

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 250 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 250 mg de levetiracetam.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido revestido por película

Azul, oblongo em 13 mm, divisível e gravado com o código “ucb” e “250” numa das faces.

A ranhura do comprimido destina-se apenas a facilitar a sua divisão, de modo a ajudar a deglutição, e não a divisão em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Kepra está indicado como monoterapia no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos com epilepsia diagnosticada de novo.

Kepra está indicado como terapêutica adjuvante:

- no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes, crianças e lactentes a partir de 1 mês de idade 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.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Crises parciais

A dosagem recomendada para a monoterapia (a partir dos 16 anos de idade) e para a terapêutica adjuvante é idêntica; conforme descrito abaixo.

Todas as indicações

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. Contudo, poderá ser administrada uma dose inicial mais baixa de 250 mg duas vezes por dia, com base na avaliação do médico da redução das crises *versus* os potenciais efeitos indesejáveis. Esta dose poderá ser aumentada para 500 mg duas vezes por dia após duas semanas.

Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose diária poderá ser aumentada até 1500 mg duas vezes por dia. A alteração das doses pode ser efetuada com aumentos ou reduções de 250 mg ou 500 mg duas vezes por dia, cada duas a quatro semanas.

Adolescentes (12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg e crianças a partir de 1 mês de idade

O médico deve prescrever a forma farmacêutica, a apresentação e a dosagem mais adequadas, de acordo com o peso, a idade e a dose do doente. Ver secção *População pediátrica* para ajustes da dosagem com base no peso.

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 lactentes com mais de 6 meses de idade, 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; nos lactentes (com menos de 6 meses de idade): a diminuição da dose não deve exceder 7 mg/kg duas vezes por dia, a cada duas semanas).

Populações especiais

Idosos (a partir dos 65 anos)

É recomendado um ajustamento 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 necessário uma estimativa da depuração de creatinina (CLcr) do doente, em ml/min. A CLcr em ml/min, para adultos e adolescentes 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:

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

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

Grupo	Depuração de Creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosagem 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	250 a 500 mg duas vezes por dia
Doentes em fase terminal de doença renal sujeitos a diálise ⁽¹⁾	-	500 a 1000 mg uma vez por dia ⁽²⁾

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

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

ks= 0,45 para recém-nascidos de termo e lactentes até 1 ano de idade; ks= 0,55 para crianças com menos de 13 anos de idade e adolescentes do sexo feminino; ks= 0,7 para adolescentes do sexo masculino.

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

Grupo	Depuração de Creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosagem e frequência ⁽¹⁾	
		Lactentes a partir de 1 mês e até menos de 6 meses de idade	Lactentes dos 6 aos 23 meses, crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg
Normal	≥ 80	7 a 21 mg/kg (0,07 a 0,21 ml/kg) duas vezes por dia	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) duas vezes por dia
Ligeiro	50-79	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) duas vezes por dia	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) duas vezes por dia
Moderado	30-49	3,5 a 10,5 mg/kg (0,035 a 0,105 ml/kg) duas vezes por dia	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) duas vezes por dia
Grave	< 30	3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) duas vezes por dia	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) duas vezes por dia
Doentes em fase terminal de doença renal sujeitos a diálise	--	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) uma vez por dia ⁽²⁾⁽⁴⁾	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) uma vez por dia ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Kepra solução oral deve ser usado para doses menores que 250 mg, para doses que não sejam múltiplas de 250 mg quando a dosagem recomendada não é atingida através da toma de vários comprimidos e para doentes incapazes de engolir comprimidos.

⁽²⁾ É recomendada uma dose de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) no primeiro dia de tratamento com levetiracetam.

⁽³⁾ É recomendada uma dose de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) no primeiro dia de tratamento com levetiracetam.

⁽⁴⁾ É recomendada uma dose suplementar de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) posteriormente à diálise.

⁽⁵⁾ 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 ajustamento 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.

A formulação em comprimidos não está adaptada para utilização em lactentes e crianças com menos de 6 anos de idade. Kepra solução oral é a formulação favorita a utilizar nesta população. Além disso, as dosagens disponíveis em comprimidos não são apropriadas para o tratamento inicial em crianças

que pesem menos de 25 kg, para doentes incapazes de engolir comprimidos ou para administração de doses menores que 250 mg. Em todos os casos acima referidos, deve ser utilizado Keppra solução oral.

Monoterapia

A segurança e eficácia de Keppra quando utilizado em monoterapia em crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Adolescentes (16 e 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg, com crises parciais com ou sem generalização secundária com epilepsia diagnosticada recentemente.

Consulte a secção acima sobre *Adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 a 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg*.

Terapêutica adjuvante para lactentes dos 6 aos 23 meses, crianças (2 aos 11 anos) e adolescentes (12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg

Keppra solução oral é a formulação preferencial para utilização em lactentes e crianças com menos de 6 anos de idade.

Para crianças com idade igual ou superior a 6 anos, deve ser utilizado Keppra solução oral para doses inferiores a 250 mg, para doses não múltiplas de 250 mg quando a dosagem recomendada não é atingida através da toma de vários comprimidos e para doentes incapazes de engolir comprimidos.

A dose eficaz mais baixa deve ser utilizada para todas as indicações. A dose inicial para uma criança ou adolescente de 25 kg deve ser 250 mg duas vezes ao dia com uma dose máxima de 750 mg duas vezes por dia.

A dose em crianças com peso igual ou superior a 50 kg é igual à dos adultos para todas as indicações. Consulte a secção acima sobre *Adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 a 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg* para todas as indicações.

Terapêutica adjuvante para lactentes com mais de 1 mês e menos de 6 meses de idade

A solução oral é a formulação destinada à utilização em lactentes.

Modo de administração

Os comprimidos revestidos por película deverão ser tomados por via oral, engolidos com uma quantidade suficiente de líquido, e poderão ser tomados com ou sem alimentos. Após a administração oral, é possível que seja sentido o sabor amargo do levetiracetam. A dose diária é administrada em duas meias doses iguais.

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 ajustamento 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 aguda

A utilização de levetiracetam foi associada muito raramente a lesões renais graves, 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 sugiram 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.

A falta de eficácia ou o agravamento das convulsões foi notificada, por exemplo, em doentes com epilepsia associada a mutações da subunidade 8 alfa do canal de sódio dependente de voltagem (SCN8A).

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

A formulação em comprimidos não está adaptada para utilização em lactentes e crianças com menos de 6 anos de idade.

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.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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 ajustamento 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.

Contracetivos orais e outras interações farmacocinéticas

Levetiracetam 1000 mg por dia não influenciou a farmacocinética dos contracetivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel); os parâmetros endócrinos (hormona luteinizante e progesterona) não sofreram alteração. Levetiracetam 2000 mg por dia não influenciou a farmacocinética da digoxina e da varfarina; os tempos de protrombina não sofreram alteração. A coadministração com digoxina, contracetivos orais e varfarina não influenciou a farmacocinética do levetiracetam.

Laxantes

Foram notificados casos isolados de diminuição da eficácia de levetiracetam quando o laxante osmótico macrogol foi administrado concomitantemente com levetiracetam oral. Portanto, o macrogol não deve ser ingerido oralmente durante uma hora antes e uma hora depois da toma de levetiracetam.

Alimentos e álcool

A extensão de absorção do levetiracetam não sofreu qualquer alteração com a ingestão de alimentos, mas a taxa de absorção diminuiu ligeiramente.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ter aconselhamento especializado. O tratamento com levetiracetam deve ser revisto quando uma mulher planeia engravidar. Tal como acontece com todos os medicamentos antiepilepticos, deverá ser evitada a descontinuação súbita do levetiracetam, pois poderá levar a novas convulsões, as quais poderão ter consequências graves para a mulher e para o feto. Sempre que possível, deve ser dada preferência à monoterapia, pois a terapêutica com múltiplos medicamentos antiepilepticos (MAE) poderá estar associada a um risco mais elevado de malformações congénitas do que a monoterapia, dependendo dos antiepilepticos associados.

Gravidez

Uma grande quantidade de dados pós-comercialização provenientes de casos de mulheres grávidas expostas à monoterapia com levetiracetam (mais de 1800, entre os quais em mais de 1500 a exposição ocorreu durante o primeiro trimestre de gravidez) não sugerem um aumento do risco de malformações congénitas graves. As evidências disponíveis sobre o desenvolvimento neurológico de crianças expostas à monoterapia com levetiracetam *in utero* são limitadas. Os dados de dois estudos observacionais de registos baseados na população, realizados largamente com o mesmo conjunto de dados dos países nórdicos e que incluíram mais de 1000 crianças nascidas de mulheres com epilepsia expostas à monoterapia com levetiracetam no período pré-natal, não sugerem um aumento do risco de perturbações do espectro do autismo ou incapacidade intelectual em comparação com crianças nascidas de mulheres com epilepsia não expostas a um medicamento antiepileptico *in utero*. O tempo médio de seguimento de crianças no grupo de levetiracetam foi inferior para o grupo de crianças não expostas a nenhum medicamento antiepileptico (por exemplo, 4,4 anos vs. 6,8 anos num dos estudos). Levetiracetam pode ser utilizado durante a gravidez, caso seja considerado clinicamente necessário após avaliação cuidadosa. Neste caso, recomenda-se a dose eficaz mais baixa.

As alterações fisiológicas durante a gravidez podem afetar a concentração de levetiracetam. Foi observada uma diminuição nas concentrações plasmáticas de levetiracetam durante a gravidez. Esta redução é mais acentuada durante o terceiro trimestre da gravidez (até 60% da concentração inicial 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 animais não foi detetado impacto na fertilidade (ver secção 5.3). Não estão disponíveis dados clínicos sendo desconhecido o potencial risco 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. Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. 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 3416 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.

Listagem das reações adversas

As reações adversas notificadas nos 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. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade e a sua frequência é definida como se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e muito raras ($< 1/10000$).

CSO MedDRA	<u>Frequência</u>				
	<u>Muito frequentes</u>	<u>Frequentes</u>	<u>Pouco frequentes</u>	<u>Raras</u>	<u>Muito raras</u>
<u>Infeções e infestações</u>	Nasofaringite			Infeção	
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>			Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitos e	
<u>Doenças do sistema imunitário</u>				Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) ⁽¹⁾ , Hipersensibilidade (incluindo angioedema e anafilaxia)	
<u>Doenças do metabolismo e da nutrição</u>		Anorexia	Perda de peso, aumento de peso	Hiponatremia	
<u>Perturbações do foro psiquiátrico</u>		Depressão, hostilidade/agressividade, ansiedade, insónia, nervosismo/irritabilidade	Tentativa de suicídio, ideação suicida, perturbação psicótica, alterações comportamentais, alucinação, ira, confusão, ataque de pânico, labilidade emocional/variações do humor, agitação	Suicídio concretizado, perturbações de personalidade, alterações de pensamento, delírio	Perturbação obsessivo-compulsiva ⁽²⁾
<u>Doenças do sistema nervoso</u>	Sonolência, cefaleia	Convulsão, perturbação do equilíbrio, tonturas, letargia, tremor	Amnésia, diminuição da memória, alterações de coordenação/ataxia, paraesthesia, perturbação da atenção	Coreoatetose, discinesia, hiperkinésia, alteração da marcha, encefalopatia, convulsões agravadas, síndrome neuroléptica maligna ⁽³⁾	
<u>Afeções oculares</u>			Diplopia, visão desfocada		

CSO MedDRA	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
<u>Afeções do ouvido e do labirinto</u>		Vertigens			
<u>Cardiopatias</u>				Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma	
<u>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</u>		Tosse			
<u>Doenças gastrointestinais</u>		Dor abdominal, diarreia, dispepsia, vômitos, náuseas		Pancreatite	
<u>Afeções hepatobiliares</u>			Alterações das provas da função hepática	Insuficiência hepática, hepatite	
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>		Erupções cutâneas	Alopécia, eczema, prurido,	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson, eritema multiforme	
<u>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>			Fraqueza muscular, mialgia	Rabdomiólise e creatina fosfoquinase sanguínea aumentada ⁽³⁾	
<u>Doenças renais e urinárias</u>				Lesão renal aguda	
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>		Astenia/fadiga			
<u>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</u>			Ferimentos acidentais		

⁽¹⁾ Consultar Descrição das reações adversas selecionadas.

⁽²⁾ Foram observados casos muito raros de desenvolvimento de perturbações obsessivo-compulsivas (POC) em doentes com histórico subjacente de POC ou perturbações psiquiátricas na vigilância pós-comercialização.

⁽³⁾ A prevalência é significativamente superior em doentes Japoneses quando comparados com os doentes não Japoneses.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações de hipersensibilidade multiórgãos

Foram comunicadas raramente reações de hipersensibilidade multiórgãos (também conhecidas como Reações a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos, [DRESS, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*]) em doentes tratados com levetiracetam. As manifestações clínicas podem desenvolver-se 2 a 8 semanas após o início do tratamento. Estas reações são variáveis em termos de expressão, mas apresentam-se tipicamente com febre, erupção cutânea, edema facial, linfadenopatias, anomalias hematológicas e podem ser associadas com o envolvimento de diferentes sistemas de órgãos, sobretudo o fígado. Se se suspeita de uma reação de hipersensibilidade multiórgãos, o levetiracetam deve ser descontinuado.

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 pancitopenia.

Ocorreram casos de encefalopatia geralmente no início do tratamento (alguns dias a alguns meses) e foram reversíveis após descontinuação do tratamento.

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 com placebo e em estudos de extensão sem ocultação. Apenas sessenta destes doentes foram tratados com levetiracetam nos estudos controlados por placebo. Nos doentes com idades compreendidas entre 4-16 anos, foram tratados com levetiracetam um total de 645 doentes nos ensaios controlados por placebo e nos estudos de extensão sem ocultação. Destes, 233 doentes foram tratados com levetiracetam nos ensaios controlados por placebo. Em ambos estes grupos etários, estes dados são complementados com a experiência pós-comercialização de utilização do levetiracetam.

Adicionalmente, 101 lactentes 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 reações adversas do levetiracetam é geralmente similar nos vários grupos etários (doentes adultos e pediátricos) e nas várias indicações de epilepsia aprovadas. Os resultados de segurança obtidos nos doentes pediátricos em ensaios clínicos controlados por placebo foram consistentes com o perfil de segurança do levetiracetam em adultos, exceto no que concerne as reações adversas do foro psiquiátrico e comportamental que foram mais comuns em crianças do que em adultos. Em crianças e adolescentes com 4 a 16 anos, foram relatados mais frequentemente do que outros grupos etários ou comparativamente ao perfil global de segurança, vômitos (muito comum, 11,2 %), agitação (comum, 3,4 %), variações do 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, foram relatados mais frequentemente do que outros grupos etários ou comparativamente ao perfil global de segurança, irritabilidade (muito comum, 11,7 %) e descoordenação dos movimentos (comum, 3,3 %).

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 de idade com crises parciais. Foi concluído que o Keppra não diferia (não era inferior) do placebo relativamente à alteração dos valores basais na escala de Leiter-R (baterias de Atenção e Memória e de Visualização e Raciocínio) na população PP (*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

utilizando um instrumento validado (CBCL - *Achenbach Child Behaviour Checklist*). Contudo, indivíduos 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 agravado 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 do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Foram observados sonolência, agitação, agressividade, nível de consciência reduzido, depressão respiratória e coma, com sobredosagens de Keppra.

Tratamento da sobredosagem

Após uma sobredosagem aguda, o estômago deverá ser esvaziado por lavagem gástrica ou indução do vômito. 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: antiepiléticos, outros antiepiléticos, código ATC: N03AX14.

A substância ativa, o levetiracetam, é um derivado da pirrolidona (enantiómero-S de α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida), quimicamente não relacionada com substâncias ativas antiepiléticas 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 Ca^{2+} intraneuronais, pela inibição parcial das correntes Ca^{2+} do tipo N e pela redução da libertação de Ca^{2+} 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 pro-convulsivante. 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 e lactentes com idade superior a 1 mês de idade com epilepsia.

A eficácia do levetiracetam foi demonstrada em adultos em três estudos duplo-cegos, placebo controlados, 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 duplo cego, placebo controlado, 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 % de doentes tratados com levetiracetam e 19,6 % de 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.

Em doentes pediátricos (de 1 mês a menos de 4 anos de idade), a eficácia de levetiracetam foi estabelecida num estudo de dupla ocultação controlado por placebo, o qual incluiu 116 doentes e teve uma duração de tratamento de 5 dias. Neste estudo, foram prescritas aos doentes doses diárias de solução oral de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ou 50 mg/kg, baseadas no esquema posológico definido para a sua idade. Foram utilizadas neste estudo a dose de 20 mg/kg/dia incrementada até 40 mg/kg/dia em lactentes com idade compreendida entre 1 e 6 meses, e a dose de 25 mg/kg/dia incrementada até 50 mg/kg/dia em crianças com idade superior a 6 meses e inferior a 4 anos. A dose diária total foi administrada duas vezes ao dia.

A medida primária de efetividade foi a taxa de resposta do doente (percentagem de doentes com redução $\geq 50\%$, relativa aos valores basais, na frequência média de crises parciais diárias) avaliada por um leitor central cego utilizando um vídeo-EEG com duração de 48 horas. A análise da eficácia consistiu em 109 doentes que tinham, pelo menos, 24 horas de vídeo-EEG tanto no início do estudo (valores basais) como no período de avaliação. 43,6 % dos doentes tratados com levetiracetam e 19,6 % dos doentes no grupo placebo foram considerados como tendo respondido ao tratamento. Os resultados foram consistentes ao longo dos grupos etários. Com a continuação do tratamento de longa duração, 8,6 % e 7,8 % dos doentes não registaram episódios epiléticos durante períodos de, pelo menos, 6 meses e 1 ano, respetivamente.

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 duplo cego, de grupo paralelo, com comparação de não inferioridade com carbamazepina de libertação 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. Seis meses livres de crises foram alcançados 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 refletindo a prática clínica, a medicação antiepileptica 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, duplo cego, placebo controlado, 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 mioclónica 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 duplo-cego, placebo controlado 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 tonicoclónicas durante pelo menos 6 meses e 31,5 % destes não apresentaram qualquer crise tonicoclónica durante pelo menos 1 ano.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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. 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.

Devido à sua absorção completa e linear, os níveis plasmáticos podem ser deduzidos a partir da dose oral de levetiracetam expressa em mg/kg de peso corporal. Deste modo, não é necessária a monitorização dos níveis plasmáticos de levetiracetam.

Foi demonstrada uma correlação significativa entre as concentrações na saliva e no plasma, em adultos e crianças (a relação entre concentrações na saliva/plasma variou de 1 a 1,7 para a formulação dos comprimidos orais e 4 horas após administração para a formulação da solução oral).

Adultos e adolescentes

Absorção

O levetiracetam é rapidamente absorvido após administração por via oral. A biodisponibilidade oral absoluta é próxima de 100 %.

Os picos das concentrações plasmáticas (C_{max}) são atingidos 1,3 horas após a administração. O estado de equilíbrio é atingido 2 dias após um esquema de administração de duas vezes por dia.

Os picos das concentrações (C_{max}) são habitualmente de 31 e 43 µg/ml, após uma dose única de 1000 mg e de uma dose repetida de 1000 mg duas vezes por dia, respectivamente.

A extensão de absorção é independente da dose e não é alterada pelos alimentos.

Distribuição

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 Keppra com outras substâncias, ou *vice-versa*, é pouco provável.

Eliminação

A semi-vida 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 semi-vida 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 ajustamento da dose diária de manutenção de Keppra, 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 semi-vida foi aproximadamente 25 e 3,1 horas, durante períodos inter-diálise e intra-diálise, 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)

Após uma administração oral de dose única (20 mg/kg) a crianças epiléticas (6 aos 12 anos), a semi-vida do levetiracetam foi de 6,0 horas. A depuração corporal aparente, ajustada ao peso, foi mais elevada em cerca de 30 %, do 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 semi-vida de eliminação foi de, aproximadamente, 5 horas. A depuração corporal aparente foi de 1,1 ml/min/kg.

Lactentes e crianças (1 mês aos 4 anos)

Após uma administração de dose única (20 mg/kg) de uma solução oral a 100 mg/ml a crianças epiléticas (1 mês aos 4 anos), o levetiracetam foi rapidamente absorvido e os picos das concentrações plasmáticas foram observados aproximadamente 1 hora após a administração. Os resultados farmacocinéticos indicam que a semi-vida foi mais curta (5,3 h) que nos adultos (7,2 h) e a depuração aparente foi mais rápida (1,5 ml/min/kg) que nos adultos (0,96 ml/min/kg).

Na análise farmacocinética populacional efetuada em doentes com idades entre 1 mês e 16 anos, o peso corporal teve uma correlação significativa com a depuração aparente (a depuração aumentou com o aumento do peso corporal) e com o volume de distribuição aparente. A idade também teve influência em ambos os parâmetros. Este efeito foi mais pronunciado nas crianças mais novas, diminuindo com o aumento da idade, até se tornar negligenciável por volta dos 4 anos de idade.

Em ambas as análises farmacocinéticas populacionais foi verificado um aumento de cerca de 20 % na depuração aparente do levetiracetam quando este foi coadministrado com fármacos antiepilepticos (FAE) indutores enzimáticos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais em humanos, 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 murganho, 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 maternal 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

Núcleo do comprimido:

Croscarmelose sódica

Macrogol 6000

Sílica coloidal anidra

Esterato de magnésio

Revestimento por película:

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol 3350
Talco
Laca de alumínio de carmim de indigo (E132)

6.2 Incompatibilidades

Não se aplica.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Kepra 250 mg comprimidos revestidos por película são acondicionados em blisters PVC/alumínio e colocados em caixas de cartão contendo 20, 30, 50, 60, 100 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 200 (2 embalagens de 100) comprimidos revestidos por película.

Blisters PVC/alumínio destacáveis colocados em caixas de cartão contendo 100 x 1 comprimido revestido por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche, 60
B-1070 Brussels
Bélgica

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

EU/1/00/146/001
EU/1/00/146/002
EU/1/00/146/003
EU/1/00/146/004
EU/1/00/146/005
EU/1/00/146/029
EU/1/00/146/034

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

Data da primeira autorização: 29 de Setembro de 2000
Data da última renovação: : 20 de Agosto de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 500 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de levetiracetam.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido revestido por película

Amarelo, oblongo em 16 mm, divisível e gravado com o código “ucb” e “500” numa das faces. A linha central do comprimido destina-se apenas a facilitar a sua divisão, de modo a ajudar a deglutição, e não a divisão em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Kepra está indicado como monoterapia no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos com epilepsia diagnosticada de novo.

Kepra está indicado como terapêutica adjuvante:

- no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes, crianças e lactentes a partir de 1 mês de idade 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.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Crises parciais

A dosagem recomendada para a monoterapia (a partir dos 16 anos de idade) e para a terapêutica adjuvante é idêntica; conforme descrito abaixo.

Todas as indicações

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. Contudo, poderá ser administrada uma dose inicial mais baixa de 250 mg duas vezes por dia, com base na avaliação do médico da redução das crises *versus* os potenciais efeitos indesejáveis. Esta dose poderá ser aumentada para 500 mg duas vezes por dia após duas semanas.

Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose diária poderá ser aumentada até 1500 mg duas vezes por dia. A alteração das doses pode ser efetuada com aumentos ou reduções de 250 mg ou 500 mg duas vezes por dia, cada duas a quatro semanas.

