreção tubular ativa, além de ser excretado por filtração glomerular.

A eliminação do levetiracetam está correlacionada com a depuração da creatinina.

Idosos

Nos idosos, a semivida é aumentada em cerca de 40% (10 a 11 horas). Isto está relacionado com a diminuição da função renal nestes indivíduos (ver secção 4.2).

Compromisso renal

A depuração corporal aparente de ambos levetiracetam e do seu metabolito primário está correlacionada com a depuração de creatinina. Recomenda-se além disso, o ajuste da dose diária de manutenção de Levetiracetam G.E.S. com base na depuração de creatinina em doentes com compromisso renal moderado e grave (ver secção 4.2).

Nos indivíduos adultos em fase terminal anúrica de doença renal, a semivida foi aproximadamente 25 e 3,1 horas, durante períodos interdiálise e intradiálise, respetivamente.

A remoção fracional do levetiracetam foi de 51%, durante uma sessão comum de diálise de 4 horas.

Compromisso hepático

Em indivíduos com compromisso hepático ligeiro e moderado, não houve alteração significativa relativamente à depuração do levetiracetam. Na maioria dos indivíduos com compromisso hepático grave, a depuração do levetiracetam diminuiu mais de cerca de 50%, devido a um compromisso renal concomitante (ver secção 4.2).

População pediátrica

Crianças (4 aos 12 anos)

A farmacocinética em doentes pediátricos não foi averiguada após administração intravenosa. Contudo, com base nas características farmacocinéticas do levetiracetam, na farmacocinética em adultos após administração intravenosa e na farmacocinética em crianças após administração oral, espera-se que a exposição (AUC) ao levetiracetam seja semelhante em crianças com idade entre os 4 e os 12 anos, após administração oral e intravenosa.

Após uma administração oral de dose única (20 mg/kg) a crianças epiléticas (6 aos 12 anos), a semivida do levetiracetam foi de 6,0 horas. A depuração corporal aparente, ajustada ao peso, foi mais elevada em cerca de 30% do que nos adultos epiléticos.

Após administração de doses orais repetidas (20 a 60 mg/kg/dia) a crianças epiléticas (4 aos 12 anos), o levetiracetam foi rapidamente absorvido. O pico da concentração plasmática foi observado 0,5 a 1 hora após a administração. Foram observados aumentos lineares e proporcionais à dose para o pico da concentração plasmática e para a área sob a curva. A semivida de eliminação foi de, aproximadamente, 5 horas. A depuração corporal aparente foi 1,1 ml/min/kg.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade, e potencial carcinogénico.

Efeitos adversos não observados nos estudos clínicos, mas verificados no rato e em menor grau no ratinho, em níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição no Homem e com possível relevância para o uso clínico, foram as alterações hepáticas, indicando uma resposta adaptativa, tais como um aumento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltração lipídica e aumento das enzimas hepáticas no plasma.

Não foram observadas reações adversas na fertilidade ou reprodução dos ratos machos ou fêmeas com doses até 1800 mg/kg/dia (6 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m² ou exposição) nos pais e na geração F1.

Foram efetuados dois estudos de desenvolvimento embrio-fetal (EFD) em ratos com doses de 400, 1200 e 3600 mg/kg/dia. Com a dose de 3600 mg/kg/dia observou-se, em apenas um dos dois estudos EFD, uma ligeira diminuição no peso fetal associada a um aumento marginal de anomalias menores/alterações esqueléticas. Não foram observados efeitos sobre a mortalidade embrionária e não houve aumento da incidência de malformações. O NOAEL (Nível de efeito adverso não observável) foi de 3600 mg/kg/dia para ratos fêmea grávidos (doze vezes a dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m²) e 1200 mg/kg/dia para fetos.

Foram efetuados quatro estudos de desenvolvimento embrio-fetal em coelhos abrangendo as doses de 200, 600, 800, 1200 e 1800 mg/kg/dia. A dose de 1800 mg/kg/dia induziu uma toxicidade materna marcada e uma diminuição no peso fetal associada ao aumento de incidência de fetos com anomalias cardiovasculares/esqueléticas. O NOAEL foi < 200 mg/kg/dia para as mães e 200 mg/kg/dia para os fetos (igual à dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m²).

Foi efetuado um estudo de desenvolvimento peri e pós-natal em ratos com doses de levetiracetam de 70, 350 e 1800 mg/kg/dia. O NOAEL foi ≥ 1800 mg/kg/dia para as fêmeas F0, e

para a sobrevivência, crescimento e desenvolvimento dos descendentes F1 até ao desmame (6 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m²).

Estudos animais realizados em ratos e cães recém-nascidos e jovens demonstraram que não ocorreram efeitos adversos sobre nenhum dos parâmetros padronizados para avaliação do desenvolvimento e maturação, com doses até 1800 mg/kg/dia (6 - 17 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m²).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Acetato de sódio tri-hidratado

Ácido acético glacial

Cloreto de sódio

Água para injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente após a diluição. Se não for usado imediatamente, a validade após abertura e as condições prévias à utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverão exceder as 24h, a 2-8°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não tem nenhum requisito especial de condições de acondicionamento.

Para as condições de armazenamento do medicamento diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I, com capacidade de 7 ml. Cada frasco para injetáveis contém 5 ml de concentrado de solução para perfusão.

Tamanho da embalagem: 10 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Ver Tabela 1 para a preparação e administração recomendada de Levetiracetam G.E.S. concentrado para solução para perfusão para atingir a dose diária total de 500 mg, 1000 mg, 2000 mg ou 3000 mg, dividida em duas doses.

Tabela 1. Preparação e administração de Levetiracetam G.E.S. concentrado para solução para perfusão

Dose	Volume a retirar	Volume de solvente	Tempo de perfusão	Frequência de administração	Dose diária total
250 mg	2,5 ml (meio frasco para injetáveis de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Duas vezes por dia	500 mg/dia
500 mg	5 ml (um frasco para injetáveis de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Duas vezes por dia	1000 mg/dia
1000 mg	10 ml (dois frascos para injetáveis de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Duas vezes por dia	2000 mg/dia
1500 mg	15 ml (três frascos para injetáveis de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Duas vezes por dia	3000 mg/dia

Este medicamento é apenas para uso única, e qualquer solução não utilizada deve ser descartada.

Levetiracetam G.E.S. concentrado para solução por perfusão é compatível fisicamente e estável quimicamente por, pelo menos, 24 horas quando misturado com os seguintes solventes e acondicionado em sacos de OVC a temperatura ambiente controlada entre 15-25°C.

Solventes:

Cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução para injetáveis, Lactato de Ringer solução para injetáveis, Dextrose 50 mg/ml (5%) solução para injetáveis.

Medicamentos com partículas ou descoloração não devem ser utilizados. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

G.E.S. Genéricos Españoles Laboratorio S.A.
C/ Cólquide 6, Portal 2, 1^a planta, Oficina F, Edificio Prisma.
Las Rozas 28230 (Madrid)
Espanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO
12/2020