Adolescentes (12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg e crianças a partir de 1 mês de idade

O médico deve prescrever a forma farmacêutica, a apresentação e a dosagem mais adequadas, de acordo com o peso, a idade e a dose do doente. Ver secção *População pediátrica* para ajustes da dosagem com base no peso.

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 lactentes com mais de 6 meses de idade, 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; nos lactentes (com menos de 6 meses de idade): a diminuição da dose não deve exceder 7 mg/kg duas vezes por dia, a cada duas semanas).

Populações especiais

Idosos (a partir dos 65 anos)

É recomendado um ajustamento 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 necessário uma estimativa da depuração de creatinina (CLcr) do doente, em ml/min. A CLcr em ml/min, para adultos e adolescentes 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:

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

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

Grupo	Depuração de Creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosagem 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	250 a 500 mg duas vezes por dia
Doentes em fase terminal de doença renal sujeitos a diálise ⁽¹⁾	-	500 a 1000 mg uma vez por dia ⁽²⁾

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

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

ks= 0,45 para recém-nascidos de termo e lactentes até 1 ano de idade; ks= 0,55 para crianças com menos de 13 anos de idade e adolescentes do sexo feminino; ks= 0,7 para adolescentes do sexo masculino.

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

Grupo	Depuração de Creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosagem e frequência ⁽¹⁾	
		Lactentes a partir de 1 mês e até menos de 6 meses de idade	Lactentes dos 6 aos 23 meses, crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg
Normal	≥ 80	7 a 21 mg/kg (0,07 a 0,21 ml/kg) duas vezes por dia	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) duas vezes por dia
Ligeiro	50-79	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) duas vezes por dia	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) duas vezes por dia
Moderado	30-49	3,5 a 10,5 mg/kg (0,035 a 0,105 ml/kg) duas vezes por dia	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) duas vezes por dia
Grave	< 30	3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) duas vezes por dia	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) duas vezes por dia
Doentes em fase terminal de doença renal sujeitos a diálise	--	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) uma vez por dia ⁽²⁾⁽⁴⁾	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) uma vez por dia ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Kepra solução oral deve ser usado para doses menores que 250 mg, para doses que não sejam múltiplas de 250 mg quando a dosagem recomendada não é atingida através da toma de vários comprimidos e para doentes incapazes de engolir comprimidos.

⁽²⁾ É recomendada uma dose de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) no primeiro dia de tratamento com levetiracetam.

⁽³⁾ É recomendada uma dose de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) no primeiro dia de tratamento com levetiracetam.

⁽⁴⁾ É recomendada uma dose suplementar de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) posteriormente à diálise.

⁽⁵⁾ 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 ajustamento 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.

A formulação em comprimidos não está adaptada para utilização em lactentes e crianças com menos de 6 anos de idade. Kepra solução oral é a formulação favorita a utilizar nesta população. Além disso, as dosagens disponíveis em comprimidos não são apropriadas para o tratamento inicial em crianças

que pesem menos de 25 kg, para doentes incapazes de engolir comprimidos ou para administração de doses menores que 250 mg. Em todos os casos acima referidos, deve ser utilizado Keppra solução oral.

Monoterapia

A segurança e eficácia de Keppra quando utilizado em monoterapia em crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Adolescentes (16 e 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg, com crises parciais com ou sem generalização secundária com epilepsia diagnosticada recentemente.

Consulte a secção acima sobre *Adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 a 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg*.

Terapêutica adjuvante para lactentes dos 6 aos 23 meses, crianças (2 aos 11 anos) e adolescentes (12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg

Keppra solução oral é a formulação preferencial para utilização em lactentes e crianças com menos de 6 anos de idade.

Para crianças com idade igual ou superior a 6 anos, deve ser utilizado Keppra solução oral para doses inferiores a 250 mg, para doses não múltiplas de 250 mg quando a dosagem recomendada não é atingida através da toma de vários comprimidos e para doentes incapazes de engolir comprimidos.

A dose eficaz mais baixa deve ser utilizada para todas as indicações. A dose inicial para uma criança ou adolescente de 25 kg deve ser 250 mg duas vezes ao dia com uma dose máxima de 750 mg duas vezes por dia.

A dose em crianças com peso igual ou superior a 50 kg é igual à dos adultos para todas as indicações. Consulte a secção acima sobre *Adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 a 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg* para todas as indicações.

Terapêutica adjuvante para lactentes com mais de 1 mês e menos de 6 meses de idade

A solução oral é a formulação destinada à utilização em lactentes.

Modo de administração

Os comprimidos revestidos por película deverão ser tomados por via oral, engolidos com uma quantidade suficiente de líquido, e poderão ser tomados com ou sem alimentos. Após a administração oral, é possível que seja sentido o sabor amargo do levetiracetam. A dose diária é administrada em duas meias doses iguais.

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 ajustamento 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 aguda

A utilização de levetiracetam foi associada muito raramente a lesões renais graves, 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 sugiram 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.

A falta de eficácia ou o agravamento das convulsões foi notificada, por exemplo, em doentes com epilepsia associada a mutações da subunidade 8 alfa do canal de sódio dependente de voltagem (SCN8A).

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

A formulação em comprimidos não está adaptada para utilização em lactentes e crianças com menos de 6 anos de idade.

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.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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 ajustamento 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.

Contracetivos orais e outras interações farmacocinéticas

Levetiracetam 1000 mg por dia não influenciou a farmacocinética dos contracetivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel); os parâmetros endócrinos (hormona luteinizante e progesterona) não sofreram alteração. Levetiracetam 2000 mg por dia não influenciou a farmacocinética da digoxina e da varfarina; os tempos de protrombina não sofreram alteração. A coadministração com digoxina, contracetivos orais e varfarina não influenciou a farmacocinética do levetiracetam.

Laxantes

Foram notificados casos isolados de diminuição da eficácia de levetiracetam quando o laxante osmótico macrogol foi administrado concomitantemente com levetiracetam oral. Portanto, o macrogol não deve ser ingerido oralmente durante uma hora antes e uma hora depois da toma de levetiracetam.

Alimentos e álcool

A extensão de absorção do levetiracetam não sofreu qualquer alteração com a ingestão de alimentos, mas a taxa de absorção diminuiu ligeiramente.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ter aconselhamento especializado. O tratamento com levetiracetam deve ser revisto quando uma mulher planeia engravidar. Tal como acontece com todos os medicamentos antiepilepticos, deverá ser evitada a descontinuação súbita do levetiracetam, pois poderá levar a novas convulsões, as quais poderão ter consequências graves para a mulher e para o feto. Sempre que possível, deve ser dada preferência à monoterapia, pois a terapêutica com múltiplos medicamentos antiepilepticos (MAE) poderá estar associada a um risco mais elevado de malformações congénitas do que a monoterapia, dependendo dos antiepilepticos associados.

Gravidez

Uma grande quantidade de dados pós-comercialização provenientes de casos de mulheres grávidas expostas à monoterapia com levetiracetam (mais de 1800, entre os quais em mais de 1500 a exposição ocorreu durante o primeiro trimestre de gravidez) não sugerem um aumento do risco de malformações congénitas graves. As evidências disponíveis sobre o desenvolvimento neurológico de crianças expostas à monoterapia com levetiracetam *in utero* são limitadas. Os dados de dois estudos observacionais de registos baseados na população, realizados largamente com o mesmo conjunto de dados dos países nórdicos e que incluíram mais de 1000 crianças nascidas de mulheres com epilepsia expostas à monoterapia com levetiracetam no período pré-natal, não sugerem um aumento do risco de perturbações do espectro do autismo ou incapacidade intelectual em comparação com crianças nascidas de mulheres com epilepsia não expostas a um medicamento antiepileptico *in utero*. O tempo médio de seguimento de crianças no grupo de levetiracetam foi inferior para o grupo de crianças não expostas a nenhum medicamento antiepileptico (por exemplo, 4,4 anos vs. 6,8 anos num dos estudos). Levetiracetam pode ser utilizado durante a gravidez, caso seja considerado clinicamente necessário após avaliação cuidadosa. Neste caso, recomenda-se a dose eficaz mais baixa.

As alterações fisiológicas durante a gravidez podem afetar a concentração de levetiracetam. Foi observada uma diminuição nas concentrações plasmáticas de levetiracetam durante a gravidez. Esta redução é mais acentuada durante o terceiro trimestre da gravidez (até 60% da concentração inicial 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 animais não foi detetado impacto na fertilidade (ver secção 5.3). Não estão disponíveis dados clínicos sendo desconhecido o potencial risco 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 3416 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.

Listagem das reações adversas

As reações adversas notificadas nos 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. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade e a sua frequência é definida como se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e muito raras ($< 1/10000$).

CSO MedDRA	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
<u>Infeções e infestações</u>	Nasofaringite			Infeção	
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>			Trombocitopenia, neutropenia, agranulocitos e leucopénia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitos e	
<u>Doenças do sistema imunitário</u>				Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) ⁽¹⁾ , Hipersensibilidade (incluindo angioedema e anafilaxia)	
<u>Doenças do metabolismo e da nutrição</u>		Anorexia	Perda de peso, aumento de peso	Hiponatremia	

CSO MedDRA	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
<u>Perturbações do foro psiquiátrico</u>		Depressão, hostilidade/ag ressividade, ansiedade, insónia, nervosismo/irr itabilidade	Tentativa de suicídio, ideação suicida, perturbação psicótica, alterações comportament ais, alucinação, ira, confusão, ataque de pânico, labilidade emocional/var iações do humor, agitação	Suicídio concretizado, perturbações de personalidade, alterações de pensamento, delírio	Perturbação obsessivo- compulsiva ⁽²⁾
<u>Doenças do sistema nervoso</u>	Sonolência, cefaleia	Convulsão, perturbação do equilíbrio, tonturas, letargia, tremor	Amnésia, diminuição da memória, alterações de coordenação/a taxia, paraesthesia, perturbação da atenção	Coreoatetose, discinesia, hipercinesia, alteração da marcha, encefalopatia, convulsões agravadas, síndrome neuroléptica maligna ⁽³⁾	
<u>Afeções oculares</u>			Diplopia, visão desfocada		
<u>Afeções do ouvido e do labirinto</u>		Vertigens			
<u>Cardiopatias</u>				Prolongament o do intervalo QT no eletrocardiogr ama	
<u>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</u>		Tosse			
<u>Doenças gastrointestinai s</u>		Dor abdominal, diarreia, dispepsia, vómitos, náuseas		Pancreatite	
<u>Afeções hepatobiliares</u>			Alterações das provas da função hepática	Insuficiência hepática, hepatite	

CSO MedDRA	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>		Erupções cutâneas	Alopécia, eczema, prurido,	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson, eritema multiforme	
<u>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>			Fraqueza muscular, mialgia	Rabdomiólise e creatina fosfoquinase sanguínea aumentada ⁽³⁾	
<u>Doenças renais e urinárias</u>				Lesão renal aguda	
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>		Astenia/fadiga			
<u>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</u>			Ferimentos acidentais		

⁽¹⁾ Consultar Descrição das reações adversas selecionadas.

⁽²⁾ Foram observados casos muito raros de desenvolvimento de perturbações obsessivo-compulsivas (POC) em doentes com histórico subjacente de POC ou perturbações psiquiátricas na vigilância pós-comercialização.

⁽³⁾ A prevalência é significativamente superior em doentes Japoneses quando comparados com os doentes não Japoneses.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações de hipersensibilidade multiórgãos

Foram comunicadas raramente reações de hipersensibilidade multiórgãos (também conhecidas como Reações a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos, [DRESS, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*]) em doentes tratados com levetiracetam. As manifestações clínicas podem desenvolver-se 2 a 8 semanas após o início do tratamento. Estas reações são variáveis em termos de expressão, mas apresentam-se tipicamente com febre, erupção cutânea, edema facial, linfadenopatias, anomalias hematológicas e podem ser associadas com o envolvimento de diferentes sistemas de órgãos, sobretudo o fígado. Se se suspeita de uma reação de hipersensibilidade multiórgãos, o levetiracetam deve ser descontinuado.

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

Em vários casos de alopécia foi observada recuperação quando o levetiracetam foi descontinuado. Foi identificada supressão da medula vermelha em alguns casos de pancitopenia.

Ocorreram casos de encefalopatia geralmente no início do tratamento (alguns dias a alguns meses) e foram reversíveis após descontinuação do tratamento.

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 com placebo e em estudos de extensão sem ocultação. Apenas sessenta destes doentes foram tratados com levetiracetam nos estudos controlados por placebo. Nos doentes com idades compreendidas entre 4-16 anos, foram tratados com levetiracetam um total de 645 doentes nos ensaios controlados por placebo e nos estudos de extensão sem ocultação. Destes, 233 doentes foram tratados com levetiracetam nos ensaios controlados por placebo. Em ambos estes grupos etários, estes dados são suplementados com a experiência pós-comercialização de utilização do levetiracetam.

Adicionalmente, 101 lactentes 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 reações adversas do levetiracetam é geralmente similar nos vários grupos etários (doentes adultos e pediátricos) e nas várias indicações de epilepsia aprovadas. Os resultados de segurança obtidos nos doentes pediátricos em ensaios clínicos controlados por placebo foram consistentes com o perfil de segurança do levetiracetam em adultos, exceto no que concerne as reações adversas do foro psiquiátrico e comportamental que foram mais comuns em crianças do que em adultos. Em crianças e adolescentes com 4 a 16 anos, foram relatados mais frequentemente do que outros grupos etários ou comparativamente ao perfil global de segurança, vômitos (muito comum, 11,2 %), agitação (comum, 3,4 %), variações do 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, foram relatados mais frequentemente do que outros grupos etários ou comparativamente ao perfil global de segurança, irritabilidade (muito comum, 11,7 %) e descoordenação dos movimentos (comum, 3,3 %).

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 de idade com crises parciais. Foi concluído que o Keppra não diferia (não era inferior) do placebo relativamente à alteração dos valores basais na escala de Leiter-R (baterias de Atenção e Memória e de Visualização e Raciocínio) na população PP (*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 utilizando um instrumento validado (CBCL - *Achenbach Child Behaviour Checklist*). Contudo, indivíduos 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 agravado 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 do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Foram observados sonolência, agitação, agressividade, nível de consciência reduzido, depressão respiratória e coma, com sobredosagens de Keppra.

Tratamento da sobredosagem

Após uma sobredosagem aguda, o estômago deverá ser esvaziado por lavagem gástrica ou indução do vômito. 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: antiepiléticos, outros antiepiléticos, 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 antiepiléticas 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 Ca^{2+} intraneuronais, pela inibição parcial das correntes Ca^{2+} do tipo N e pela redução da liberação de Ca^{2+} 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 pro-convulsivante. 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 e lactentes com idade superior a 1 mês de idade com epilepsia.

A eficácia do levetiracetam foi demonstrada em adultos em três estudos duplo-cegos, placebo controlados, 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 duplo cego, placebo controlado, 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 % de doentes tratados com levetiracetam e 19,6 % de 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.

Em doentes pediátricos (de 1 mês a menos de 4 anos de idade), a eficácia de levetiracetam foi estabelecida num estudo de dupla ocultação controlado por placebo, o qual incluiu 116 doentes e teve uma duração de tratamento de 5 dias. Neste estudo, foram prescritas aos doentes doses diárias de solução oral de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ou 50 mg/kg, baseadas no esquema posológico definido para a sua idade. Foram utilizadas neste estudo a dose de 20 mg/kg/dia incrementada até 40 mg/kg/dia em lactentes com idade compreendida entre 1 e 6 meses, e a dose de 25 mg/kg/dia incrementada até 50 mg/kg/dia em crianças com idade superior a 6 meses e inferior a 4 anos. A dose diária total foi administrada duas vezes ao dia.

A medida primária de efetividade foi a taxa de resposta do doente (percentagem de doentes com redução $\geq 50\%$, relativa aos valores basais, na frequência média de crises parciais diárias) avaliada por um leitor central cego utilizando um vídeo-EEG com duração de 48 horas. A análise da eficácia consistiu em 109 doentes que tinham, pelo menos, 24 horas de vídeo-EEG tanto no início do estudo (valores basais) como no período de avaliação. 43,6 % dos doentes tratados com levetiracetam e 19,6 % dos doentes no grupo placebo foram considerados como tendo respondido ao tratamento. Os resultados foram consistentes ao longo dos grupos etários. Com a continuação do tratamento de longa duração, 8,6 % e 7,8 % dos doentes não registaram episódios epiléticos durante períodos de, pelo menos, 6 meses e 1 ano, respetivamente.

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 duplo 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.

Seis meses livres de crises foram alcançados 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 refletindo 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, duplo cego, placebo controlado, 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 mioclónica 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 duplo-cego, placebo controlado 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 tonicoclónicas durante pelo menos 6 meses e 31,5 % destes não apresentaram qualquer crise tonicoclónica durante pelo menos 1 ano.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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. 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.

Devido à sua absorção completa e linear, os níveis plasmáticos podem ser deduzidos a partir da dose oral de levetiracetam expressa em mg/kg de peso corporal. Deste modo, não é necessária a monitorização dos níveis plasmáticos de levetiracetam.

Foi demonstrada uma correlação significativa entre as concentrações na saliva e no plasma, em adultos e crianças (a relação entre concentrações na saliva/plasma variou de 1 a 1,7 para a formulação dos comprimidos orais e 4 horas após administração para a formulação da solução oral).

Adultos e adolescentes

Absorção

O levetiracetam é rapidamente absorvido após administração por via oral. A biodisponibilidade oral absoluta é próxima de 100 %.

Os picos das concentrações plasmáticas (C_{max}) são atingidos 1,3 horas após a administração. O estado de equilíbrio é atingido 2 dias após um esquema de administração de duas vezes por dia.

Os picos das concentrações (C_{max}) são habitualmente de 31 e 43 µg/ml, após uma dose única de 1000 mg e de uma dose repetida de 1000 mg duas vezes por dia, respectivamente.

A extensão de absorção é independente da dose e não é alterada pelos alimentos.

Distribuição

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 Keppra com outras substâncias, ou *vice-versa*, é pouco provável.

Eliminação

A semi-vida 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 semi-vida 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 ajustamento da dose diária de manutenção de Keppra, 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 semi-vida foi aproximadamente 25 e 3,1 horas, durante períodos inter-diálise e intra-diálise, 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)

Após uma administração oral de dose única (20 mg/kg) a crianças epiléticas (6 aos 12 anos), a semi-vida 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 semi-vida de eliminação foi de, aproximadamente, 5 horas. A depuração corporal aparente foi de 1,1 ml/min/kg.

Lactentes e crianças (1 mês aos 4 anos)

Após uma administração de dose única (20 mg/kg) de uma solução oral a 100 mg/ml a crianças epiléticas (1 mês aos 4 anos), o levetiracetam foi rapidamente absorvido e os picos das concentrações plasmáticas foram observados aproximadamente 1 hora após a administração. Os resultados farmacocinéticos indicam que a semi-vida foi mais curta (5,3 h) que nos adultos (7,2 h) e a depuração aparente foi mais rápida (1,5 ml/min/kg) que nos adultos (0,96 ml/min/kg).

Na análise farmacocinética populacional efetuada em doentes com idades entre 1 mês e 16 anos, o peso corporal teve uma correlação significativa com a depuração aparente (a depuração aumentou com o aumento do peso corporal) e com o volume de distribuição aparente. A idade também teve influência em ambos os parâmetros. Este efeito foi mais pronunciado nas crianças mais novas, diminuindo com o aumento da idade, até se tornar negligenciável por volta dos 4 anos de idade.

Em ambas as análises farmacocinéticas populacionais foi verificado um aumento de cerca de 20 % na depuração aparente do levetiracetam quando este foi coadministrado com fármacos antiepilepticos (FAE) indutores enzimáticos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais em humanos, 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 murganho, 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 maternal 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

Núcleo do comprimido:

Croscarmelose sódica

Macrogol 6000

Sílica coloidal anidra

Esterato de magnésio

Revestimento por película:

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 3350

Talco

Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não se aplica.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Kepra 500 mg comprimidos revestidos por película são acondicionados em blisters PVC/alumínio e colocados em caixas de cartão contendo 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 200 (2 embalagens de 100) comprimidos revestidos por película.

Blisters PVC/alumínio destacáveis colocados em caixas de cartão contendo 100 x 1 comprimido revestido por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche, 60
B-1070 Brussels
Bélgica

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

EU/1/00/146/006
EU/1/00/146/007
EU/1/00/146/008
EU/1/00/146/009
EU/1/00/146/010
EU/1/00/146/011
EU/1/00/146/012
EU/1/00/146/013
EU/1/00/146/035

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

Data da primeira autorização: 29 de Setembro de 2000

Data da última renovação: : 20 de Agosto de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 750 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 750 mg de levetiracetam.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 0,19 mg de Amarelo sunset FCF (E110).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Cor-de-laranja, oblongo em 18 mm, divisível e gravado com o código “ucb” e “750” numa das faces. A linha central do comprimido destina-se apenas a facilitar a sua divisão, de modo a ajudar a deglutição, e não a divisão em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Kepra está indicado como monoterapia no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos com epilepsia diagnosticada de novo.

Kepra está indicado como terapêutica adjuvante:

- no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes, crianças e lactentes a partir de 1 mês de idade com epilepsia.
- no tratamento de crises mioclónicas em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos com Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- no tratamento de crises tônico-clónicas generalizadas primárias em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade, com Epilepsia Idiopática Generalizada.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Crises parciais

A dosagem recomendada para a monoterapia (a partir dos 16 anos de idade) e para a terapêutica adjuvante é idêntica; conforme descrito abaixo.

Todas as indicações

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. Contudo, poderá ser administrada uma dose inicial mais baixa de 250 mg duas vezes por dia, com base na avaliação do médico da redução das crises *versus* os potenciais efeitos indesejáveis. Esta dose poderá ser aumentada para 500 mg duas vezes por dia após duas semanas.

Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose diária poderá ser aumentada até 1500 mg duas vezes por dia. A alteração das doses pode ser efetuada com aumentos ou reduções de 250 mg ou 500 mg duas vezes por dia, cada duas a quatro semanas.

Adolescentes (12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg e crianças a partir de 1 mês de idade

O médico deve prescrever a forma farmacêutica, a apresentação e a dosagem mais adequadas, de acordo com o peso, a idade e a dose do doente. Ver secção *População pediátrica* para ajustes da dosagem com base no peso.

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 lactentes com mais de 6 meses de idade, 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; nos lactentes (com menos de 6 meses de idade): a diminuição da dose não deve exceder 7 mg/kg duas vezes por dia, a cada duas semanas).

Populações especiais

Idosos (a partir dos 65 anos)

É recomendado um ajustamento 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 necessário uma estimativa da depuração de creatinina (CLcr) do doente, em ml/min. A CLcr em ml/min, para adultos e adolescentes 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:

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

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

Grupo	Depuração de Creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosagem 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	250 a 500 mg duas vezes por dia
Doentes em fase terminal de doença renal sujeitos a diálise ⁽¹⁾	-	500 a 1000 mg uma vez por dia ⁽²⁾

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

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

ks= 0,45 para recém-nascidos de termo e lactentes até 1 ano de idade; ks= 0,55 para crianças com menos de 13 anos de idade e adolescentes do sexo feminino; ks= 0,7 para adolescentes do sexo masculino.

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

Grupo	Depuração de Creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosagem e frequência ⁽¹⁾	
		Lactentes a partir de 1 mês e até menos de 6 meses de idade	Lactentes dos 6 aos 23 meses, crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg
Normal	≥ 80	7 a 21 mg/kg (0,07 a 0,21 ml/kg) duas vezes por dia	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) duas vezes por dia
Ligeiro	50-79	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) duas vezes por dia	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) duas vezes por dia
Moderado	30-49	3,5 a 10,5 mg/kg (0,035 a 0,105 ml/kg) duas vezes por dia	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) duas vezes por dia
Grave	< 30	3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) duas vezes por dia	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) duas vezes por dia
Doentes em fase terminal de doença renal sujeitos a diálise	--	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) uma vez por dia ⁽²⁾⁽⁴⁾	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) uma vez por dia ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Keppra solução oral deve ser usado para doses menores que 250 mg, para doses que não sejam múltiplas de 250 mg quando a dosagem recomendada não é atingida através da toma de vários comprimidos e para doentes incapazes de engolir comprimidos.

⁽²⁾ É recomendada uma dose de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) no primeiro dia de tratamento com levetiracetam.

⁽³⁾ É recomendada uma dose de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) no primeiro dia de tratamento com levetiracetam.

⁽⁴⁾ É recomendada uma dose suplementar de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) posteriormente à diálise.

⁽⁵⁾ 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 ajustamento 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.

A formulação em comprimidos não está adaptada para utilização em lactentes e crianças com menos de 6 anos de idade. Keppra solução oral é a formulação favorita a utilizar nesta população. Além disso, as dosagens disponíveis em comprimidos não são apropriadas para o tratamento inicial em crianças que pesem menos de 25 kg, para doentes incapazes de engolir comprimidos ou para administração de doses menores que 250 mg. Em todos os casos acima referidos, deve ser utilizado Keppra solução oral.

Monoterapia

A segurança e eficácia de Keppra quando utilizado em monoterapia em crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Adolescentes (16 e 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg, com crises parciais com ou sem generalização secundária com epilepsia diagnosticada recentemente.

Consulte a secção acima sobre *Adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 a 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg.*

Terapêutica adjuvante para lactentes dos 6 aos 23 meses, crianças (2 aos 11 anos) e adolescentes (12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg

Keppra solução oral é a formulação preferencial para utilização em lactentes e crianças com menos de 6 anos de idade.

Para crianças com idade igual ou superior a 6 anos, deve ser utilizado Keppra solução oral para doses inferiores a 250 mg, para doses não múltiplas de 250 mg quando a dosagem recomendada não é atingida através da toma de vários comprimidos e para doentes incapazes de engolir comprimidos.

A dose eficaz mais baixa deve ser utilizada para todas as indicações. A dose inicial para uma criança ou adolescente de 25 kg deve ser 250 mg duas vezes ao dia com uma dose máxima de 750 mg duas vezes por dia.

A dose em crianças com peso igual ou superior a 50 kg é igual à dos adultos para todas as indicações. Consulte a secção acima sobre *Adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 a 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg* para todas as indicações.

Terapêutica adjuvante para lactentes com mais de 1 mês e menos de 6 meses de idade

A solução oral é a formulação destinada à utilização em lactentes.

Modo de administração

Os comprimidos revestidos por película deverão ser tomados por via oral, engolidos com uma quantidade suficiente de líquido, e poderão ser tomados com ou sem alimentos. Após a administração oral, é possível que seja sentido o sabor amargo do levetiracetam. A dose diária é administrada em duas meias doses iguais.

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 ajustamento 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 aguda

A utilização de levetiracetam foi associada muito raramente a lesões renais graves, 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.

A falta de eficácia ou o agravamento das convulsões foi notificada, por exemplo, em doentes com epilepsia associada a mutações da subunidade 8 alfa do canal de sódio dependente de voltagem (SCN8A).

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

A formulação em comprimidos não está adaptada para utilização em lactentes e crianças com menos de 6 anos de idade.

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

Keppra 750 mg comprimidos revestidos por película contém uma substância corante E110 que pode causar reações alérgicas.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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 indutores de enzimas. Não é necessário o ajustamento 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.

Contracetivos orais e outras interações farmacocinéticas

Levetiracetam 1000 mg por dia não influenciou a farmacocinética dos contracetivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel); os parâmetros endócrinos (hormona luteinizante e progesterona) não sofreram alteração. Levetiracetam 2000 mg por dia não influenciou a farmacocinética da digoxina e da varfarina; os tempos de protrombina não sofreram alteração. A coadministração com digoxina, contracetivos orais e varfarina não influenciou a farmacocinética do levetiracetam.

Laxantes

Foram notificados casos isolados de diminuição da eficácia de levetiracetam quando o laxante osmótico macrogol foi administrado concomitantemente com levetiracetam oral. Portanto, o macrogol não deve ser ingerido oralmente durante uma hora antes e uma hora depois da toma de levetiracetam.

Alimentos e álcool

A extensão de absorção do levetiracetam não sofreu qualquer alteração com a ingestão de alimentos, mas a taxa de absorção diminuiu ligeiramente.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ter aconselhamento especializado. O tratamento com levetiracetam deve ser revisto quando uma mulher planeia engravidar. Tal como acontece com todos os medicamentos antiepilepticos, deverá ser evitada a descontinuação súbita do levetiracetam, pois poderá levar a novas convulsões, as quais poderão ter consequências graves para a mulher e para o feto. Sempre que possível, deve ser dada preferência à monoterapia, pois a terapêutica com múltiplos medicamentos antiepilepticos (MAE) poderá estar associada a um risco mais elevado de malformações congénitas do que a monoterapia, dependendo dos antiepilepticos associados.

Gravidez

Uma grande quantidade de dados pós-comercialização provenientes de casos de mulheres grávidas expostas à monoterapia com levetiracetam (mais de 1800, entre os quais em mais de 1500 a exposição ocorreu durante o primeiro trimestre de gravidez) não sugerem um aumento do risco de malformações congénitas graves. As evidências disponíveis sobre o desenvolvimento neurológico de crianças expostas à monoterapia com levetiracetam *in utero* são limitadas. Os dados de dois estudos observacionais de registos baseados na população, realizados largamente com o mesmo conjunto de dados dos países nórdicos e que incluíram mais de 1000 crianças nascidas de mulheres com epilepsia expostas à monoterapia com levetiracetam no período pré-natal, não sugerem um aumento do risco de perturbações do espectro do autismo ou incapacidade intelectual em comparação com crianças nascidas de mulheres com epilepsia não expostas a um medicamento antiepileptico *in utero*. O tempo médio de seguimento de crianças no grupo de levetiracetam foi inferior para o grupo de crianças não expostas a nenhum medicamento antiepileptico (por exemplo, 4,4 anos vs. 6,8 anos num dos estudos). Levetiracetam pode ser utilizado durante a gravidez, caso seja considerado clinicamente necessário após avaliação cuidadosa. Neste caso, recomenda-se a dose eficaz mais baixa.

As alterações fisiológicas durante a gravidez podem afetar a concentração de levetiracetam. Foi observada uma diminuição nas concentrações plasmáticas de levetiracetam durante a gravidez. Esta redução é mais acentuada durante o terceiro trimestre da gravidez (até 60% da concentração inicial 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 animais não foi detetado impacto na fertilidade (ver secção 5.3). Não estão disponíveis dados clínicos sendo desconhecido o potencial risco 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 3416 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.

Listagem das reações adversas

As reações adversas notificadas nos 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. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade e a sua frequência é definida como se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e muito raras ($< 1/10000$).

CSO MedDRA	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
<u>Infeções e infestações</u>	Nasofaríngeite			Infeção	
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>			Trombocitopenia, leucopénia	Pancitopenia, neutropénia, agranulocitose	
<u>Doenças do sistema imunitário</u>				Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) ⁽¹⁾ , Hipersensibilidade (incluindo angioedema e anafilaxia)	
<u>Doenças do metabolismo e da nutrição</u>		Anorexia	Perda de peso, aumento de peso	Hiponatremia	
<u>Perturbações do foro psiquiátrico</u>		Depressão, hostilidade/agressividade, ansiedade, insónia, nervosismo/irritabilidade	Tentativa de suicídio, ideação suicida, perturbação psicótica, alterações comportamentais, alucinação, ira, confusão, ataque de pânico, labilidade emocional/variações do humor, agitação	Suicídio concretizado, perturbações de personalidade, alterações de pensamento, delírio	Perturbação obsessivo-compulsiva ⁽²⁾

CSO MedDRA	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
<u>Doenças do sistema nervoso</u>	Sonolência, cefaleia	Convulsão, perturbação do equilíbrio, tonturas, letargia, tremor	Amnésia, diminuição da memória, alterações de coordenação/ataxia, paraesthesia, perturbação da atenção	Coreoatetose, discinésia, hipercinésia, alteração da marcha, encefalopatia, convulsões agravadas, síndrome neuroléptica maligna ⁽³⁾	
<u>Afeções oculares</u>			Diplopia, visão desfocada		
<u>Afeções do ouvido e do labirinto</u>		Vertigens			
<u>Cardiopatias</u>				Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma	
<u>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</u>		Tosse			
<u>Doenças gastrointestinais</u>		Dor abdominal, diarreia, dispepsia, vômitos, náuseas		Pancreatite	
<u>Afeções hepatobiliares</u>			Alterações das provas da função hepática	Insuficiência hepática, hepatite	
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>		Erupções cutâneas	Alopécia, eczema, prurido,	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson, eritema multiforme	
<u>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>			Fraqueza muscular, mialgia	Rabdomiólise e creatina fosfoquinase sanguínea aumentada ⁽³⁾	
<u>Doenças renais e urinárias</u>				Lesão renal aguda	
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>		Astenia/fadiga			

CSO MedDRA	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
<u>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</u>			Ferimentos accidentais		

⁽¹⁾ Consultar Descrição das reações adversas selecionadas.

⁽²⁾ Foram observados casos muito raros de desenvolvimento de perturbações obsessivo-compulsivas (POC) em doentes com histórico subjacente de POC ou perturbações psiquiátricas na vigilância pós-commercialização.

⁽³⁾ A prevalência é significativamente superior em doentes Japoneses quando comparados com os doentes não Japoneses.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações de hipersensibilidade multiórgãos

Foram comunicadas raramente reações de hipersensibilidade multiórgãos (também conhecidas como Reações a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos, [DRESS, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*]) em doentes tratados com levetiracetam. As manifestações clínicas podem desenvolver-se 2 a 8 semanas após o início do tratamento. Estas reações são variáveis em termos de expressão, mas apresentam-se tipicamente com febre, erupção cutânea, edema facial, linfadenopatias, anomalias hematológicas e podem ser associadas com o envolvimento de diferentes sistemas de órgãos, sobretudo o fígado. Se se suspeita de uma reação de hipersensibilidade multiórgãos, o levetiracetam deve ser descontinuado.

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 pancitopenia.

Ocorreram casos de encefalopatia geralmente no início do tratamento (alguns dias a alguns meses) e foram reversíveis após descontinuação do tratamento.

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 com placebo e em estudos de extensão sem ocultação. Apenas sessenta destes doentes foram tratados com levetiracetam nos estudos controlados por placebo. Nos doentes com idades compreendidas entre 4-16 anos, foram tratados com levetiracetam um total de 645 doentes nos ensaios controlados por placebo e nos estudos de extensão sem ocultação. Destes, 233 doentes foram tratados com levetiracetam nos ensaios controlados por placebo. Em ambos estes grupos etários, estes dados são complementados com a experiência pós-comercialização de utilização do levetiracetam.

Adicionalmente, 101 lactentes 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 reações adversas do levetiracetam é geralmente similar nos vários grupos etários (doentes adultos e pediátricos) e nas várias indicações de epilepsia aprovadas. Os resultados de segurança obtidos nos doentes pediátricos em ensaios clínicos controlados por placebo foram consistentes com o perfil de segurança do levetiracetam em adultos, exceto no que concerne as reações adversas do fator psiquiátrico e comportamental que foram mais comuns em crianças do que em adultos. Em crianças e adolescentes com 4 a 16 anos, foram relatados mais frequentemente do que outros grupos etários ou comparativamente ao perfil global de segurança, vômitos (muito comum, 11,2 %), agitação (comum,

3,4 %), variações do 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, foram relatados mais frequentemente do que outros grupos etários ou comparativamente ao perfil global de segurança, irritabilidade (muito comum, 11,7 %) e descoordenação dos movimentos (comum, 3,3 %).

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 de idade com crises parciais. Foi concluído que o Keppra não diferia (não era inferior) do placebo relativamente à alteração dos valores basais na escala de Leiter-R (baterias de Atenção e Memória e de Visualização e Raciocínio) na população PP (*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 utilizando um instrumento validado (CBCL - *Achenbach Child Behaviour Checklist*). Contudo, indivíduos 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 agravado 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 do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Foram observados sonolência, agitação, agressividade, nível de consciência reduzido, depressão respiratória e coma, com sobredosagens de Keppra.

Tratamento da sobredosagem

Após uma sobredosagem aguda, o estômago deverá ser esvaziado por lavagem gástrica ou indução do vômito. 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: antiepilepticos, outros antiepilepticos, código ATC: N03AX14.

A substância ativa, o levetiracetam, é um derivado da pirrolidona (enantiómero-S de α -etil-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* mostraram que o levetiracetam afeta os níveis de Ca^{2+} intraneuronais, pela inibição parcial das correntes Ca^{2+} do tipo N e pela redução da liberação de Ca^{2+} 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 antiepileptica 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 pro-convulsivante. 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 e lactentes com idade superior a 1 mês de idade com epilepsia.

A eficácia do levetiracetam foi demonstrada em adultos em três estudos duplo-cegos, placebo controlados, 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 duplo cego, placebo controlado, 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 % de doentes tratados com levetiracetam e 19,6 % de 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.

Em doentes pediátricos (de 1 mês a menos de 4 anos de idade), a eficácia de levetiracetam foi estabelecida num estudo de dupla ocultação controlado por placebo, o qual incluiu 116 doentes e teve uma duração de tratamento de 5 dias. Neste estudo, foram prescritas aos doentes doses diárias de solução oral de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ou 50 mg/kg, baseadas no esquema posológico definido para a sua idade. Foram utilizadas neste estudo a dose de 20 mg/kg/dia incrementada até 40 mg/kg/dia em lactentes com idade compreendida entre 1 e 6 meses, e a dose de 25 mg/kg/dia incrementada até 50 mg/kg/dia em crianças com idade superior a 6 meses e inferior a 4 anos. A dose diária total foi administrada duas vezes ao dia.

A medida primária de efetividade foi a taxa de resposta do doente (percentagem de doentes com redução \geq 50 %, relativa aos valores basais, na frequência média de crises parciais diárias) avaliada por um leitor central cego utilizando um vídeo-EEG com duração de 48 horas. A análise da eficácia consistiu em 109 doentes que tinham, pelo menos, 24 horas de vídeo-EEG tanto no início do estudo (valores basais) como no período de avaliação. 43,6 % dos doentes tratados com levetiracetam e 19,6 % dos doentes no grupo placebo foram considerados como tendo respondido ao tratamento. Os resultados foram consistentes ao longo dos grupos etários. Com a continuação do tratamento de longa

duração, 8,6 % e 7,8 % dos doentes não registaram episódios epiléticos durante períodos de, pelo menos, 6 meses e 1 ano, respetivamente.

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 duplo 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. Seis meses livres de crises foram alcançados 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 refletindo 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, duplo cego, placebo controlado, 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 mioclônica 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 duplo-cego, placebo controlado 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 mioclônica, 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 tonicoclónicas durante pelo menos 6 meses e 31,5 % destes não apresentaram qualquer crise tonicoclônica durante pelo menos 1 ano.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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. 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.

Devido à sua absorção completa e linear, os níveis plasmáticos podem ser deduzidos a partir da dose oral de levetiracetam expressa em mg/kg de peso corporal. Deste modo, não é necessária a monitorização dos níveis plasmáticos de levetiracetam.

Foi demonstrada uma correlação significativa entre as concentrações na saliva e no plasma, em adultos e crianças (a relação entre concentrações na saliva/plasma variou de 1 a 1,7 para a formulação dos comprimidos orais e 4 horas após administração para a formulação da solução oral).

Adultos e adolescentes

Absorção

O levetiracetam é rapidamente absorvido após administração por via oral. A biodisponibilidade oral absoluta é próxima de 100 %.

Os picos das concentrações plasmáticas (C_{max}) são atingidos 1,3 horas após a administração. O estado de equilíbrio é atingido 2 dias após um esquema de administração de duas vezes por dia.

Os picos das concentrações (C_{max}) são habitualmente de 31 e 43 µg/ml, após uma dose única de 1000 mg e de uma dose repetida de 1000 mg duas vezes por dia, respectivamente.

A extensão de absorção é independente da dose e não é alterada pelos alimentos.

Distribuição

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 Keppra com outras substâncias, ou *vice-versa*, é pouco provável.

Eliminação

A semi-vida 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 semi-vida 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 ajustamento da dose diária de manutenção de Keppra, 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 semi-vida foi aproximadamente 25 e 3,1 horas, durante períodos inter-diálise e intra-diálise, 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)

Após uma administração oral de dose única (20 mg/kg) a crianças epiléticas (6 aos 12 anos), a semi-vida 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 semi-vida de eliminação foi de, aproximadamente, 5 horas. A depuração corporal aparente foi de 1,1 ml/min/kg.

Lactentes e crianças (1 mês aos 4 anos)

Após uma administração de dose única (20 mg/kg) de uma solução oral a 100 mg/ml a crianças epiléticas (1 mês aos 4 anos), o levetiracetam foi rapidamente absorvido e os picos das concentrações plasmáticas foram observados aproximadamente 1 hora após a administração. Os resultados farmacocinéticos indicam que a semi-vida foi mais curta (5,3 h) que nos adultos (7,2 h) e a depuração aparente foi mais rápida (1,5 ml/min/kg) que nos adultos (0,96 ml/min/kg).

Na análise farmacocinética populacional efetuada em doentes com idades entre 1 mês e 16 anos, o peso corporal teve uma correlação significativa com a depuração aparente (a depuração aumentou com o aumento do peso corporal) e com o volume de distribuição aparente. A idade também teve influência em ambos os parâmetros. Este efeito foi mais pronunciado nas crianças mais novas, diminuindo com o aumento da idade, até se tornar negligenciável por volta dos 4 anos de idade.

Em ambas as análises farmacocinéticas populacionais foi verificado um aumento de cerca de 20 % na depuração aparente do levetiracetam quando este foi coadministrado com fármacos antiepilepticos (FAE) indutores enzimáticos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais em humanos, 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 murganho, 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 maternal 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

Núcleo do comprimido:

Croscarmelose sódica

Macrogol 6000

Sílica coloidal anidra

Esterato de magnésio

Revestimento por película:

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 3350

Talco

Laca de alumínio de amarelo sunset (E110)

Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não se aplica.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Keppra 750 mg comprimidos revestidos por película são acondicionados em blisters PVC/alumínio e colocados em caixas de cartão contendo 20, 30, 50, 60, 80, 100 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 200 (2 embalagens de 100) comprimidos revestidos por película.

Blisters PVC/alumínio destacáveis colocados em caixas de cartão contendo 100 x 1 comprimido revestido por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche, 60

B-1070 Brussels

Bélgica

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

EU/1/00/146/014
EU/1/00/146/015
EU/1/00/146/016
EU/1/00/146/017
EU/1/00/146/018
EU/1/00/146/019
EU/1/00/146/028
EU/1/00/146/036

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

Data da primeira autorização: 29 de Setembro de 2000
Data da última renovação: : 20 de Agosto de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 1000 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 1000 mg de levetiracetam.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido revestido por película.

Branco, oblongo em 19 mm, divisível e gravado com o código “ucb” e “1000” numa das faces. A linha central do comprimido destina-se apenas a facilitar a sua divisão, de modo a ajudar a deglutição, e não a divisão em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Kepra está indicado como monoterapia no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos com epilepsia diagnosticada de novo.

Kepra está indicado como terapêutica adjuvante:

- no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes, crianças e lactentes a partir de 1 mês de idade 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.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Crises parciais

A dosagem recomendada para a monoterapia (a partir dos 16 anos de idade) e para a terapêutica adjuvante é idêntica; conforme descrito abaixo.

Todas as indicações

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. Contudo, poderá ser administrada uma dose inicial mais baixa de 250 mg duas vezes por dia, com base na avaliação do médico da redução das crises *versus* os potenciais efeitos indesejáveis. Esta dose poderá ser aumentada para 500 mg duas vezes por dia após duas semanas.

Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose diária poderá ser aumentada até 1500 mg duas vezes por dia. A alteração das doses pode ser efetuada com aumentos ou reduções de 250 mg ou 500 mg duas vezes por dia, cada duas a quatro semanas.

Adolescentes (12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg e crianças a partir de 1 mês de idade

O médico deve prescrever a forma farmacêutica, a apresentação e a dosagem mais adequadas, de acordo com o peso, a idade e a dose do doente. Ver secção *População pediátrica* para ajustes da dosagem com base no peso.

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 lactentes com mais de 6 meses de idade, 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; nos lactentes (com menos de 6 meses de idade): a diminuição da dose não deve exceder 7 mg/kg duas vezes por dia, a cada duas semanas).

Populações especiais

Idosos (a partir dos 65 anos)

É recomendado um ajustamento 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 necessário uma estimativa da depuração de creatinina (CLcr) do doente, em ml/min. A CLcr em ml/min, para adultos e adolescentes 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:

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

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

Grupo	Depuração de Creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosagem 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	250 a 500 mg duas vezes por dia
Doentes em fase terminal de doença renal sujeitos a diálise ⁽¹⁾	-	500 a 1000 mg uma vez por dia ⁽²⁾

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

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

ks= 0,45 para recém-nascidos de termo e lactentes até 1 ano de idade; ks= 0,55 para crianças com menos de 13 anos de idade e adolescentes do sexo feminino; ks= 0,7 para adolescentes do sexo masculino.

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

Grupo	Depuração de Creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosagem e frequência ⁽¹⁾	
		Lactentes a partir de 1 mês e até menos de 6 meses de idade	Lactentes dos 6 aos 23 meses, crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg
Normal	≥ 80	7 a 21 mg/kg (0,07 a 0,21 ml/kg) duas vezes por dia	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) duas vezes por dia
Ligeiro	50-79	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) duas vezes por dia	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) duas vezes por dia
Moderado	30-49	3,5 a 10,5 mg/kg (0,035 a 0,105 ml/kg) duas vezes por dia	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) duas vezes por dia
Grave	< 30	3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) duas vezes por dia	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) duas vezes por dia
Doentes em fase terminal de doença renal sujeitos a diálise	--	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) uma vez por dia ⁽²⁾⁽⁴⁾	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) uma vez por dia ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Keppra solução oral deve ser usado para doses menores que 250 mg, para doses que não sejam múltiplas de 250 mg quando a dosagem recomendada não é atingida através da toma de vários comprimidos e para doentes incapazes de engolir comprimidos.

⁽²⁾ É recomendada uma dose de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) no primeiro dia de tratamento com levetiracetam.

⁽³⁾ É recomendada uma dose de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) no primeiro dia de tratamento com levetiracetam.

⁽⁴⁾ É recomendada uma dose suplementar de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) posteriormente à diálise.

⁽⁵⁾ 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 ajustamento 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.

A formulação em comprimidos não está adaptada para utilização em lactentes e crianças com menos de 6 anos de idade. Keppra solução oral é a formulação favorita a utilizar nesta população. Além disso, as dosagens disponíveis em comprimidos não são apropriadas para o tratamento inicial em crianças

que pesem menos de 25 kg, para doentes incapazes de engolir comprimidos ou para administração de doses menores que 250 mg. Em todos os casos acima referidos, deve ser utilizado Keppra solução oral.

Monoterapia

A segurança e eficácia de Keppra quando utilizado em monoterapia em crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Adolescentes (16 e 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg, com crises parciais com ou sem generalização secundária com epilepsia diagnosticada recentemente.

Consulte a secção acima sobre *Adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 a 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg*.

Terapêutica adjuvante para lactentes dos 6 aos 23 meses, crianças (2 aos 11 anos) e adolescentes (12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg

Keppra solução oral é a formulação preferencial para utilização em lactentes e crianças com menos de 6 anos de idade.

Para crianças com idade igual ou superior a 6 anos, deve ser utilizado Keppra solução oral para doses inferiores a 250 mg, para doses não múltiplas de 250 mg quando a dosagem recomendada não é atingida através da toma de vários comprimidos e para doentes incapazes de engolir comprimidos.

A dose eficaz mais baixa deve ser utilizada para todas as indicações. A dose inicial para uma criança ou adolescente de 25 kg deve ser 250 mg duas vezes ao dia com uma dose máxima de 750 mg duas vezes por dia.

A dose em crianças com peso igual ou superior a 50 kg é igual à dos adultos para todas as indicações. Consulte a secção acima sobre *Adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 a 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg* para todas as indicações.

Terapêutica adjuvante para lactentes com mais de 1 mês e menos de 6 meses de idade

A solução oral é a formulação destinada à utilização em lactentes.

Modo de administração

Os comprimidos revestidos por película deverão ser tomados por via oral, engolidos com uma quantidade suficiente de líquido, e poderão ser tomados com ou sem alimentos. Após a administração oral, é possível que seja sentido o sabor amargo do levetiracetam. A dose diária é administrada em duas meias doses iguais.

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 ajustamento 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 aguda

A utilização de levetiracetam foi associada muito raramente a lesões renais graves, 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 sugiram 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.

A falta de eficácia ou o agravamento das convulsões foi notificada, por exemplo, em doentes com epilepsia associada a mutações da subunidade 8 alfa do canal de sódio dependente de voltagem (SCN8A).

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

A formulação em comprimidos não está adaptada para utilização em lactentes e crianças com menos de 6 anos de idade.

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.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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 ajustamento 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.

Contracetivos orais e outras interações farmacocinéticas

Levetiracetam 1000 mg por dia não influenciou a farmacocinética dos contracetivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel); os parâmetros endócrinos (hormona luteinizante e progesterona) não sofreram alteração. Levetiracetam 2000 mg por dia não influenciou a farmacocinética da digoxina e da varfarina; os tempos de protrombina não sofreram alteração. A coadministração com digoxina, contracetivos orais e varfarina não influenciou a farmacocinética do levetiracetam.

Laxantes

Foram notificados casos isolados de diminuição da eficácia de levetiracetam quando o laxante osmótico macrogol foi administrado concomitantemente com levetiracetam oral. Portanto, o macrogol não deve ser ingerido oralmente durante uma hora antes e uma hora depois da toma de levetiracetam.

Alimentos e álcool

A extensão de absorção do levetiracetam não sofreu qualquer alteração com a ingestão de alimentos, mas a taxa de absorção diminuiu ligeiramente.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ter aconselhamento especializado. O tratamento com levetiracetam deve ser revisto quando uma mulher planeia engravidar. Tal como acontece com todos os medicamentos antiepilepticos, deverá ser evitada a descontinuação súbita do levetiracetam, pois poderá levar a novas convulsões, as quais poderão ter consequências graves para a mulher e para o feto. Sempre que possível, deve ser dada preferência à monoterapia, pois a terapêutica com múltiplos medicamentos antiepilepticos (MAE) poderá estar associada a um risco mais elevado de malformações congénitas do que a monoterapia, dependendo dos antiepilepticos associados.

Gravidez

Uma grande quantidade de dados pós-comercialização provenientes de casos de mulheres grávidas expostas à monoterapia com levetiracetam (mais de 1800, entre os quais em mais de 1500 a exposição ocorreu durante o primeiro trimestre de gravidez) não sugerem um aumento do risco de malformações congénitas graves. As evidências disponíveis sobre o desenvolvimento neurológico de crianças expostas à monoterapia com levetiracetam *in utero* são limitadas. Os dados de dois estudos observacionais de registos baseados na população, realizados largamente com o mesmo conjunto de dados dos países nórdicos e que incluíram mais de 1000 crianças nascidas de mulheres com epilepsia expostas à monoterapia com levetiracetam no período pré-natal, não sugerem um aumento do risco de perturbações do espectro do autismo ou incapacidade intelectual em comparação com crianças nascidas de mulheres com epilepsia não expostas a um medicamento antiepileptico *in utero*. O tempo médio de seguimento de crianças no grupo de levetiracetam foi inferior para o grupo de crianças não expostas a nenhum medicamento antiepileptico (por exemplo, 4,4 anos vs. 6,8 anos num dos estudos). Levetiracetam pode ser utilizado durante a gravidez, caso seja considerado clinicamente necessário após avaliação cuidadosa. Neste caso, recomenda-se a dose eficaz mais baixa.

As alterações fisiológicas durante a gravidez podem afetar a concentração de levetiracetam. Foi observada uma diminuição nas concentrações plasmáticas de levetiracetam durante a gravidez. Esta redução é mais acentuada durante o terceiro trimestre da gravidez (até 60% da concentração inicial 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 animais não foi detetado impacto na fertilidade (ver secção 5.3). Não estão disponíveis dados clínicos sendo desconhecido o potencial risco 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 3416 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.

Listagem das reações adversas

As reações adversas notificadas nos 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. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade e a sua frequência é definida como se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e muito raras ($< 1/10000$).

CSO MedDRA	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
<u>Infecções e infestações</u>	Nasofaringite			Infeção	
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>			Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitose	
<u>Doenças do sistema imunitário</u>				Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) ⁽¹⁾ , Hipersensibilidade (incluindo angioedema e anafilaxia)	
<u>Doenças do metabolismo e da nutrição</u>		Anorexia	Perda de peso, aumento de peso	Hiponatremia	
<u>Perturbações do foro psiquiátrico</u>		Depressão, hostilidade/agressividade, ansiedade, insónia, nervosismo/irritabilidade	Tentativa de suicídio, ideação suicida, perturbação psicótica, alterações comportamentais, alucinação, ira, confusão, ataque de pânico, labilidade emocional/variações do humor, agitação	Suicídio concretizado, perturbações de personalidade, alterações de pensamento, delírio	Perturbação obsessivo-compulsiva ⁽²⁾

CSO MedDRA	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
<u>Doenças do sistema nervoso</u>	Sonolência, cefaleia	Convulsão, perturbação do equilíbrio, tonturas, letargia, tremor	Amnésia, diminuição da memória, alterações de coordenação/a taxia, paraesthesia, perturbação da atenção	Coreoatetose, discinésia, hipercinésia, alteração da marcha, encefalopatia, convulsões agravadas, síndrome neuroléptica maligna ⁽³⁾	
<u>Afeções oculares</u>			Diplopia, visão desfocada		
<u>Afeções do ouvido e do labirinto</u>		Vertigens			
<u>Cardiopatias</u>				Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma	
<u>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</u>		Tosse			
<u>Doenças gastrointestinais</u>		Dor abdominal, diarreia, dispepsia, vômitos, náuseas		Pancreatite	
<u>Afeções hepatobiliares</u>			Alterações das provas da função hepática	Insuficiência hepática, hepatite	
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>		Erupções cutâneas	Alopécia, eczema, prurido,	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson, eritema multiforme	
<u>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>			Fraqueza muscular, mialgia	Rabdomiólise e creatina fosfoquinase sanguínea aumentada ⁽³⁾	
<u>Doenças renais e urinárias</u>				Lesão renal aguda	

CSO MedDRA	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>		Astenia/fadiga			
<u>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</u>			Ferimentos accidentais		

⁽¹⁾ Consultar Descrição das reações adversas selecionadas.

⁽²⁾ Foram observados casos muito raros de desenvolvimento de perturbações obsessivo-compulsivas (POC) em doentes com histórico subjacente de POC ou perturbações psiquiátricas na vigilância pós-commercialização.

⁽³⁾ A prevalência é significativamente superior em doentes Japoneses quando comparados com os doentes não Japoneses.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações de hipersensibilidade multiórgãos

Foram comunicadas raramente reações de hipersensibilidade multiórgãos (também conhecidas como Reações a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos, [DRESS, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*]) em doentes tratados com levetiracetam. As manifestações clínicas podem desenvolver-se 2 a 8 semanas após o início do tratamento. Estas reações são variáveis em termos de expressão, mas apresentam-se tipicamente com febre, erupção cutânea, edema facial, linfadenopatias, anomalias hematológicas e podem ser associadas com o envolvimento de diferentes sistemas de órgãos, sobretudo o fígado. Se se suspeita de uma reação de hipersensibilidade multiórgãos, o levetiracetam deve ser descontinuado.

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 pancitopenia.

Ocorreram casos de encefalopatia geralmente no início do tratamento (alguns dias a alguns meses) e foram reversíveis após descontinuação do tratamento.

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 com placebo e em estudos de extensão sem ocultação. Apenas sessenta destes doentes foram tratados com levetiracetam nos estudos controlados por placebo. Nos doentes com idades compreendidas entre 4-16 anos, foram tratados com levetiracetam um total de 645 doentes nos ensaios controlados por placebo e nos estudos de extensão sem ocultação. Destes, 233 doentes foram tratados com levetiracetam nos ensaios controlados por placebo. Em ambos estes grupos etários, estes dados são complementados com a experiência pós-comercialização de utilização do levetiracetam.

Adicionalmente, 101 lactentes 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 reações adversas do levetiracetam é geralmente similar nos vários grupos etários (doentes adultos e pediátricos) e nas várias indicações de epilepsia aprovadas. Os resultados de segurança

obtidos nos doentes pediátricos em ensaios clínicos controlados por placebo foram consistentes com o perfil de segurança do levetiracetam em adultos, exceto no que concerne as reações adversas do foro psiquiátrico e comportamental que foram mais comuns em crianças do que em adultos. Em crianças e adolescentes com 4 a 16 anos, foram relatados mais frequentemente do que outros grupos etários ou comparativamente ao perfil global de segurança, vômitos (muito comum, 11,2 %), agitação (comum, 3,4 %), variações do 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, foram relatados mais frequentemente do que outros grupos etários ou comparativamente ao perfil global de segurança, irritabilidade (muito comum, 11,7 %) e descoordenação dos movimentos (comum, 3,3 %).

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 de idade com crises parciais. Foi concluído que o Keppra não diferia (não era inferior) do placebo relativamente à alteração dos valores basais na escala de Leiter-R (baterias de Atenção e Memória e de Visualização e Raciocínio) na população PP (*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 utilizando um instrumento validado (CBCL - *Achenbach Child Behaviour Checklist*). Contudo, indivíduos 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 agravado 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 do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Foram observados sonolência, agitação, agressividade, nível de consciência reduzido, depressão respiratória e coma, com sobredosagens de Keppra.

Tratamento da sobredosagem

Após uma sobredosagem aguda, o estômago deverá ser esvaziado por lavagem gástrica ou indução do vômito. 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: antiepilepticos, outros antiepilepticos, 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 antiepileptica 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 pro-convulsivante. 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 e lactentes com idade superior a 1 mês de idade com epilepsia.

A eficácia do levetiracetam foi demonstrada em adultos em três estudos duplo-cegos, placebo controlados, 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 duplo cego, placebo controlado, 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 % de doentes tratados com levetiracetam e 19,6 % de 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.

Em doentes pediátricos (de 1 mês a menos de 4 anos de idade), a eficácia de levetiracetam foi estabelecida num estudo de dupla ocultação controlado por placebo, o qual incluiu 116 doentes e teve uma duração de tratamento de 5 dias. Neste estudo, foram prescritas aos doentes doses diárias de solução oral de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ou 50 mg/kg, baseadas no esquema posológico definido para a sua idade. Foram utilizadas neste estudo a dose de 20 mg/kg/dia incrementada até 40 mg/kg/dia em lactentes com idade compreendida entre 1 e 6 meses, e a dose de 25 mg/kg/dia incrementada até 50 mg/kg/dia em crianças com idade superior a 6 meses e inferior a 4 anos. A dose diária total foi administrada duas vezes ao dia.

A medida primária de efetividade foi a taxa de resposta do doente (percentagem de doentes com redução ≥ 50 %, relativa aos valores basais, na frequência média de crises parciais diárias) avaliada por um leitor central cego utilizando um vídeo-EEG com duração de 48 horas. A análise da eficácia consistiu em 109 doentes que tinham, pelo menos, 24 horas de vídeo-EEG tanto no início do estudo (valores basais) como no período de avaliação. 43,6 % dos doentes tratados com levetiracetam e 19,6 % dos doentes no grupo placebo foram considerados como tendo respondido ao tratamento. Os resultados foram consistentes ao longo dos grupos etários. Com a continuação do tratamento de longa duração, 8,6 % e 7,8 % dos doentes não registaram episódios epiléticos durante períodos de, pelo menos, 6 meses e 1 ano, respetivamente.

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 duplo 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. Seis meses livres de crises foram alcançados 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 refletindo 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, duplo cego, placebo controlado, 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 mioclônica 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 duplo-cego, placebo controlado 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 mioclônica, 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 tonicoclónicas durante pelo menos 6 meses e 31,5 % destes não apresentaram qualquer crise tonicoclónica durante pelo menos 1 ano.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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. 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.

Devido à sua absorção completa e linear, os níveis plasmáticos podem ser deduzidos a partir da dose oral de levetiracetam expressa em mg/kg de peso corporal. Deste modo, não é necessária a monitorização dos níveis plasmáticos de levetiracetam.

Foi demonstrada uma correlação significativa entre as concentrações na saliva e no plasma, em adultos e crianças (a relação entre concentrações na saliva/plasma variou de 1 a 1,7 para a formulação dos comprimidos orais e 4 horas após administração para a formulação da solução oral).

Adultos e adolescentes

Absorção

O levetiracetam é rapidamente absorvido após administração por via oral. A biodisponibilidade oral absoluta é próxima de 100 %.

Os picos das concentrações plasmáticas (C_{max}) são atingidos 1,3 horas após a administração. O estado de equilíbrio é atingido 2 dias após um esquema de administração de duas vezes por dia.

Os picos das concentrações (C_{max}) são habitualmente de 31 e 43 µg/ml, após uma dose única de 1000 mg e de uma dose repetida de 1000 mg duas vezes por dia, respetivamente.

A extensão de absorção é independente da dose e não é alterada pelos alimentos.

Distribuição

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 Keppra com outras substâncias, ou *vice-versa*, é pouco provável.

Eliminação

A semi-vida 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 semi-vida 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 ajustamento da dose diária de manutenção de Keppra, 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 semi-vida foi aproximadamente 25 e 3,1 horas, durante períodos inter-diálise e intra-diálise, 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)

Após uma administração oral de dose única (20 mg/kg) a crianças epiléticas (6 aos 12 anos), a semi-vida 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 semi-vida de eliminação foi de, aproximadamente, 5 horas. A depuração corporal aparente foi de 1,1 ml/min/kg.

Lactentes e crianças (1 mês aos 4 anos)

Após uma administração de dose única (20 mg/kg) de uma solução oral a 100 mg/ml a crianças epiléticas (1 mês aos 4 anos), o levetiracetam foi rapidamente absorvido e os picos das concentrações plasmáticas foram observados aproximadamente 1 hora após a administração. Os resultados farmacocinéticos indicam que a semi-vida foi mais curta (5,3 h) que nos adultos (7,2 h) e a depuração aparente foi mais rápida (1,5 ml/min/kg) que nos adultos (0,96 ml/min/kg).

Na análise farmacocinética populacional efetuada em doentes com idades entre 1 mês e 16 anos, o peso corporal teve uma correlação significativa com a depuração aparente (a depuração aumentou com o aumento do peso corporal) e com o volume de distribuição aparente. A idade também teve influência em ambos os parâmetros. Este efeito foi mais pronunciado nas crianças mais novas, diminuindo com o aumento da idade, até se tornar negligenciável por volta dos 4 anos de idade.

Em ambas as análises farmacocinéticas populacionais foi verificado um aumento de cerca de 20 % na depuração aparente do levetiracetam quando este foi coadministrado com fármacos antiepilepticos (FAE) indutores enzimáticos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais em humanos, 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 murganho, 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 maternal 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

Núcleo do comprimido:

Croscarmelose sódica

Macrogol 6000

Sílica coloidal anidra

Esterato de magnésio

Revestimento por película:

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 3350

Talco

6.2 Incompatibilidades

Não se aplica.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Kepra 1000 mg comprimidos revestidos por película são acondicionados em blisters PVC/alumínio e colocados em caixas de cartão contendo 10, 20, 30, 50, 60, 100 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 200 (2 embalagens de 100) comprimidos revestidos por película.

Blisters PVC/alumínio destacáveis colocados em caixas de cartão contendo 100 x 1 comprimido revestido por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma SA

Allée de la Recherche, 60

B-1070 Brussels

Bélgica

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

EU/1/00/146/020
EU/1/00/146/021
EU/1/00/146/022
EU/1/00/146/023
EU/1/00/146/024
EU/1/00/146/025
EU/1/00/146/026
EU/1/00/146/037

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

Data da primeira autorização: 29 de Setembro de 2000

Data da última renovação: 20 de Agosto de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 100 mg/ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 100 mg de levetiracetam.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada ml contém 2,7 mg de para-hidroxibenzoato de metilo (E218), 0,3 mg de para-hidroxibenzoato de propilo (E216) e 300 mg de maltitol líquido.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3 FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

Líquido límpido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Kepra está indicado como monoterapia no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos com epilepsia diagnosticada de novo.

Kepra está indicado como terapêutica adjuvante:

- no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes, crianças e lactentes a partir de 1 mês de idade com epilepsia.
- no tratamento de crises mioclónicas em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos com Epilepsia Mioclônica Juvenil.
- no tratamento de crises tônico-clónicas generalizadas primárias em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade, com Epilepsia Idiopática Generalizada.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Crises parciais

A dosagem recomendada para a monoterapia (a partir dos 16 anos de idade) e para a terapêutica adjuvante é idêntica; conforme descrito abaixo.

Todas as indicações

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. Contudo, poderá ser administrada uma dose inicial mais baixa de 250 mg duas vezes por dia, com base na avaliação do médico da redução das crises *versus* os potenciais efeitos indesejáveis. Esta dose poderá ser aumentada para 500 mg duas vezes por dia após duas semanas.

Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose diária poderá ser aumentada até 1500 mg duas vezes por dia. A alteração das doses pode ser efetuada com aumentos ou reduções de 250 mg ou 500 mg duas vezes por dia, cada duas a quatro semanas.

Adolescentes (12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg e crianças a partir de 1 mês de idade

O médico deve prescrever a forma farmacêutica, a apresentação e a dosagem mais adequadas, de acordo com o peso, a idade e a dose do doente. Ver secção *População pediátrica* para ajustes da dosagem com base no peso.

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 lactentes com mais de 6 meses de idade, 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; nos lactentes (com menos de 6 meses de idade): a diminuição da dose não deve exceder 7 mg/kg duas vezes por dia, a cada duas semanas).

Populações especiais

Idosos (a partir dos 65 anos)

É recomendado um ajustamento 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 necessário uma estimativa da depuração de creatinina (CLcr) do doente, em ml/min. A CLcr em ml/min, para adultos e adolescentes 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:

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

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

Grupo	Depuração de Creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosagem 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	250 a 500 mg duas vezes por dia
Doentes em fase terminal de doença renal sujeitos a diálise ⁽¹⁾	-	500 a 1000 mg uma vez por dia ⁽²⁾

⁽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, crianças e lactentes a CLcr em ml/min/1,73 m² pode ser estimada a partir da determinação da creatinina sérica (mg/dl) utilizando a seguinte 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 para recém-nascidos de termo e lactentes até 1 ano de idade; ks= 0,55 para crianças com menos de 13 anos de idade e adolescentes do sexo feminino; ks= 0,7 para adolescentes do sexo masculino.

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

Grupo	Depuração de Creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosagem e frequência ⁽¹⁾	
		Lactentes a partir de 1 mês e até menos de 6 meses de idade	Lactentes dos 6 aos 23 meses, crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg
Normal	≥ 80	7 a 21 mg/kg (0,07 a 0,21 ml/kg) duas vezes por dia	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) duas vezes por dia
Ligeiro	50-79	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) duas vezes por dia	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) duas vezes por dia
Moderado	30-49	3,5 a 10,5 mg/kg (0,035 a 0,105 ml/kg) duas vezes por dia	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) duas vezes por dia
Grave	< 30	3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) duas vezes por dia	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) duas vezes por dia
Doentes em fase terminal de doença renal sujeitos a diálise	--	7 a 14 mg/kg (0,07 a 0,14 ml/kg) uma vez por dia ⁽²⁾⁽⁴⁾	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) uma vez por dia ⁽³⁾⁽⁵⁾

⁽¹⁾ Kepra solução oral deve ser usado para doses menores que 250 mg, para doses que não sejam múltiplas de 250 mg quando a dosagem recomendada não é atingida através da toma de vários comprimidos e para doentes incapazes de engolir comprimidos.

⁽²⁾ É recomendada uma dose de carga de 10,5 mg/kg (0,105 ml/kg) no primeiro dia de tratamento com levetiracetam.

⁽³⁾ É recomendada uma dose de carga de 15 mg/kg (0,15 ml/kg) no primeiro dia de tratamento com levetiracetam.

⁽⁴⁾ É recomendada uma dose suplementar de 3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 ml/kg) posteriormente à diálise.

⁽⁵⁾ 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 ajustamento 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.

Kepra solução oral é a formulação favorita a utilizar nesta população. Além disso, as dosagens disponíveis em comprimidos não são apropriadas para o tratamento inicial em crianças que pesem

menos de 25 kg, para doentes incapazes de engolir comprimidos ou para administração de doses menores que 250 mg. Em todos os casos acima referidos, deve ser utilizado Keppra solução oral.

Monoterapia

A segurança e eficácia de Keppra quando utilizado em monoterapia em crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Adolescentes (16 e 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg, com crises parciais com ou sem generalização secundária com epilepsia diagnosticada recentemente.

Consulte a secção acima sobre *Adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 a 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg.*

Terapêutica adjuvante para lactentes dos 6 aos 23 meses, crianças (2 aos 11 anos) e adolescentes (12 a 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 em 10 mg/kg duas vezes por dia a cada duas semanas 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. A dose eficaz mais baixa deve ser utilizada para todas as indicações.

A dose em crianças com peso igual ou superior a 50 kg é igual à dos adultos para todas as indicações. Consulte a secção acima sobre *Adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 a 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg* para todas as indicações.

Recomendações posológicas para lactentes a partir dos 6 meses de idade, crianças e adolescentes:

Peso	Dose inicial: 10 mg/kg duas vezes por dia	Dose máxima: 30 mg/kg duas vezes por dia
6 kg ⁽¹⁾	60 mg (0,6 ml) duas vezes por dia	180 mg (1,8 ml) duas vezes por dia
10 kg ⁽¹⁾	100 mg (1 ml) duas vezes por dia	300 mg (3 ml) 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 ⁽¹⁾	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 Keppra, 100 mg/ml solução oral.

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

Terapêutica adjuvante para lactentes com mais de 1 mês e menos de 6 meses de idade

A dose terapêutica inicial é de 7 mg/kg duas vezes por dia.

Dependendo da resposta e tolerabilidade clínica, a dose pode ser aumentada em 7 mg/kg duas vezes por dia a cada duas semanas até uma dose recomendada de 21 mg/kg duas vezes por dia. As alterações da dose não devem exceder (aumentos e diminuições da dose) 7 mg/kg duas vezes por dia, cada duas semanas.

Deve ser utilizada a menor dose efetiva.

Os lactentes devem iniciar o tratamento com Keppra 100 mg/ml Solução Oral.

Recomendações posológicas para lactentes com idade desde 1 mês a menos de 6 meses de idade:

Peso	Dose inicial: 7 mg/kg duas vezes por dia	Dose máxima: 21 mg/kg duas vezes por dia
4 kg	28 mg (0,3 ml) duas vezes por dia	84 mg (0,85 ml) duas vezes por dia
5 kg	35 mg (0,35 ml) duas vezes por dia	105 mg (1,05 ml) duas vezes por dia
7 kg	49 mg (0,5 ml) duas vezes por dia	147 mg (1,5 ml) duas vezes por dia

Estão disponíveis três apresentações:

- Um frasco de 300 ml com uma seringa para uso oral de 10 ml (contendo até 1000 mg de levetiracetam) graduada a cada 0,25 ml (correspondente a 25 mg). Esta apresentação deve ser prescrita a crianças com idade igual ou superior a 4 anos, adolescentes e adultos.
- Um frasco de 150 ml com uma seringa para uso oral de 5 ml (contendo até 500 mg de levetiracetam) graduada a cada 0,1 ml (correspondente a 10 mg) de 0,3 ml a 5 ml e a cada 0,25 ml (corresponde a 25 mg) de 0,25 ml a 5 ml. De modo a assegurar a precisão da dose, esta apresentação deverá ser prescrita a lactentes e a crianças mais novas com mais de 6 meses de idade até menos de 4 anos de idade.
- Um frasco de 150 ml com uma seringa para uso oral de 1 ml (contendo até 100 mg de levetiracetam) graduada a cada 0,05 ml (correspondente a 5 mg). De modo a assegurar a precisão da dose, esta apresentação deverá ser prescrita a lactentes com 1 mês de idade até menos de 6 meses de idade.

Modo de administração

A solução oral pode ser diluída num copo com água ou biberão e pode ser tomada com ou sem alimentos. Após a administração oral, é possível que seja sentido o sabor amargo do levetiracetam.

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 ajustamento 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 aguda

A utilização de levetiracetam foi associada muito raramente a lesões renais graves, 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.

A falta de eficácia ou o agravamento das convulsões foi notificada, por exemplo, em doentes com epilepsia associada a mutações da subunidade 8 alfa do canal de sódio dependente de voltagem (SCN8A).

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

Kepra 100 mg/ml, solução oral, contém para-hidroxibenzoato de metilo (E218) e para-hidroxibenzoato de propilo (E216), os quais podem causar reações alérgicas (provavelmente retardadas).

Kepra 100 mg/ml, solução oral, também contém maltitol líquido; os doentes com problemas hereditários raros, de intolerância à frutose, não devem tomar este medicamento.

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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 antiepiléticos indutores de enzimas. Não é necessário o ajustamento 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.

Contracetivos orais e outras interações farmacocinéticas

Levetiracetam 1000 mg por dia não influenciou a farmacocinética dos contracetivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel); os parâmetros endócrinos (hormona luteinizante e progesterona) não sofreram alteração. Levetiracetam 2000 mg por dia não influenciou a farmacocinética da digoxina e da varfarina; os tempos de protrombina não sofreram alteração. A coadministração com digoxina, contracetivos orais e varfarina não influenciou a farmacocinética do levetiracetam.

Laxantes

Foram notificados casos isolados de diminuição da eficácia de levetiracetam quando o laxante osmótico macrogol foi administrado concomitantemente com levetiracetam oral. Portanto, o macrogol não deve ser ingerido oralmente durante uma hora antes e uma hora depois da toma de levetiracetam.

Alimentos e álcool

A extensão de absorção do levetiracetam não sofreu qualquer alteração com a ingestão de alimentos, mas a taxa de absorção diminuiu ligeiramente.

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ter aconselhamento especializado. O tratamento com levetiracetam deve ser revisto quando uma mulher planeia engravidar. Tal como acontece com todos os medicamentos antiepiléticos, deverá ser evitada a descontinuação súbita do levetiracetam, pois poderá levar a novas convulsões, as quais poderão ter consequências graves para a mulher e para o feto. Sempre que possível, deve ser dada preferência à monoterapia, pois a terapêutica com múltiplos medicamentos antiepiléticos (MAE) poderá estar associada a um risco mais elevado de malformações congénitas do que a monoterapia, dependendo dos antiepiléticos associados.

Gravidez

Uma grande quantidade de dados pós-comercialização provenientes de casos de mulheres grávidas expostas à monoterapia com levetiracetam (mais de 1800, entre os quais em mais de 1500 a exposição ocorreu durante o primeiro trimestre de gravidez) não sugerem um aumento do risco de malformações congénitas graves. As evidências disponíveis sobre o desenvolvimento neurológico de crianças expostas à monoterapia com levetiracetam *in utero* são limitadas. Os dados de dois estudos observacionais de registos baseados na população, realizados largamente com o mesmo conjunto de dados dos países nórdicos e que incluíram mais de 1000 crianças nascidas de mulheres com epilepsia expostas à monoterapia com levetiracetam no período pré-natal, não sugerem um aumento do risco de perturbações do espectro do autismo ou incapacidade intelectual em comparação com crianças nascidas de mulheres com epilepsia não expostas a um medicamento antiepileptico *in utero*. O tempo médio de seguimento de crianças no grupo de levetiracetam foi inferior para o grupo de crianças não expostas a nenhum medicamento antiepileptico (por exemplo, 4,4 anos vs. 6,8 anos num dos estudos). Levetiracetam pode ser utilizado durante a gravidez, caso seja considerado clinicamente necessário após avaliação cuidadosa. Neste caso, recomenda-se a dose eficaz mais baixa.

As alterações fisiológicas durante a gravidez podem afetar a concentração de levetiracetam. Foi observada uma diminuição nas concentrações plasmáticas de levetiracetam durante a gravidez. Esta redução é mais acentuada durante o terceiro trimestre da gravidez (até 60% da concentração inicial 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 animais não foi detetado impacto na fertilidade (ver secção 5.3). Não estão disponíveis dados clínicos sendo desconhecido o potencial risco 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 3416 doentes tratados com levetiracetam. Estes dados são complementados 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.

Listagem das reações adversas

As reações adversas notificadas nos 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. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade e a sua frequência é definida como se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e muito raras ($< 1/10000$).

CSO MedDRA	<u>Frequência</u>				
	<u>Muito frequentes</u>	<u>Frequentes</u>	<u>Pouco frequentes</u>	<u>Raras</u>	<u>Muito raras</u>
<u>Infecções e infestações</u>	Nasofaringite			Infeção	
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>			Trombocitopenia, leucopénia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitose	
<u>Doenças do sistema imunitário</u>				Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) ⁽¹⁾ , Hipersensibilidade (incluindo angioedema e anafilaxia)	
<u>Doenças do metabolismo e da nutrição</u>		Anorexia	Perda de peso, aumento de peso	Hiponatremia	
<u>Perturbações do foro psiquiátrico</u>		Depressão, hostilidade/agressividade, ansiedade, insónia, nervosismo/irritabilidade	Tentativa de suicídio, ideação suicida, perturbação psicótica, alterações comportamentais, alucinação, ira, confusão, ataque de pânico, labilidade emocional/variações do humor, agitação	Suicídio concretizado, perturbações de personalidade, alterações de pensamento, delírio	Perturbação obsessivo-compulsiva ⁽²⁾

CSO MedDRA	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
<u>Doenças do sistema nervoso</u>	Sonolência, cefaleia	Convulsão, perturbação do equilíbrio, tonturas, letargia, tremor	Amnésia, diminuição da memória, alterações de coordenação/a taxia, paraesthesia, perturbação da atenção	Coreoatetose, discinésia, hipercinésia, alteração da marcha, encefalopatia, convulsões agravadas, síndrome neuroléptica maligna ⁽³⁾	
<u>Afeções oculares</u>			Diplopia, visão desfocada		
<u>Afeções do ouvido e do labirinto</u>		Vertigens			
<u>Cardiopatias</u>				Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma	
<u>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</u>		Tosse			
<u>Doenças gastrointestinais</u>		Dor abdominal, diarreia, dispepsia, vômitos, náuseas		Pancreatite	
<u>Afeções hepatobiliares</u>			Alterações das provas da função hepática	Insuficiência hepática, hepatite	
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>		Erupções cutâneas	Alopécia, eczema, prurido,	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson, eritema multiforme	
<u>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>			Fraqueza muscular, mialgia	Rabdomiólise e creatina fosfoquinase sanguínea aumentada ⁽³⁾	
<u>Doenças renais e urinárias</u>				Lesão renal aguda	

CSO MedDRA	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>		Astenia/fadiga			
<u>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</u>			Ferimentos accidentais		

⁽¹⁾ Consultar Descrição das reações adversas selecionadas.

⁽²⁾ Foram observados casos muito raros de desenvolvimento de perturbações obsessivo-compulsivas (POC) em doentes com histórico subjacente de POC ou perturbações psiquiátricas na vigilância pós-commercialização.

⁽³⁾ A prevalência é significativamente superior em doentes Japoneses quando comparados com os doentes não Japoneses.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações de hipersensibilidade multiórgãos

Foram comunicadas raramente reações de hipersensibilidade multiórgãos (também conhecidas como Reações a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos, [DRESS, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*]) em doentes tratados com levetiracetam. As manifestações clínicas podem desenvolver-se 2 a 8 semanas após o início do tratamento. Estas reações são variáveis em termos de expressão, mas apresentam-se tipicamente com febre, erupção cutânea, edema facial, linfadenopatias, anomalias hematológicas e podem ser associadas com o envolvimento de diferentes sistemas de órgãos, sobretudo o fígado. Se se suspeita de uma reação de hipersensibilidade multiórgãos, o levetiracetam deve ser descontinuado.

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 pancitopenia.

Ocorreram casos de encefalopatia geralmente no início do tratamento (alguns dias a alguns meses) e foram reversíveis após descontinuação do tratamento.

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 com placebo e em estudos de extensão sem ocultação. Apenas sessenta destes doentes foram tratados com levetiracetam nos estudos controlados por placebo. Nos doentes com idades compreendidas entre 4-16 anos, foram tratados com levetiracetam um total de 645 doentes nos ensaios controlados por placebo e nos estudos de extensão sem ocultação. Destes, 233 doentes foram tratados com levetiracetam nos ensaios controlados por placebo. Em ambos estes grupos etários, estes dados são complementados com a experiência pós-comercialização de utilização do levetiracetam.

Adicionalmente, 101 lactentes 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 reações adversas do levetiracetam é geralmente similar nos vários grupos etários (doentes adultos e pediátricos) e nas várias indicações de epilepsia aprovadas. Os resultados de segurança

obtidos nos doentes pediátricos em ensaios clínicos controlados por placebo foram consistentes com o perfil de segurança do levetiracetam em adultos, exceto no que concerne as reações adversas do foro psiquiátrico e comportamental que foram mais comuns em crianças do que em adultos. Em crianças e adolescentes com 4 a 16 anos, foram relatados mais frequentemente do que outros grupos etários ou comparativamente ao perfil global de segurança, vômitos (muito comum, 11,2 %), agitação (comum, 3,4 %), variações do 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, foram relatados mais frequentemente do que outros grupos etários ou comparativamente ao perfil global de segurança, irritabilidade (muito comum, 11,7 %) e descoordenação dos movimentos (comum, 3,3 %).

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 de idade com crises parciais. Foi concluído que o Keppra não diferia (não era inferior) do placebo relativamente à alteração dos valores basais na escala de Leiter-R (baterias de Atenção e Memória e de Visualização e Raciocínio) na população PP (*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 utilizando um instrumento validado (CBCL - *Achenbach Child Behaviour Checklist*). Contudo, indivíduos 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 agravado 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 do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Foram observados sonolência, agitação, agressividade, nível de consciência reduzido, depressão respiratória e coma, com sobredosagens de Keppra.

Tratamento da sobredosagem

Após uma sobredosagem aguda, o estômago deverá ser esvaziado por lavagem gástrica ou indução do vômito. 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: antiepilepticos, outros antiepilepticos, 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 antiepileptica 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 pro-convulsivante. 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 e lactentes com idade superior a 1 mês de idade com epilepsia.

A eficácia do levetiracetam foi demonstrada em adultos em três estudos duplo-cegos, placebo controlados, 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 duplo cego, placebo controlado, 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 % de doentes tratados com levetiracetam e 19,6 % de 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.

Em doentes pediátricos (de 1 mês a menos de 4 anos de idade), a eficácia de levetiracetam foi estabelecida num estudo de dupla ocultação controlado por placebo, o qual incluiu 116 doentes e teve uma duração de tratamento de 5 dias. Neste estudo, foram prescritas aos doentes doses diárias de solução oral de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ou 50 mg/kg, baseadas no esquema posológico definido para a sua idade. Foram utilizadas neste estudo a dose de 20 mg/kg/dia incrementada até 40 mg/kg/dia em lactentes com idade compreendida entre 1 e 6 meses, e a dose de 25 mg/kg/dia incrementada até 50 mg/kg/dia em crianças com idade superior a 6 meses e inferior a 4 anos. A dose diária total foi administrada duas vezes ao dia.

A medida primária de efetividade foi a taxa de resposta do doente (percentagem de doentes com redução ≥ 50 %, relativa aos valores basais, na frequência média de crises parciais diárias) avaliada por um leitor central cego utilizando um vídeo-EEG com duração de 48 horas. A análise da eficácia consistiu em 109 doentes que tinham, pelo menos, 24 horas de vídeo-EEG tanto no início do estudo (valores basais) como no período de avaliação. 43,6 % dos doentes tratados com levetiracetam e 19,6 % dos doentes no grupo placebo foram considerados como tendo respondido ao tratamento. Os resultados foram consistentes ao longo dos grupos etários. Com a continuação do tratamento de longa duração, 8,6 % e 7,8 % dos doentes não registaram episódios epiléticos durante períodos de, pelo menos, 6 meses e 1 ano, respetivamente.

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 duplo 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. Seis meses livres de crises foram alcançados 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 refletindo 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, duplo cego, placebo controlado, 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 mioclônica 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 duplo-cego, placebo controlado 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 mioclônica, 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 tonicoclónicas durante pelo menos 6 meses e 31,5 % destes não apresentaram qualquer crise tonicoclónica durante pelo menos 1 ano.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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. 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.

Devido à sua absorção completa e linear, os níveis plasmáticos podem ser deduzidos a partir da dose oral de levetiracetam expressa em mg/kg de peso corporal. Deste modo, não é necessária a monitorização dos níveis plasmáticos de levetiracetam.

Foi demonstrada uma correlação significativa entre as concentrações na saliva e no plasma, em adultos e crianças (a relação entre concentrações na saliva/plasma variou de 1 a 1,7 para a formulação dos comprimidos orais e 4 horas após administração para a formulação da solução oral).

Adultos e adolescentes

Absorção

O levetiracetam é rapidamente absorvido após administração por via oral. A biodisponibilidade oral absoluta é próxima de 100 %.

Os picos das concentrações plasmáticas (C_{max}) são atingidos 1,3 horas após a administração. O estado de equilíbrio é atingido 2 dias após um esquema de administração de duas vezes por dia.

Os picos das concentrações (C_{max}) são habitualmente de 31 e 43 µg/ml, após uma dose única de 1000 mg e de uma dose repetida de 1000 mg duas vezes por dia, respetivamente.

A extensão de absorção é independente da dose e não é alterada pelos alimentos.

Distribuição

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 Keppra com outras substâncias, ou *vice-versa*, é pouco provável.

Eliminação

A semi-vida 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 semi-vida 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 ajustamento da dose diária de manutenção de Keppra, 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 semi-vida foi aproximadamente 25 e 3,1 horas, durante períodos inter-diálise e intra-diálise, 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)

Após uma administração oral de dose única (20 mg/kg) a crianças epiléticas (6 aos 12 anos), a semi-vida 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 semi-vida de eliminação foi de, aproximadamente, 5 horas. A depuração corporal aparente foi de 1,1 ml/min/kg.

Lactentes e crianças (1 mês aos 4 anos)

Após uma administração de dose única (20 mg/kg) de uma solução oral a 100 mg/ml a crianças epiléticas (1 mês aos 4 anos), o levetiracetam foi rapidamente absorvido e os picos das concentrações plasmáticas foram observados aproximadamente 1 hora após a administração. Os resultados farmacocinéticos indicam que a semi-vida foi mais curta (5,3 h) que nos adultos (7,2 h) e a depuração aparente foi mais rápida (1,5 ml/min/kg) que nos adultos (0,96 ml/min/kg).

Na análise farmacocinética populacional efetuada em doentes com idades entre 1 mês e 16 anos, o peso corporal teve uma correlação significativa com a depuração aparente (a depuração aumentou com o aumento do peso corporal) e com o volume de distribuição aparente. A idade também teve influência em ambos os parâmetros. Este efeito foi mais pronunciado nas crianças mais novas, diminuindo com o aumento da idade, até se tornar negligenciável por volta dos 4 anos de idade.

Em ambas as análises farmacocinéticas populacionais foi verificado um aumento de cerca de 20 % na depuração aparente do levetiracetam quando este foi coadministrado com fármacos antiepilepticos (FAE) indutores enzimáticos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais em humanos, 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 murganho, 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 maternal 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

Citrato de sódio
Ácido cítrico mono-hidratado
Para-hidroxibenzoato de metilo (E218)
Para-hidroxibenzoato de propilo (E216)
Glicirrizzato de amónia
Glicerina (E422)
Maltitol líquido (E965)
Acessulfamo potássico (E950)
Aroma de uva
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não se aplica.

6.3 Prazo de validade

3 anos
Após primeira abertura: 7 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frasco de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro âmbar (Tipo III), de 300 ml, com fecho branco resistente à abertura por crianças (polipropileno) numa embalagem de cartão, contendo também uma seringa para uso oral de 10 ml, graduada (polipropileno, polietileno) e um adaptador para a seringa (polietileno).

Frasco de vidro âmbar (Tipo III), de 150 ml, com fecho branco resistente à abertura por crianças (polipropileno) numa embalagem de cartão, contendo também uma seringa para uso oral de 5 ml, graduada (polipropileno, polietileno) e um adaptador para a seringa (polietileno).

Frasco de vidro âmbar (Tipo III), de 150 ml, com fecho branco resistente à abertura por crianças (polipropileno) numa embalagem de cartão, contendo também uma seringa para uso oral de 1 ml, graduada (polipropileno, polietileno), um adaptador para a seringa (polietileno).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche, 60
B-1070 Brussels

Bélgica

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

EU/1/00/146/027

EU/1/00/146/031

EU/1/00/146/032

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

Data da primeira autorização: 29 de Setembro de 2000

Data da última renovação: : 20 de Agosto de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 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.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada frasco contém 19 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Líquido límpido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Kepra está indicado como monoterapia no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos com epilepsia diagnosticada de novo.

Kepra está indicado como terapêutica adjuvante:

- 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 tônico-clónicas generalizadas primárias em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade, com Epilepsia Idiopática Generalizada.

Kepra concentrado é uma alternativa para doentes quando a administração oral, temporariamente, não é possível.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A terapêutica com Kepra pode ser iniciada por qualquer das vias, intravenosa ou oral.

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

Crises parciais

A dosagem recomendada para a monoterapia (a partir dos 16 anos de idade) e para a terapêutica adjuvante é idêntica; conforme descrito abaixo.

Todas as indicações

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. Contudo, poderá ser administrada uma dose inicial mais baixa de 250 mg duas vezes por dia, com base na avaliação do médico da redução das crises *versus* os potenciais efeitos indesejáveis. Esta dose poderá ser aumentada para 500 mg duas vezes por dia após duas semanas.

Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose diária poderá ser aumentada até 1500 mg duas vezes por dia. A alteração das doses pode ser efetuada com aumentos ou reduções de 250 mg ou 500 mg duas vezes por dia, cada duas a quatro semanas.

Adolescentes (12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg e crianças a partir dos 4 anos de idade

O médico deve prescrever a forma farmacêutica, a apresentação e a dosagem mais adequadas, de acordo com o peso, a idade e a dose do doente. Ver secção *População pediátrica* para ajustes da dosagem com base no peso.

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 ajustamento 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 necessário uma estimativa da depuração de creatinina (CLcr) do doente, em ml/min. A CLcr em ml/min, para adultos e adolescentes 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:

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

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

Grupo	Depuração de Creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosagem 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	250 a 500 mg duas vezes por dia
Doentes em fase terminal de doença renal sujeitos a diálise ⁽¹⁾	-	500 a 1000 mg uma vez por dia ⁽²⁾

⁽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 fórmula (fórmula Schwartz):

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

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

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

Grupo	Depuração de Creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosagem 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
Doentes em fase terminal de doença renal sujeitos a 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 ajustamento 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 Keppra quando utilizado em monoterapia em crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Adolescentes (16 e 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg, com crises parciais com ou sem generalização secundária com epilepsia diagnosticada recentemente.

Consulte a secção acima sobre *Adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 a 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg.*

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. A dose eficaz mais baixa deve ser utilizada para todas as indicações.

A dose em crianças com peso igual ou superior a 50 kg é igual à dos adultos para todas as indicações. Consulte a secção acima sobre *Adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 a 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg* para todas as indicações.

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 duas vezes por dia	450 mg duas vezes por dia
20 kg ⁽¹⁾	200 mg duas vezes por dia	600 mg 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 Keppra, 100 mg/ml solução oral.

⁽²⁾ A dose 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 do concentrado para solução para perfusão para 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:

Keppra concentrado destina-se exclusivamente a administração intravenosa e a dose recomendada tem de ser diluída em 100 ml, no mínimo, de um diluente compatível e administrada por via intravenosa, na forma de uma perfusão intravenosa com a duração de 15 minutos (ver secção 6.6).

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 ajustamento 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 aguda

A utilização de levetiracetam foi associada muito raramente a lesões renais graves, 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.

A falta de eficácia ou o agravamento das convulsões foi notificada, por exemplo, em doentes com epilepsia associada a mutações da subunidade 8 alfa do canal de sódio dependente de voltagem (SCN8A).

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), equivalente a 2,85% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. Deve ser tomado em consideração por doentes com uma ingestão controlada de sódio.

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 ajustamento 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.

Contracetivos orais e outras interações farmacocinéticas

Levetiracetam 1000 mg por dia não influenciou a farmacocinética dos contracetivos orais (etinil-estradiol e levonorgestrel); os parâmetros endócrinos (hormona luteinizante e progesterona) não sofreram alteração. Levetiracetam 2000 mg por dia não influenciou a farmacocinética da digoxina e da varfarina; os tempos de protrombina não sofreram alteração. A coadministração com digoxina, contracetivos 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 para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ter aconselhamento especializado. O tratamento com levetiracetam deve ser revisto quando uma mulher planeia engravidar. Tal como acontece com todos os medicamentos antiepilepticos, deverá ser evitada a descontinuação súbita do levetiracetam, pois poderá levar a novas convulsões, as quais poderão ter consequências graves para a mulher e para o feto. Sempre que possível, deve ser dada preferência à monoterapia, pois a terapêutica com múltiplos medicamentos antiepilepticos (MAE) poderá estar associada a um risco mais elevado de malformações congénitas do que a monoterapia, dependendo dos antiepilepticos associados.

Gravidez

Uma grande quantidade de dados pós-comercialização provenientes de casos de mulheres grávidas expostas à monoterapia com levetiracetam (mais de 1800, entre os quais em mais de 1500 a exposição ocorreu durante o primeiro trimestre de gravidez) não sugerem um aumento do risco de malformações congénitas graves. As evidências disponíveis sobre o desenvolvimento neurológico de crianças expostas à monoterapia com levetiracetam *in utero* são limitadas. Os dados de dois estudos observacionais de registos baseados na população, realizados largamente com o mesmo conjunto de dados dos países nórdicos e que incluíram mais de 1000 crianças nascidas de mulheres com epilepsia expostas à monoterapia com levetiracetam no período pré-natal, não sugerem um aumento do risco de perturbações do espectro do autismo ou incapacidade intelectual em comparação com crianças nascidas de mulheres com epilepsia não expostas a um medicamento antiepileptico *in utero*. O tempo médio de seguimento de crianças no grupo de levetiracetam foi inferior para o grupo de crianças não expostas a nenhum medicamento antiepileptico (por exemplo, 4,4 anos vs. 6,8 anos num dos estudos). Levetiracetam pode ser utilizado durante a gravidez, caso seja considerado clinicamente necessário após avaliação cuidadosa. Neste caso, recomenda-se a dose eficaz mais baixa.

As alterações fisiológicas durante a gravidez podem afetar a concentração de levetiracetam. Foi observada uma diminuição nas concentrações plasmáticas de levetiracetam durante a gravidez. Esta redução é mais acentuada durante o terceiro trimestre da gravidez (até 60% da concentração inicial 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 animais não foi detetado impacto na fertilidade (ver secção 5.3). Não estão disponíveis dados clínicos sendo desconhecido o potencial risco 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 3416 doentes tratados com levetiracetam. Estes dados são complementados 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.

Listagem das reações adversas

As reações adversas notificadas nos 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. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade e a sua frequência é definida como se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) e muito raras ($< 1/10000$).

CSO MedDRA	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
<u>Infeções e infestações</u>	Nasofaringite			Infecção	
<u>Doenças do sangue e do sistema linfático</u>			Trombocitopenia, leucopénia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitose	
<u>Doenças do sistema imunitário</u>				Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) ⁽¹⁾ , Hipersensibilidade (incluindo angioedema e anafilaxia)	
<u>Doenças do metabolismo e da nutrição</u>		Anorexia	Perda de peso, aumento de peso	Hiponatremia	
<u>Perturbações do foro psiquiátrico</u>		Depressão, hostilidade/agressividade, ansiedade, insónia, nervosismo/irritabilidade	Tentativa de suicídio, ideação suicida, perturbação psicótica, alterações comportamentais, alucinação, ira, confusão, ataque de pânico, labilidade emocional/variações do humor, agitação	Suicídio concretizado, perturbações de personalidade, alterações de pensamento, delírio	Perturbação obsessivo-compulsiva ⁽²⁾

CSO MedDRA	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
<u>Doenças do sistema nervoso</u>	Sonolência, cefaleia	Convulsão, perturbação do equilíbrio, tonturas, letargia, tremor	Amnésia, diminuição da memória, alterações de coordenação/a taxia, paraesthesia, perturbação da atenção	Coreoatetose, discinésia, hipercinésia, alteração da marcha, encefalopatia, convulsões agravadas, síndrome neuroléptica maligna ⁽³⁾	
<u>Afeções oculares</u>			Diplopia, visão desfocada		
<u>Afeções do ouvido e do labirinto</u>		Vertigens			
<u>Cardiopatias</u>				Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma	
<u>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</u>		Tosse			
<u>Doenças gastrointestinais</u>		Dor abdominal, diarreia, dispepsia, vômitos, náuseas		Pancreatite	
<u>Afeções hepatobiliares</u>			Alterações das provas da função hepática	Insuficiência hepática, hepatite	
<u>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>		Erupções cutâneas	Alopécia, eczema, prurido,	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson, eritema multiforme	
<u>Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>			Fraqueza muscular, mialgia	Rabdomiólise e creatina fosfoquinase sanguínea aumentada ⁽³⁾	
<u>Doenças renais e urinárias</u>				Lesão renal aguda	

CSO MedDRA	Frequência				
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Muito raras
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>		Astenia/fadiga			
<u>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</u>			Ferimentos accidentais		

⁽¹⁾ Consultar Descrição das reações adversas selecionadas.

⁽²⁾ Foram observados casos muito raros de desenvolvimento de perturbações obsessivo-compulsivas (POC) em doentes com histórico subjacente de POC ou perturbações psiquiátricas na vigilância pós-commercialização.

⁽³⁾ A prevalência é significativamente superior em doentes Japoneses quando comparados com os doentes não Japoneses.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações de hipersensibilidade multiórgãos

Foram comunicadas raramente reações de hipersensibilidade multiórgãos (também conhecidas como Reações a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos, [DRESS, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*]) em doentes tratados com levetiracetam. As manifestações clínicas podem desenvolver-se 2 a 8 semanas após o início do tratamento. Estas reações são variáveis em termos de expressão, mas apresentam-se tipicamente com febre, erupção cutânea, edema facial, linfadenopatias, anomalias hematológicas e podem ser associadas com o envolvimento de diferentes sistemas de órgãos, sobretudo o fígado. Se se suspeita de uma reação de hipersensibilidade multiórgãos, o levetiracetam deve ser descontinuado.

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 pancitopenia.

Ocorreram casos de encefalopatia geralmente no início do tratamento (alguns dias a alguns meses) e foram reversíveis após descontinuação do tratamento.

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 com placebo e em estudos de extensão sem ocultação. Apenas sessenta destes doentes foram tratados com levetiracetam nos estudos controlados por placebo. Nos doentes com idades compreendidas entre 4-16 anos, foram tratados com levetiracetam um total de 645 doentes nos ensaios controlados por placebo e nos estudos de extensão sem ocultação. Destes, 233 doentes foram tratados com levetiracetam nos ensaios controlados por placebo. Em ambos estes grupos etários, estes dados são complementados com a experiência pós-comercialização de utilização do levetiracetam.

Adicionalmente, 101 lactentes 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 reações adversas do levetiracetam é geralmente similar nos vários grupos etários (doentes adultos e pediátricos) e nas várias indicações de epilepsia aprovadas. Os resultados de segurança

obtidos nos doentes pediátricos em ensaios clínicos controlados por placebo foram consistentes com o perfil de segurança do levetiracetam em adultos, exceto no que concerne as reações adversas do foro psiquiátrico e comportamental que foram mais comuns em crianças do que em adultos. Em crianças e adolescentes com 4 a 16 anos, foram relatados mais frequentemente do que outros grupos etários ou comparativamente ao perfil global de segurança, vômitos (muito comum, 11,2 %), agitação (comum, 3,4 %), variações do 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, foram relatados mais frequentemente do que outros grupos etários ou comparativamente ao perfil global de segurança, irritabilidade (muito comum, 11,7 %) e descoordenação dos movimentos (comum, 3,3 %).

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 de idade com crises parciais. Foi concluído que o Keppra não diferia (não era inferior) do placebo relativamente à alteração dos valores basais na escala de Leiter-R (baterias de Atenção e Memória e de Visualização e Raciocínio) na população PP (*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 utilizando um instrumento validado (CBCL - *Achenbach Child Behaviour Checklist*). Contudo, indivíduos 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 agravado 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 do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Foram observados sonolência, agitação, agressividade, nível de consciência reduzido, depressão respiratória e coma, com sobredosagens de Keppra.

Tratamento da sobredosagem

Após uma sobredosagem aguda, o estômago deverá ser esvaziado por lavagem gástrica ou indução do vômito. 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: antiepilepticos, outros antiepilepticos, 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 antiepileptica 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 pro-convulsivante. 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 duplo-cegos, placebo controlados, 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 duplo cego, placebo controlado, 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 % de doentes tratados com levetiracetam e 19,6 % de 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 duplo cego, de grupo paralelo, com comparação de não inferioridade com carbamazepina de libertação 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. Seis meses livres de crises foram alcançados 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 refletindo a prática clínica, a medicação antiepileptica 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, duplo cego, placebo controlado, 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 mioclônica 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 duplo-cego, placebo controlado 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 mioclônica, 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 tonicoclónicas durante pelo menos 6 meses e 31,5 % destes não apresentaram qualquer crise tonicoclônica 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 perfundida 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 %, perfundidas durante 15 minutos e de doses até 2500 mg, diluídas em 100 ml

de solução de cloreto de sódio a 0,9 %, perfundidas durante 15 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, perfundida 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 Keppra com outras substâncias, ou *vice-versa*, é pouco provável.

Eliminação

A semi-vida 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 semi-vida 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 ajustamento da dose diária de manutenção de Keppra, 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 semi-vida foi aproximadamente 25 e 3,1 horas, durante períodos inter-diálise e intra-diálise, 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 de dose única (20 mg/kg) a crianças epiléticas (6 aos 12 anos), a semi-vida 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 semi-vida de eliminação foi de, aproximadamente, 5 horas. A depuração corporal aparente foi de 1,1 ml/min/kg.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais em humanos, 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 murganho, 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 maternal 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
Ácido acético glacial
Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos.

De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente após a diluição. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenagem anteriores à utilização são da

responsabilidade do utilizador e não devem ser normalmente superiores a 24 horas, a uma temperatura entre 2 a 8°C, exceto se a diluição ocorreu em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
Condições de conservação do medicamento diluído, ver secção 6.3

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de 5 ml, de vidro (tipo I), fechado com tampa de borracha bromobutílica cinzenta sem revestimento e selado com um fecho do tipo *flip* de alumínio/polipropileno.
Cada embalagem de cartão contém 10 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Ver Tabela 1 para a preparação e administração recomendadas de Keppra concentrado para solução para perfusão, para obter uma dose total diária de 500 mg, 1000 mg, 2000 mg ou 3000 mg, em duas doses divididas.

Tabela 1. Preparação e administração de Keppra concentrado para solução para perfusão

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

Este medicamento é apenas para administração única e qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada.

Verificou-se que o Keppra concentrado para solução para perfusão é física e quimicamente estável durante um mínimo de 24 horas quando misturado com os seguintes diluentes e conservado em sacos de PVC à temperatura ambiente controlada de 15°C-25°C.

Diluentes:

- Solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%)
- Solução injetável de lactato de Ringer
- Solução injetável de dextrose a 50 mg/ml (5%)

Medicamento que apresente partículas ou descoloração não deve ser utilizado.
Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche, 60
B-1070 Brussels
Bélgica

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

EU/1/00/146/033

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

Data da primeira autorização: 29 de Setembro de 2000

Data da última renovação: 20 de Agosto de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Comprimidos revestidos por película

UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Bélgica	ou	Aesica Pharmaceuticals S.r.l. Via Praglia, 15 I-10044 Pianezza Itália
---	----	--

Concentrado para solução para perfusão

UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Bélgica	ou	Aesica Pharmaceuticals S.r.l. Via Praglia, 15 I-10044 Pianezza Itália
---	----	--

Solução Oral

NextPharma SAS 17, Route de Meulan F-78520 Limay França	ou	UCB Pharma SA Chemin du Foriest B-1420 Braine-l'Alleud Bélgica
--	----	---

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Embalagens de 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kepra 250 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 250 mg de levetiracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

20 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
100 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BÉLGICA

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

EU/1/00/146/001 *20 comprimidos*
EU/1/00/146/002 *30 comprimidos*
EU/1/00/146/003 *50 comprimidos*
EU/1/00/146/004 *60 comprimidos*
EU/1/00/146/005 *100 comprimidos*
EU/1/00/146/034 *100 x 1 comprimidos*

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

keppra 250 mg
Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille *100 x 1 comprimidos*

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagens de 200 (2 x 100) com blue-box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 250 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 250 mg de levetiracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla: 200 (2 embalagens de 100) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BÉLGICA

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

EU/1/00/146/029 200 comprimidos (2 embalagens de 100)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

keppra 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem secundária intermédia, contendo 100 comprimidos, para a apresentação de 200 (2 x 100) comprimidos sem blue-box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 250 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 250 mg de levetiracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

100 comprimidos revestidos por película
Os componentes da embalagem múltipla não podem ser vendidos separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BÉLGICA

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

keppra 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister Alumínio/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 250 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB logo

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagens de 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1), 120

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 500 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de levetiracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos revestidos por película
20 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
100 x 1 comprimidos revestidos por película
120 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BÉLGICA

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

EU/1/00/146/006 *10 comprimidos*
EU/1/00/146/007 *20 comprimidos*
EU/1/00/146/008 *30 comprimidos*
EU/1/00/146/009 *50 comprimidos*
EU/1/00/146/010 *60 comprimidos*
EU/1/00/146/011 *100 comprimidos*
EU/1/00/146/012 *120 comprimidos*
EU/1/00/146/035 *100 x 1 comprimidos*

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

keppra 500 mg
Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille *100 x 1 comprimidos*

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
Embalagens de 200 (2 x 100) com blue-box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 500 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de levetiracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 200 (2 embalagens de 100) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BÉLGICA

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

EU/1/00/146/013 200 comprimidos (2 embalagens de 100)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

keppra 500 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem secundária intermédia, contendo 100 comprimidos, para a apresentação de 200 (2 x 100) comprimidos sem blue-box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 500 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de levetiracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

100 comprimidos revestidos por película
Os componentes da embalagem múltipla não podem ser vendidos separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BÉLGICA

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

keppra 500 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister Alumínio/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 500 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB logo

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Embalagens de 20, 30, 50, 60, 80, 100, 100 (100 x 1)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kepra 750 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 750 mg de levetiracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém amarelo sunset (E110). Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

20 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
80 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
100 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BÉLGICA

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

EU/1/00/146/014 *20 comprimidos*
EU/1/00/146/015 *30 comprimidos*
EU/1/00/146/016 *50 comprimidos*
EU/1/00/146/017 *60 comprimidos*
EU/1/00/146/018 *80 comprimidos*
EU/1/00/146/019 *100 comprimidos*
EU/1/00/146/036 *100 x 1 comprimidos*

13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

keppra 750 mg
Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille *100 x 1 comprimidos*

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagens de 200 (2 x 100) com blue-box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 750 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 750 mg de levetiracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém amarelo sunset (E110). Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 200 (2 embalagens de 100) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BÉLGICA

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

EU/1/00/146/028 200 comprimidos (2 embalagens de 100)

13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

keppra 750 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem secundária intermédia, contendo 100 comprimidos, para a apresentação de 200 (2 x 100) comprimidos sem blue-box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 750 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 750 mg de levetiracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém amarelo sunset (E110). Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

100 comprimidos revestidos por película
Os componentes da embalagem múltipla não podem ser vendidos separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BÉLGICA

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

keppra 750 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister Alumínio/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 750 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB logo

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Embalagens de 10, 20, 30, 50, 60, 100, 100 (100 x 1)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kepra 1000 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 1000 mg de levetiracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos revestidos por película
20 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
100 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BÉLGICA

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

EU/1/00/146/020 *10 comprimidos*
EU/1/00/146/021 *20 comprimidos*
EU/1/00/146/022 *30 comprimidos*
EU/1/00/146/023 *50 comprimidos*
EU/1/00/146/024 *60 comprimidos*
EU/1/00/146/025 *100 comprimidos*
EU/1/00/146/037 *100 x 1 comprimidos*

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

keppra 1000 mg
Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille *100 x 1 comprimidos*

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagens de 200 (2 x 100) com blue-box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 1000 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 1000 mg de levetiracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla: 200 (2 embalagens de 100) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BÉLGICA

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

EU/1/00/146/026 200 comprimidos (2 embalagens de 100)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

keppra 1000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem secundária intermédia, contendo 100 comprimidos, para a apresentação de 200 (2 x 100) comprimidos sem blue-box

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 1000 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 1000 mg de levetiracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

100 comprimidos revestidos por película
Os componentes da embalagem múltipla não podem ser vendidos separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BÉLGICA

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

keppra 1000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister Alumínio/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 1000 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB logo

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco de 300 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 100 mg/ml solução oral
Levetiracetam
Para adultos e crianças com 4 anos de idade ou mais.

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 100 mg de levetiracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém E216, E218 e maltitol líquido.
Para informação adicional, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução oral 300 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Utilizar apenas a seringa de 10 ml incluída na embalagem.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Não utilizar passados 7 meses após a primeira abertura do frasco.
Data de abertura (*Apenas para a cartonagem*)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BÉLGICA

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

EU/1/00/146/027

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

keppra 100 mg/ml (*Apenas para a cartonagem*)

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.> *Apenas para a cartonagem*

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

Apenas para a cartonagem

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco de 150 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 100 mg/ml solução oral
Levetiracetam
Para crianças com 6 meses até menos de 4 anos.

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 100 mg de levetiracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém E216, E218 e maltitol líquido.
Para informação adicional, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução oral | 150 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Utilizar apenas a seringa de 5 ml incluída na embalagem.
NOVA SERINGA

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Não utilizar passados 7 meses após a primeira abertura do frasco.
Data de abertura (*Apenas para a cartonagem*)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BÉLGICA

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

EU/1/00/146/031

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

keppra 100 mg/ml (*Apenas para a cartonagem*)

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.> *Apenas para a cartonagem*

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

Apenas para a cartonagem

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco de 150 ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 100 mg/ml solução oral
Levetiracetam
Para crianças com 1 mês de idade até menos de 6 meses.

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 100 mg de levetiracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém E216, E218 e maltitol líquido.
Para informação adicional, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução oral | 150 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.
Utilizar apenas a seringa de 1 ml incluída na embalagem.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Não utilizar passados 7 meses após a primeira abertura do frasco.
Data de abertura (Apenas para a cartonagem)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frasco de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BÉLGICA

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

EU/1/00/146/032

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

keppra 100 mg/ml (*Apenas para a cartonagem*)

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.> *Apenas para a cartonagem*

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

Apenas para a cartonagem

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de 10 frascos para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 100 mg/ml concentrado para solução para perfusão
Levetiracetam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 500 mg/5 ml de levetiracetam.
Cada ml contém 100 mg de levetiracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Outros componentes incluem acetato de sódio, ácido acético glacial, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

Para informação adicional, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

500 mg/5 ml

10 frascos para injetáveis de concentrado para solução para perfusão

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Utilizar imediatamente após diluição.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APPLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BÉLGICA

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

EU/1/00/146/033 (*tampa sem revestimento*)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

Frasco para injetáveis de 5ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kepra 100 mg/ml concentrado estéril

Levetiracetam

IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Utilizar imediatamente após diluição.

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 mg/5 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Keppra 250 mg comprimidos revestidos por película
Keppra 500 mg comprimidos revestidos por película
Keppra 750 mg comprimidos revestidos por película
Keppra 1000 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento ou dá-lo à sua criança, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi apenas receitado para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Keppra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Keppra
3. Como tomar Keppra
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Keppra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Keppra e para que é utilizado

Levetiracetam é um medicamento antiepileptico (um medicamento usado para tratar crises em epilepsia).

Keppra é usado:

- isoladamente em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos de idade com epilepsia diagnosticada recentemente, para tratar uma determinada forma de epilepsia. A epilepsia é uma doença na qual os doentes sofrem crises repetidas (convulsões). O levetiracetam é utilizado para a forma epilética na qual as crises afetam inicialmente apenas um lado do cérebro mas que podem posteriormente estender-se a áreas maiores em ambos os lados do cérebro (crises parciais com ou sem generalização secundária). O levetiracetam foi prescrito pelo seu médico para reduzir o número de crises.
- em doentes que estão já a tomar outro medicamento antiepileptico (terapêutica adjuvante) para tratar:
 - crises parciais, com ou sem generalização, em adultos, adolescentes, crianças e bebés com mais de um mês de idade;
 - crises mioclónicas (contrações de curta duração semelhantes a choques, de um músculo ou grupo de músculos) em adultos e adolescentes com idade superior a 12 anos com epilepsia mioclónica juvenil;
 - crises tónico-clónicas generalizadas primárias (crises maiores, incluindo perda de consciência) em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade com epilepsia idiopática generalizada (o tipo de epilepsia que se pensa ter uma causa genética).

2. O que precisa de saber antes de tomar Keppra

Não tome Keppra

- Se tem alergia ao levetiracetam, derivados da pirrolidona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Keppra.

- Se tiver doenças renais, siga as instruções do seu médico. Ele poderá decidir se a sua dose deve ser ajustada.
- Se detetar no seu filho/a qualquer abrandamento no crescimento ou um desenvolvimento inesperado da puberdade, contacte o seu médico.
- Um pequeno número de pessoas que iniciaram tratamento com antiepilepticos como o Keppra teve pensamentos de autoagressão ou suicídio. Se tiver algum sintoma de depressão ou ideação suicida, contacte de imediato o seu médico.
- Se tiver antecedentes, ou familiares com antecedentes, de ritmo cardíaco irregular (visível através de um eletrocardiograma) ou se tiver uma doença e/ou estiver a fazer um tratamento que o(a) torne propenso(a) a apresentar batimentos cardíacos irregulares ou desequilíbrios eletrolíticos.

Informe o seu médico ou farmacêutico se qualquer dos seguintes efeitos indesejáveis se tornar grave ou durar mais do que alguns dias:

- Pensamentos anormais, sensação de irritabilidade ou reação mais agressiva do que o normal, ou se você ou a sua família e amigos repararem em mudanças de humor ou comportamento importantes.
- Agravamento da epilepsia:
Raramente, as suas convulsões podem piorar ou ocorrer com mais frequência, principalmente durante o primeiro mês após o início do tratamento ou aumento da dose.
Numa forma muito rara de epilepsia de início precoce (epilepsia associada às mutações SCN8A) que causa vários tipos de convulsões e perda de habilidades, pode notar que as convulsões permanecem presentes ou que estão a agravar-se durante o seu tratamento.

Se apresentar algum destes novos sintomas enquanto estiver a tomar Keppra, consulte um médico logo que possível.

Crianças e adolescentes

- Keppra não está indicado isoladamente (monoterapia) em crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos.

Outros medicamentos e Keppra

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome macrogol (um medicamento utilizado como laxante) uma hora antes e uma hora depois de tomar levetiracetam, uma vez que pode resultar na perda do seu efeito.

Gravidez e amamentação

Se estiver grávida ou a amamentar, ou pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O levetiracetam pode ser utilizado durante a gravidez, mas apenas se o seu médico o considerar necessário após uma avaliação cuidadosa.

Não deve interromper o tratamento sem consultar o seu médico.

O risco do seu bebé nascer com problemas não pode ser excluído. Os dados de dois estudos não sugerem um aumento do risco de autismo ou incapacidade intelectual em crianças nascidas de mães tratadas com levetiracetam durante a gravidez. No entanto, os dados disponíveis relativamente ao impacto de levetiracetam no desenvolvimento neurológico das crianças são limitados.

O aleitamento não é recomendado durante o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Keppra pode reduzir a sua capacidade de conduzir ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas, dado que Keppra pode fazê-lo sentir-se sonolento. Isto ocorre com maior probabilidade no início do tratamento ou após um aumento da dose. Não deve conduzir ou utilizar máquinas, até se estabelecer que a sua capacidade para realizar essas atividades não está afetada.

Kepprá 750 mg contém Amarelo sunset FCF (E110).

O agente de coloração Amarelo sunset FCF (E110) pode provocar reações alérgicas.

Kepprá contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Kepprá

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tome o número de comprimidos de acordo com as instruções do seu médico.

Kepprá deve ser tomado duas vezes por dia, uma vez de manhã e outra vez à noite, e aproximadamente às mesmas horas todos os dias.

Terapêutica adjuvante e monoterapia (a partir dos 16 anos de idade)

- **Adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 aos 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg:**
Dose recomendada: entre 1000 mg e 3000 mg por dia.
Quando iniciar o tratamento com Kepprá, o seu médico irá prescrever-lhe uma **dose mais baixa** durante 2 semanas, antes de lhe dar a dose diária mais baixa.
Exemplo: se a sua dose diária deve ser de 1000 mg, a sua dose inicial reduzida é 1 comprimido de 250 mg de manhã e 1 comprimido de 250 mg à noite, e a dose será incrementada gradualmente de forma a atingir os 1000 mg diários após 2 semanas.
- **Adolescentes (12 aos 17 anos) com peso igual ou inferior a 50 kg:**
O seu médico irá prescrever a forma farmacêutica de Kepprá mais adequada de acordo com o seu peso e dose.
- **Dose para bebés (de 1 mês até 23 meses) e crianças (2 aos 11 anos) com peso inferior a 50 kg:**
O seu médico irá prescrever a forma farmacêutica de Kepprá mais adequada de acordo com a sua idade, peso e dose.

Kepprá 100 mg/ml solução oral é a formulação mais adequada para bebés e crianças com idade até aos 6 anos e para crianças e adolescentes (dos 6 até aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg e quando os comprimidos não permitem um doseamento exato.

Modo de administração

Engolir os comprimidos de Kepprá com uma quantidade suficiente de líquido (ex. um copo com água). Pode tomar Kepprá com ou sem alimentos. Após a administração oral, é possível que seja sentido o sabor amargo do levetiracetam.

Duração do tratamento

- Kepprá é usado como tratamento crónico. Deve continuar o tratamento com Kepprá durante o tempo que o seu médico indicar.
- **Não pare o tratamento sem consultar o seu médico, dado que isto poderia aumentar as suas crises.**

Se tomar mais Kepprá do que deveria

Os efeitos indesejáveis possíveis de uma sobredosagem com Kepprá são sonolência, agitação, agressão, diminuição do estado de alerta, inibição da respiração e coma.

Contactar o seu médico se tomou mais comprimidos do que deveria. O seu médico irá estabelecer o melhor tratamento possível para tratar a sobredosagem.

Caso se tenha esquecido de tomar Keppra

Contactar o seu médico se se esqueceu de tomar uma ou mais doses.

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Keppra

No caso de interrupção do tratamento, Keppra deverá ser descontinuado gradualmente para evitar o aumento das crises. No caso do seu médico decidir parar o seu tratamento com Keppra, ele dar-lhe-á instruções sobre a descontinuação gradual de Keppra.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico ou dirija-se ao hospital mais próximo, se sentir:

- fraqueza, desmaio ou tonturas ou tem dificuldade em respirar, uma vez que podem ser sinais de uma reação alérgica grave (anafilática)
- inchaço do rosto, lábios, língua e garganta (edema de Quincke)
- sintomas gripais e uma erupção cutânea no rosto seguido de uma erupção cutânea extensa com temperatura aumentada, níveis das enzimas hepáticas aumentados observados nos testes sanguíneos e um aumento de um tipo de leucócitos (eosinofilia), nódulos linfáticos aumentados e envolvimento de outros órgãos do corpo (Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos [DRESS])
- sintomas tais como volume de urina reduzido, cansaço, náuseas, vômitos, confusão e edema nas pernas, tornozelos ou pés, uma vez que podem ser um sinal de redução da função renal
- uma erupção cutânea, que pode formar bolhas e assemelha-se a alvos pequenos (manchas com centro negro rodeado por uma área mais pálida limitada por um círculo negro) (*eritema multiforme*)
- uma erupção cutânea extensa com bolhas e descamação da pele, principalmente em redor da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (*síndrome de Stevens-Johnson*)
- uma forma mais grave de erupção cutânea que provoca descamação da pele em mais de 30% da superfície do corpo (*necrólise epidérmica tóxica*)
- sinais de distúrbios mentais graves ou se alguém em redor deteta sinais de confusão, sonolência (vontade de dormir), amnésia (perda de memória), diminuição da memória (esquecimentos), alterações do comportamento ou outros sinais neurológicos, incluindo movimentos involuntários ou não controlados. Estes podem ser sintomas de uma encefalopatia.

As reações adversas relatadas mais frequentemente foram nasofaringite, sonolência (sensação de sono), dor de cabeça, fadiga e tonturas. No início do tratamento ou durante o aumento da dose, efeitos indesejáveis como sonolência, cansaço e tonturas poderão ser mais frequentes. Estes efeitos devem, contudo, diminuir ao longo do tempo.

Muito frequentes: pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- nasofaringite;
- sonolência (vontade de dormir), dor de cabeça.

Frequentes: pode afetar até 1 em cada 10 pessoas

- anorexia (perda de apetite);
- depressão, hostilidade ou agressividade, ansiedade, insónia, nervosismo ou irritabilidade;
- convulsões, alterações do equilíbrio, tonturas (sensação de instabilidade), letargia (falta de energia e entusiasmo), tremor (tremores involuntários);

- vertigem (sensação de estar a rodar);
- tosse;
- dor abdominal, diarreia, dispepsia (indigestão), vômitos, náuseas;
- erupção na pele;
- astenia/fadiga (cansaço).

Pouco frequentes: pode afetar até 1 em cada 100 pessoas

- número reduzido de plaquetas no sangue, número reduzido de glóbulos brancos;
- perda de peso, aumento de peso;
- tentativa de suicídio e ideação suicida, perturbação mental, alterações do comportamento, alucinação, ira, confusão, ataque de pânico, instabilidade emocional/alterações de humor, agitação;
- amnésia (perda de memória), diminuição da memória (esquecimentos), problemas de coordenação/ataxia (dificuldade no controlo de movimentos), parestesias (formigueiro), perturbações da atenção (falta de concentração);
- diplopia (visão dupla), visão desfocada;
- valores aumentados/anormais nas provas da função do fígado;
- queda de cabelo, eczema, comichão;
- fraqueza muscular, mialgia (dor muscular);
- ferimentos accidentais.

Raros: pode afetar até 1 em cada 1000 pessoas

- infecção;
- número reduzido de todos os tipos de células sanguíneas;
- reação alérgica grave (DRESS, reação anafilática [reação alérgica grave e importante], edema de Quincke [inchaço do rosto, lábios, língua e garganta]);
- diminuição da concentração de sódio no sangue;
- suicídio, alterações da personalidade (problemas de comportamento), perturbações do pensamento (pensamento lento, incapacidade de concentração);
- delírio;
- encefalopatia (ver subsecção “Informe imediatamente o seu médico” para obter uma descrição detalhada dos sintomas);
- as convulsões podem agravar-se ou surgir com mais frequência;
- espasmos musculares incontroláveis que afetam a cabeça, tronco e membros, dificuldade no controlo dos movimentos, hipercinésia (hiperatividade);
- alteração na frequência cardíaca (eletrocardiograma);
- pancreatite;
- insuficiência do fígado, hepatite;
- redução súbita da função renal;
- erupção cutânea, que pode formar bolhas e assemelha-se a alvos pequenos (manchas com centro negro rodeado por uma área mais pálida limitada por um círculo negro) (*eritema multiforme*), uma erupção extensa com bolhas e descamação da pele, principalmente em redor da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (*síndrome de Stevens-Johnson*) e uma forma mais grave que provoca descamação da pele em mais de 30% da superfície do corpo (*necrólise epidérmica tóxica*);
- rabdomiólise (degradação do tecido muscular) associado ao aumento da creatina fosfoquinase sanguínea. A prevalência é significativamente superior em doentes Japoneses quando comparados com doentes não Japoneses;
- coxear ou dificuldade em andar;
- combinação de febre, rigidez muscular, pressão arterial e batimento cardíaco instáveis, confusão, baixo nível de consciência (podem ser sinais de uma doença chamada *síndrome neuroléptica maligna*). A prevalência é significativamente superior em doentes Japoneses quando comparados com doentes não Japoneses.

Muito raros: pode afetar até 1 em cada 10000 pessoas

- pensamentos ou sensações indesejados repetitivos ou a vontade de fazer algo repetidamente (perturbação obsessivo-compulsiva).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Keppra

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no blister, após “EXP”.

O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Keppra

A substância ativa é o levetiracetam.

Um comprimido de Keppra 250 mg contém 250 mg de levetiracetam.

Um comprimido de Keppra 500 mg contém 500 mg de levetiracetam.

Um comprimido de Keppra 750 mg contém 750 mg de levetiracetam.

Um comprimido de Keppra 1000 mg contém 1000 mg de levetiracetam.

Os outros componentes de Keppra são:

Núcleo do comprimido: croscarmelose sódica, macrogol 6000, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio.

Revestimento por película: Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado, dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, talco, corantes*.

* Os corantes são:

Comprimidos de 250 mg: laca de alumínio de carmin de indigo (E132).

Comprimidos de 500 mg: óxido de ferro amarelo (E172).

Comprimidos de 750 mg: laca de alumínio de amarelo sunset (E110), óxido de ferro vermelho (E172).

Qual o aspeto de Keppra e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Keppra 250 mg são azuis, oblongos em 13 mm, divisíveis e gravados com o código “ucb” e “250” numa das faces.

A ranhura do comprimido destina-se apenas a facilitar a sua divisão, de modo a ajudar a deglutição, e não a divisão em doses iguais.

Os comprimidos revestidos por película de Keppra 500 mg são amarelos, oblongos em 16 mm, divisíveis e gravados com o código “ucb” e “500” numa das faces.

A ranhura do comprimido destina-se apenas a facilitar a sua divisão, de modo a ajudar a deglutição, e não a divisão em doses iguais.

Os comprimidos revestidos por película de Keppra 750 mg são cor-de-laranja, oblongos em 18 mm, divisíveis e gravados com o código “ucb” e “750” numa das faces.

A ranhura do comprimido destina-se apenas a facilitar a sua divisão, de modo a ajudar a deglutição, e não a divisão em doses iguais.

Os comprimidos revestidos por película de Keppra 1000 mg são brancos, oblongos em 19 mm, divisíveis e gravados com o código “ucb” e “1000” numa das faces.

A ranhura do comprimido destina-se apenas a facilitar a sua divisão, de modo a ajudar a deglutição, e não a divisão em doses iguais.

Os comprimidos de Keppra são acondicionados em blisters fornecidos em caixas de cartão que contêm:

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 200 (2 embalagens de 100) comprimidos revestidos por película.
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100, 120 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 200 (2 embalagens de 100) comprimidos revestidos por película.
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100 x 1, 100 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 200 (2 embalagens de 100) comprimidos revestidos por película.
- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 x 1, 100 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 200 (2 embalagens de 100) comprimidos revestidos por película.

A embalagem com 100 x 1 comprimido encontra-se disponível em blisters PVC/alumínio destacáveis de dose unitária. As restantes embalagens encontram-se disponíveis em blisters PVC/alumínio normais.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Bélgica.

Fabricante

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Bélgica

ou Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia 15, I-10044 Pianezza, Itália.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UAB Medfiles

Tel: +370 5 246 16 40

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland
UCB Pharma GmbH
Tel.: + 49 / (0) 2173 48 4848

Eesti
OÜ Medfiles
Tel: +372 730 5415

Ελλάδα
UCB A.E.
Τηλ: + 30 / 2109974000

España
UCB Pharma, S.A.
Tel: + 34 / 91 570 34 44

France
UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Κύπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija
Medfiles SIA
Tel: +371 67 370 250

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês/AAAA}

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Nederland
UCB Pharma B.V.
Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge
UCB Nordic A/S
Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich
UCB Pharma GmbH
Tel: + 43 (0) 1 291 80 00

Polska
UCB Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 696 99 20

Portugal
UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.
Tel: + 351 / 21 302 5300

România
UCB Pharma Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 300 29 04

Slovenija
Medis, d.o.o.
Tel: + 386 1 589 69 00

Slovenská republika
UCB s.r.o., organizačná zložka
Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Suomi/Finland
UCB Pharma Oy Finland
Puh/Tel: +358 9 2514 4221

Sverige
UCB Nordic A/S
Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Folheto informativo: Informação para o doente

Keppra 100 mg/ml solução oral Levetiracetam

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento ou dá-lo à sua criança, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi apenas receitado para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Keppra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Keppra
3. Como tomar Keppra
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Keppra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Keppra e para que é utilizado

Levetiracetam é um medicamento antiepilético (um medicamento usado para tratar crises em epilepsia).

Keppra é usado:

- isoladamente em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos de idade com epilepsia diagnosticada recentemente, para tratar uma determinada forma de epilepsia. A epilepsia é uma doença na qual os doentes sofrem crises repetidas (convulsões). O levetiracetam é utilizado para a forma epilética na qual as crises afetam inicialmente apenas um lado do cérebro mas que podem posteriormente estender-se a áreas maiores em ambos os lados do cérebro (crises parciais com ou sem generalização secundária). O levetiracetam foi prescrito pelo seu médico para reduzir o número de crises.
- em doentes que estão já a tomar outro medicamento antiepilético (terapêutica adjuvante) para tratar:
 - crises parciais, com ou sem generalização, em adultos, adolescentes, crianças e bebés com mais de um mês de idade;
 - crises mioclónicas (contrações de curta duração semelhantes a choques, de um músculo ou grupo de músculos) em adultos e adolescentes com idade superior a 12 anos com epilepsia mioclónica juvenil;
 - crises tónico-clónicas generalizadas primárias (crises maiores, incluindo perda de consciência) em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade com epilepsia idiopática generalizada (o tipo de epilepsia que se pensa ter uma causa genética).

2. O que precisa de saber antes de tomar Keppra

Não tome Keppra

- Se tem alergia ao levetiracetam, derivados da pirrolidona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Keppra.

- Se tiver doenças renais, siga as instruções do seu médico. Ele poderá decidir se a sua dose deve ser ajustada.
- Se detetar no seu filho/a qualquer abrandamento no crescimento ou um desenvolvimento inesperado da puberdade, contacte o seu médico.
- Um pequeno número de pessoas que iniciaram tratamento com antiepilepticos como o Keppra teve pensamentos de autoagressão ou suicídio. Se tiver algum sintoma de depressão ou ideação suicida, contacte de imediato o seu médico.
- Se tiver antecedentes, ou familiares com antecedentes, de ritmo cardíaco irregular (visível através de um eletrocardiograma) ou se tiver uma doença e/ou estiver a fazer um tratamento que o(a) torne propenso(a) a apresentar batimentos cardíacos irregulares ou desequilíbrios eletrolíticos.

Informe o seu médico ou farmacêutico se qualquer dos seguintes efeitos indesejáveis se tornar grave ou durar mais do que alguns dias:

- Pensamentos anormais, sensação de irritabilidade ou reação mais agressiva do que o normal, ou se você ou a sua família e amigos repararem em mudanças de humor ou comportamento importantes.
- Agravamento da epilepsia:
Raramente, as suas convulsões podem piorar ou ocorrer com mais frequência, principalmente durante o primeiro mês após o início do tratamento ou aumento da dose.
Numa forma muito rara de epilepsia de início precoce (epilepsia associada às mutações SCN8A) que causa vários tipos de convulsões e perda de habilidades, pode notar que as convulsões permanecem presentes ou que estão a agravar-se durante o seu tratamento.

Se apresentar algum destes novos sintomas enquanto estiver a tomar Keppra, consulte um médico logo que possível.

Crianças e adolescentes

- Keppra não está indicado isoladamente (monoterapia) em crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos.

Outros medicamentos e Keppra

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome macrogol (um medicamento utilizado como laxante) uma hora antes e uma hora depois de tomar levetiracetam, uma vez que pode resultar na diminuição do seu efeito.

Gravidez e amamentação

Se estiver grávida ou a amamentar, ou pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O levetiracetam pode ser utilizado durante a gravidez, mas apenas se o seu médico o considerar necessário após uma avaliação cuidadosa.

Não deve interromper o tratamento sem consultar o seu médico.

O risco do seu bebé nascer com problemas não pode ser excluído. Os dados de dois estudos não sugerem um aumento do risco de autismo ou incapacidade intelectual em crianças nascidas de mães tratadas com levetiracetam durante a gravidez. No entanto, os dados disponíveis relativamente ao impacto de levetiracetam no desenvolvimento neurológico das crianças são limitados.

O aleitamento não é recomendado durante o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Keppra pode reduzir a sua capacidade de conduzir ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas, dado que Keppra pode fazê-lo sentir-se sonolento. Isto ocorre com maior probabilidade no início do tratamento ou após um aumento da dose. Não deve conduzir ou utilizar máquinas, até se estabelecer que a sua capacidade para realizar essas atividades não está afetada.

Kepra contém para-hidroxibenzoato de metilo, para-hidroxibenzoato de propilo e maltitol

O Kepra solução oral contém para-hidroxibenzoato de metilo (E218) e para-hidroxibenzoato de propilo (E216), os quais podem causar reações alérgicas (provavelmente retardadas).

Kepra solução oral também contém maltitol. Se o seu médico o informou de que tem intolerância a alguns tipos de açúcar, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Kepra contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Kepra

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Kepra deve ser tomado duas vezes por dia, uma vez de manhã e outra vez à noite, e aproximadamente às mesmas horas todos os dias.

Tome a solução oral de acordo com as instruções do seu médico.

Monoterapia (a partir dos 16 anos de idade)**Adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (a partir dos 16 anos de idade):**

Em doentes com idade igual ou superior a 4 anos, medir a dose recomendada utilizando a seringa de 10 ml incluída na embalagem.

Dose recomendada: Kepra é tomado duas vezes ao dia, dividido em duas doses iguais, sendo que cada dose é medida entre 5 ml (500 mg) e 15 ml (1500 mg).

Quando iniciar o tratamento com Kepra, o seu médico irá prescrever-lhe uma **dose mais baixa** durante 2 semanas, antes de lhe dar a dose diária mais baixa.

Terapêutica adjuvante**Dose para adultos e adolescentes (12 aos 17 anos):**

Em doentes com idade igual ou superior a 4 anos, medir a dose recomendada utilizando a seringa de 10 ml incluída na embalagem.

Dose recomendada: Kepra é tomado duas vezes ao dia, dividido em duas doses iguais, sendo que cada dose é medida entre 5 ml (500 mg) e 15 ml (1500 mg).

Dose para crianças com idade igual ou superior a 6 meses:

O seu médico irá prescrever a forma farmacêutica de Kepra mais adequada de acordo com a idade, peso e dose.

Em crianças com idade de 6 meses a 4 anos: medir a dose recomendada utilizando a seringa de **5 ml** incluída na embalagem.

Em crianças com idade superior a 4 anos: medir a dose recomendada utilizando a seringa de **10 ml** incluída na embalagem.

Dose recomendada: Kepra é tomado duas vezes ao dia, dividido em duas doses iguais, sendo que cada dose é medida entre 0,1 ml (10 mg) e 0,3 ml (30 mg), por cada kg de peso corporal da criança (ver exemplos de dose na tabela abaixo).

Dose em crianças com idade igual ou superior a 6 meses :

Peso	Dose inicial: 0,1 ml/kg duas vezes por dia	Dose Máxima: 0,3 ml/kg duas vezes por dia
6 kg	0,6 ml duas vezes por dia	1,8 ml duas vezes por dia
8 kg	0,8 ml duas vezes por dia	2,4 ml duas vezes por dia
10 kg	1 ml duas vezes por dia	3 ml duas vezes por dia
15 kg	1,5 ml duas vezes por dia	4,5 ml duas vezes por dia
20 kg	2 ml duas vezes por dia	6 ml duas vezes por dia
25 kg	2,5 ml duas vezes por dia	7,5 ml duas vezes por dia

Superior a 50 kg	5 ml duas vezes por dia	15 ml duas vezes por dia
------------------	-------------------------	--------------------------

Dose para bebés (de 1 mês a menos de 6 meses de idade):

Em bebés com idade de 1 mês até menos de 6 meses: medir a dose recomendada utilizando a seringa de **1 ml** incluída na embalagem.

Dose recomendada: Keppra é tomado duas vezes ao dia, dividido em duas doses iguais, sendo que cada dose é medida entre 0,07 ml (7 mg) e 0,21 ml (21 mg), por cada kg de peso corporal da criança (ver exemplos de dose na tabela abaixo).

Dose em bebés com idade igual a 1 mês até inferior a 6 meses:

Peso	Dose inicial: 0,07 ml/kg duas vezes por dia	Dose máxima: 0,21 ml/kg duas vezes por dia
4 kg	0,3 ml duas vezes por dia	0,85 ml duas vezes por dia
5 kg	0,35 ml duas vezes por dia	1,05 ml duas vezes por dia
6 kg	0,45 ml duas vezes por dia	1,25 ml duas vezes por dia
7 kg	0,5 ml duas vezes por dia	1,5 ml duas vezes por dia

Modo de Administração:

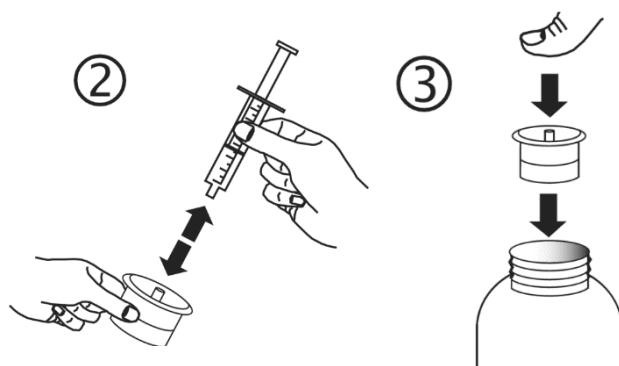
Após medir a dose correta com a seringa adequada, Keppra solução oral pode ser diluído num copo com água ou no biberão do bebé. Keppra pode ser tomado com ou sem alimentos. Após a administração oral, é possível que seja sentido o sabor amargo do levetiracetam.

Instruções sobre como utilizar a seringa:

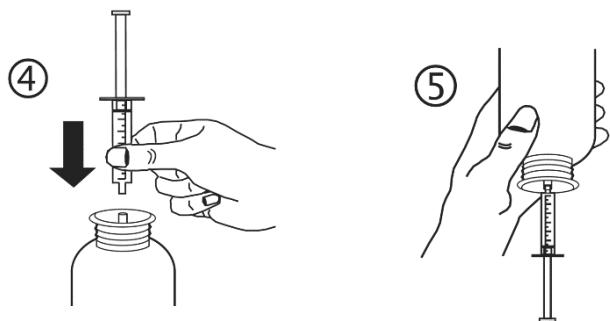
- Abra o frasco: pressione o fecho e rode-o no sentido oposto ao dos ponteiros do relógio (figura 1).



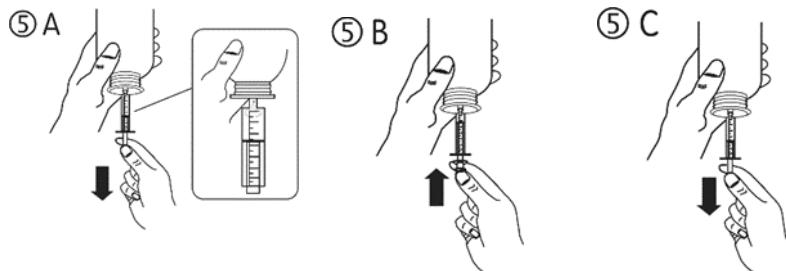
- Siga estes passos na primeira vez que tomar Keppra:
 - Retire o adaptador da seringa para uso oral (figura 2).
 - Coloque o adaptador na parte superior do frasco (figura 3). Certifique-se de que está bem fixo no frasco. Não é necessário retirar o adaptador após a utilização.



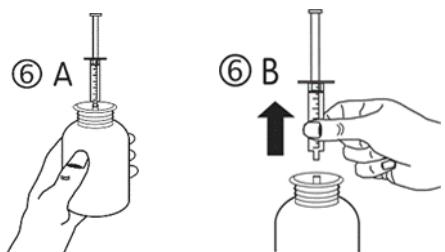
- Siga estes passos sempre que tomar Keppra:
 - Coloque a seringa para uso oral na abertura do adaptador (figura 4).
 - Inverta o frasco (figura 5).



- Segure o frasco invertido numa mão e use a outra mão para encher a seringa para uso oral.
- Puxe o êmbolo para baixo para encher a seringa para uso oral com uma pequena quantidade de solução (figura 5A).
- De seguida empurre o êmbolo para cima para remover quaisquer possíveis bolhas de ar (figura 5B).
- Puxe o êmbolo para baixo até à marca de graduação da seringa para uso oral que corresponde à dose em mililitros (ml) prescrita pelo seu médico (figura 5C). O êmbolo pode subir novamente pelo cilindro da seringa na primeira dosagem. Portanto, certifique-se de que o êmbolo é mantido na posição até a seringa doseadora seja retirada do frasco.



- Volte a colocar o frasco com o gargalo para cima (figura 6A). Remova a seringa do adaptador (figura 6B).

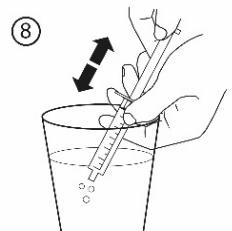


- Despeje o conteúdo da seringa num copo com água ou no biberão do bebé empurrando o êmbolo da seringa até ao fundo (figura 7).



- Beba o conteúdo total do copo/biberão do bebé.

- Feche o frasco com a tampa de rosca em plástico (não é necessário retirar o adaptador).



- Para limpar a seringa, enxague apenas com água fria, movimentando o êmbolo várias vezes para cima e para baixo para aspirar e expelir a água, sem separar os dois componentes (figura 8).

- Mantenha o frasco, a seringa para uso oral e o folheto informativo na embalagem de cartão.

Duração do tratamento

- Keppra é usado como tratamento crónico. Deve continuar o tratamento com Keppra durante o tempo que o seu médico indicar.
- Não pare o tratamento sem consultar o seu médico, dado que isto poderia aumentar as suas crises.

Se tomar mais Keppra do que deveria

Os efeitos indesejáveis possíveis de uma sobredosagem com Keppra são sonolência, agitação, agressão, diminuição do estado de alerta, inibição da respiração e coma. Contactar o seu médico se tomou mais Keppra do que deveria. O seu médico irá estabelecer o melhor tratamento possível para tratar a sobredosagem.

Caso se tenha esquecido de tomar Keppra

Contactar o seu médico se se esqueceu de tomar uma ou mais doses.

Não tome uma dose a dobrar para compensar as doses que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Keppra

No caso de interrupção do tratamento, Keppra deverá ser descontinuado gradualmente para evitar o aumento das crises. No caso do seu médico decidir parar o seu tratamento com Keppra, ele dar-lhe-á instruções sobre a descontinuação gradual de Keppra.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico ou dirija-se ao hospital mais próximo, se sentir:

- fraqueza, desmaio ou tonturas ou tem dificuldade em respirar, uma vez que podem ser sinais de uma reação alérgica grave (anafilática)
- inchaço do rosto, lábios, língua e garganta (edema de Quincke)
- sintomas gripais e uma erupção cutânea no rosto seguido de uma erupção cutânea extensa com temperatura aumentada, níveis das enzimas hepáticas aumentados observados nos testes sanguíneos e um aumento de um tipo de leucócitos (eosinofilia), nódulos linfáticos aumentados e envolvimento de outros órgãos do corpo (Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos [DRESS])
- sintomas tais como volume de urina reduzido, cansaço, náuseas, vômitos, confusão e edema nas pernas, tornozelos ou pés, uma vez que podem ser um sinal de redução da função renal
- uma erupção cutânea, que pode formar bolhas e assemelha-se a alvos pequenos (manchas com centro negro rodeado por uma área mais pálida limitada por um círculo negro) (*eritema multiforme*)

- uma erupção cutânea extensa com bolhas e descamação da pele, principalmente em redor da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (*síndrome de Stevens-Johnson*)
- uma forma mais grave de erupção cutânea que provoca descamação da pele em mais de 30% da superfície do corpo (*necrólise epidérmica tóxica*)
- sinais de distúrbios mentais graves ou se alguém em redor deteta sinais de confusão, sonolência (vontade de dormir), amnésia (perda de memória), diminuição da memória (esquecimentos), alterações do comportamento ou outros sinais neurológicos, incluindo movimentos involuntários ou não controlados. Estes podem ser sintomas de uma encefalopatia.

As reações adversas relatadas mais frequentemente foram nasofaringite, sonolência (sensação de sono), dor de cabeça, fadiga e tonturas. No início do tratamento ou durante o aumento da dose, efeitos indesejáveis como sonolência, cansaço e tonturas poderão ser mais frequentes. Estes efeitos devem, contudo, diminuir ao longo do tempo.

Muito frequentes: pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- nasofaringite;
- sonolência (vontade de dormir), dor de cabeça.

Frequentes: pode afetar até 1 em cada 10 pessoas

- anorexia (perda de apetite);
- depressão, hostilidade ou agressividade, ansiedade, insónia, nervosismo ou irritabilidade;
- convulsões, alterações do equilíbrio, tonturas (sensação de instabilidade), letargia (falta de energia e entusiasmo), tremor (tremores involuntários);
- vertigem (sensação de estar a rodar);
- tosse;
- dor abdominal, diarreia, dispepsia (indigestão), vômitos, náuseas;
- erupção na pele;
- astenia/fadiga (cansaço).

Pouco frequentes: pode afetar até 1 em cada 100 pessoas

- número reduzido de plaquetas no sangue, número reduzido de glóbulos brancos;
- perda de peso, aumento de peso;
- tentativa de suicídio e ideação suicida, perturbação mental, alterações do comportamento, alucinação, ira, confusão, ataque de pânico, instabilidade emocional/alterações de humor, agitação;
- amnésia (perda de memória), diminuição da memória (esquecimentos), problemas de coordenação/ataxia (dificuldade no controlo de movimentos), parestesias (formigueiro), perturbações da atenção (falta de concentração);
- diplopia (visão dupla), visão desfocada;
- valores aumentados/anormais nas provas da função do fígado;
- queda de cabelo, eczema, comichão;
- fraqueza muscular, mialgia (dor muscular);
- ferimentos accidentais.

Raros: pode afetar até 1 em cada 1000 pessoas

- infecção;
- número reduzido de todos os tipos de células sanguíneas;
- reação alérgica grave (DRESS, reação anafilática [reação alérgica grave e importante], edema de Quincke [inchaço do rosto, lábios, língua e garganta]);
- diminuição da concentração de sódio no sangue;
- suicídio, alterações da personalidade (problemas de comportamento), perturbações do pensamento (pensamento lento, incapacidade de concentração);
- delírio;
- encefalopatia (ver subsecção “Informe imediatamente o seu médico” para obter uma descrição detalhada dos sintomas);

- as convulsões podem agravar-se ou surgir com mais frequência;
- espasmos musculares incontroláveis que afetam a cabeça, tronco e membros, dificuldade no controlo dos movimentos, hipercinésia (hiperatividade);
- alteração na frequência cardíaca (eletrocardiograma);
- pancreatite;
- insuficiência do fígado, hepatite;
- redução súbita da função renal;
- erupção cutânea, que pode formar bolhas e assemelha-se a alvos pequenos (manchas com centro negro rodeado por uma área mais pálida limitada por um círculo negro) (*eritema multiforme*), uma erupção extensa com bolhas e descamação da pele, principalmente em redor da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (*síndrome de Stevens-Johnson*) e uma forma mais grave que provoca descamação da pele em mais de 30% da superfície do corpo (*necrólise epidérmica tóxica*);
- rabdomiólise (degradação do tecido muscular) associado ao aumento da creatina fosfoquinase sanguínea. A prevalência é significativamente superior em doentes Japoneses quando comparados com doentes não Japoneses;
- coxear ou dificuldade em andar;
- combinação de febre, rigidez muscular, pressão arterial e batimento cardíaco instáveis, confusão, baixo nível de consciência (podem ser sinais de uma doença chamada *síndrome neuroléptica maligna*). A prevalência é significativamente superior em doentes Japoneses quando comparados com doentes não Japoneses.

Muito raros: pode afetar até 1 em cada 10000 pessoas

- pensamentos ou sensações indesejados repetitivos ou a vontade de fazer algo repetidamente (perturbação obsessivo-compulsiva).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Keppra

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no frasco, a seguir a “EXP”.

O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilizar passados 7 meses após a primeira abertura do frasco.

Conservar no frasco original de modo a proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Keppra

A substância ativa é o levetiracetam. Cada ml contém 100 mg de levetiracetam.

Os outros componentes de Keppra são: citrato de sódio, ácido cítrico mono-hidratado, para-hidroxibenzoato de metilo (E218), para-hidroxibenzoato de propilo (E216), glicirrizato de amónia, glicerol (E422), maltitol líquido (E965), acessulfamo potássico (E950), aroma de uva, água purificada.

Qual o aspeto de Keppra e conteúdo da embalagem

Keppra 100 mg/ml solução oral é um líquido límpido.

O frasco de vidro de 300 ml de Keppra (para crianças com idade igual e superior a 4 anos, adolescentes e adultos) é embalado numa embalagem de cartão, contendo uma seringa para uso oral de 10 ml (graduada de 0,25 ml em 0,25 ml) e um adaptador para a seringa.

O frasco de vidro de 150 ml de Keppra (para bebés e crianças pequenas com idade a partir de 6 meses e até menos de 4 anos) é embalado numa embalagem de cartão, contendo uma seringa para uso oral de 5 ml (graduada a cada 0,1 ml de 0,3 ml a 5 ml e a cada 0,25 ml de 0,25 ml a 5 ml) e um adaptador para a seringa.

O frasco de vidro de 150 ml de Keppra (para bebés desde 1 mês de idade até menos de 6 meses de idade) é embalado numa embalagem de cartão, contendo uma seringa para uso oral de 1 ml (graduada de 0,05 ml em 0,05 ml) e um adaptador para a seringa.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Bélgica.

Fabricante

NextPharma SAS, 17 Route de Meulan, F-78520 Limay, França.

ou

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

OÜ Medfiles

Tel: +372 730 5415

Ελλάδα

UCB A.E.

Tηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.

Lietuva

UAB Medfiles

Tel: +370 5 246 16 40

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0) 1 291 80 00

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

Tel.: + 48 22 696 99 20

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Portugal

UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda

Tel: + 351 / 21 302 5300

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

România

UCB Pharma Romania S.R.L.

Tel: + 40 21 300 29 04

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Slovenija

Medis, d.o.o.

Tel: + 386 1 589 69 00

Ísland

UCB Nordic A/S

Sími: + 45 / 32 46 24 00

Slovenská republika

UCB s.r.o., organizačná zložka

Tel: + 421 (0) 2 5920 2020

Italia

UCB Pharma S.p.A.

Tel: + 39 / 02 300 791

Suomi/Finland

UCB Pharma Oy Finland

Puh/Tel: +358 9 2514 4221

Kύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Tηλ: + 357 22 34 74 40

Sverige

UCB Nordic A/S

Tel: + 46 / (0) 40 29 49 00

Latvija

Medfiles SIA

Tel: +371 67 370 250

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês/AAAA}

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

Keppra 100 mg/ml concentrado para solução para perfusão Levetiracetam

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a usar o medicamento ou dá-lo à sua criança, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi apenas receitado para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Keppra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Keppra
3. Como tomar Keppra
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Keppra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Keppra e para que é utilizado

Levetiracetam é um medicamento antiepilético (um medicamento usado para tratar crises em epilepsia).

Keppra é usado:

- isoladamente em adultos e adolescentes a partir dos 16 anos de idade com epilepsia diagnosticada recentemente, para tratar uma determinada forma de epilepsia. A epilepsia é uma doença na qual os doentes sofrem crises repetidas (convulsões). O levetiracetam é utilizado para a forma epilética na qual as crises afetam inicialmente apenas um lado do cérebro mas que podem posteriormente estender-se a áreas maiores em ambos os lados do cérebro (crises parciais com ou sem generalização secundária).
- em doentes que estão já a tomar outro medicamento antiepilético (terapêutica adjuvante) para tratar:
 - crises parciais, com ou sem generalização, em adultos, adolescentes e crianças com mais de 4 anos de idade;
 - crises mioclónicas (contrações de curta duração semelhantes a choques, de um músculo ou grupo de músculos) em adultos e adolescentes com idade superior a 12 anos com epilepsia mioclónica juvenil;
 - crises tónico-clónicas generalizadas primárias (crises maiores, incluindo perda de consciência) em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade com epilepsia idiopática generalizada (o tipo de epilepsia que se pensa ter uma causa genética).

Keppra concentrado para solução para perfusão é uma alternativa para doentes quando a administração do medicamento antiepilético Keppra, por via oral, não é temporariamente possível.

2. O que precisa de saber antes de tomar Keppra

Não tome Keppra

- Se tem alergia ao levetiracetam, derivados da pirrolidona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Keppra.

- Se tiver doenças renais, siga as instruções do seu médico. Ele poderá decidir se a sua dose deve ser ajustada.
- Se detetar no seu filho/a qualquer abrandamento no crescimento ou um desenvolvimento inesperado da puberdade, contacte o seu médico.
- Um pequeno número de pessoas que iniciaram tratamento com antiepilepticos como o Keppra teve pensamentos de autoagressão ou suicídio. Se tiver algum sintoma de depressão ou ideação suicida, contacte de imediato o seu médico.
- Se tiver antecedentes, ou familiares com antecedentes, de ritmo cardíaco irregular (visível através de um eletrocardiograma) ou se tiver uma doença e/ou estiver a fazer um tratamento que o(a) torne propenso(a) a apresentar batimentos cardíacos irregulares ou desequilíbrios eletrolíticos.

Informe o seu médico ou farmacêutico se qualquer dos seguintes efeitos indesejáveis se tornar grave ou durar mais do que alguns dias:

- Pensamentos anormais, sensação de irritabilidade ou reação mais agressiva do que o normal, ou se você ou a sua família e amigos repararem em mudanças de humor ou comportamento importantes.
- Agravamento da epilepsia:
Raramente, as suas convulsões podem piorar ou ocorrer com mais frequência, principalmente durante o primeiro mês após o início do tratamento ou aumento da dose.
Numa forma muito rara de epilepsia de início precoce (epilepsia associada às mutações SCN8A) que causa vários tipos de convulsões e perda de habilidades, pode notar que as convulsões permanecem presentes ou que estão a agravar-se durante o seu tratamento.

Se apresentar algum destes novos sintomas enquanto estiver a tomar Keppra, consulte um médico logo que possível.

Crianças e adolescentes

- Keppra não está indicado isoladamente (monoterapia) em crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos.

Outros medicamentos e Keppra

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Não tome macrogol (um medicamento utilizado como laxante) uma hora antes e uma hora depois de tomar levetiracetam, uma vez que pode resultar na perda do seu efeito.

Gravidez e amamentação

Se estiver grávida ou a amamentar, ou pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O levetiracetam pode ser utilizado durante a gravidez, mas apenas se o seu médico o considerar necessário após uma avaliação cuidadosa.

Não deve interromper o tratamento sem consultar o seu médico.

O risco do seu bebé nascer com problemas não pode ser excluído. Os dados de dois estudos não sugerem um aumento do risco de autismo ou incapacidade intelectual em crianças nascidas de mães tratadas com levetiracetam durante a gravidez. No entanto, os dados disponíveis relativamente ao impacto de levetiracetam no desenvolvimento neurológico das crianças são limitados.

O aleitamento não é recomendado durante o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Keppra pode reduzir a sua capacidade de conduzir ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas, dado que Keppra pode fazê-lo sentir-se sonolento. Isto ocorre com maior probabilidade no início do tratamento ou após um aumento da dose. Não deve conduzir ou utilizar máquinas, até se estabelecer que a sua capacidade para realizar essas atividades não está afetada.

Keppra contém sódio

Uma única dose máxima de Keppra concentrado contém 2,5 mmol (ou 57 mg) de sódio (0,8 mmol (ou 19 mg) de sódio por frasco). Isto é equivalente a 2,85% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto. Este facto deve ser tomado em consideração caso se encontre com uma ingestão controlada de sódio.

3. Como tomar Keppra

Um médico ou uma enfermeira administrar-lhe-ão Keppra sob a forma de perfusão intravenosa. Keppra deve ser tomado duas vezes por dia, uma vez de manhã e outra vez à noite, e aproximadamente às mesmas horas todos os dias.

A formulação para administração intravenosa é uma alternativa à sua administração por via oral. Pode trocar a administração em comprimidos revestidos por película ou em solução oral pela formulação intravenosa, ou vice-versa, sem necessidade de adaptação da dose. A sua dose diária total e a frequência de administração permanecem inalteradas.

Terapêutica adjuvante e monoterapia (a partir dos 16 anos de idade)

Adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 aos 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg:

Dose recomendada: entre 1000 mg e 3000 mg por dia.

Quando iniciar o tratamento com Keppra, o seu médico irá prescrever-lhe uma **dose mais baixa** durante 2 semanas, antes de lhe dar a dose diária mais baixa.

Dose em crianças (4 aos 11 anos) e adolescentes (12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg:

Dose recomendada: entre 20 mg por kg de peso corporal e 60 mg por kg de peso corporal por dia.

Modo e via de administração:

Keppra destina-se a administração intravenosa.

A dose recomendada deve ser diluída em 100 ml, no mínimo, de um diluente compatível e perfundido durante 15 minutos.

Para médicos ou enfermeiros, é fornecida informação mais detalhada sobre o uso adequado de Keppra na secção 6.

Duração do tratamento:

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

Se parar de tomar Keppra

No caso de interrupção do tratamento, tal como para outros medicamentos antiepilepticos, o Keppra deverá ser descontinuado gradualmente para evitar o aumento das crises. No caso do seu médico decidir parar o seu tratamento com Keppra, ele dar-lhe-á instruções sobre a descontinuação gradual de Keppra.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico ou dirija-se ao hospital mais próximo, se sentir:

- fraqueza, desmaio ou tonturas ou tem dificuldade em respirar, uma vez que podem ser sinais de uma reação alérgica grave (anafilática)
- inchaço do rosto, lábios, língua e garganta (edema de Quincke)
- sintomas gripais e uma erupção cutânea no rosto seguido de uma erupção cutânea extensa com temperatura aumentada, níveis das enzimas hepáticas aumentados observados nos testes sanguíneos e um aumento de um tipo de leucócitos (eosinofilia), nódulos linfáticos aumentados e envolvimento de outros órgãos do corpo (Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos [DRESS])
- sintomas tais como volume de urina reduzido, cansaço, náuseas, vômitos, confusão e edema nas pernas, tornozelos ou pés, uma vez que podem ser um sinal de redução da função renal
- uma erupção cutânea, que pode formar bolhas e assemelha-se a alvos pequenos (manchas com centro negro rodeado por uma área mais pálida limitada por um círculo negro) (*eritema multiforme*)
- uma erupção cutânea extensa com bolhas e descamação da pele, principalmente em redor da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (*síndrome de Stevens-Johnson*)
- uma forma mais grave de erupção cutânea que provoca descamação da pele em mais de 30% da superfície do corpo (*necrólise epidérmica tóxica*)
- sinais de distúrbios mentais graves ou se alguém em redor deteta sinais de confusão, sonolência (vontade de dormir), amnésia (perda de memória), diminuição da memória (esquecimentos), alterações do comportamento ou outros sinais neurológicos, incluindo movimentos involuntários ou não controlados. Estes podem ser sintomas de uma encefalopatia.

As reações adversas relatadas mais frequentemente foram nasofaringite, sonolência (sensação de sono), dor de cabeça, fadiga e tonturas. No início do tratamento ou durante o aumento da dose, efeitos indesejáveis como sonolência, cansaço e tonturas poderão ser mais frequentes. Estes efeitos devem, contudo, diminuir ao longo do tempo.

Muito frequentes: pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- nasofaringite;
- sonolência (vontade de dormir), dor de cabeça.

Frequentes: pode afetar até 1 em cada 10 pessoas

- anorexia (perda de apetite);
- depressão, hostilidade ou agressividade, ansiedade, insónia, nervosismo ou irritabilidade;
- convulsões, alterações do equilíbrio, tonturas (sensação de instabilidade), letargia (falta de energia e entusiasmo), tremor (tremores involuntários);
- vertigem (sensação de estar a rodar);
- tosse;
- dor abdominal, diarreia, dispepsia (indigestão), vômitos, náuseas;
- erupção na pele;
- astenia/fadiga (cansaço).

Pouco frequentes: pode afetar até 1 em cada 100 pessoas

- número reduzido de plaquetas no sangue, número reduzido de glóbulos brancos;
- perda de peso, aumento de peso;
- tentativa de suicídio e ideação suicida, perturbação mental, alterações do comportamento, alucinação, ira, confusão, ataque de pânico, instabilidade emocional/alterações de humor, agitação;
- amnésia (perda de memória), diminuição da memória (esquecimentos), problemas de coordenação/ataxia (dificuldade no controlo de movimentos), parestesias (formigueiro), perturbações da atenção (falta de concentração);
- diplopia (visão dupla), visão desfocada;
- valores aumentados/anormais nas provas da função do fígado;
- queda de cabelo, eczema, comichão;

- fraqueza muscular, mialgia (dor muscular);
- ferimentos accidentais.

Raros: pode afetar até 1 em cada 1000 pessoas

- infecção;
- número reduzido de todos os tipos de células sanguíneas;
- reação alérgica grave (DRESS, reação anafilática [reação alérgica grave e importante], edema de Quincke [inchaço do rosto, lábios, língua e garganta]);
- diminuição da concentração de sódio no sangue;
- suicídio, alterações da personalidade (problemas de comportamento), perturbações do pensamento (pensamento lento, incapacidade de concentração);
- delírio;
- encefalopatia (ver subsecção “Informe imediatamente o seu médico” para obter uma descrição detalhada dos sintomas);
- as convulsões podem agravar-se ou surgir com mais frequência;
- espasmos musculares incontroláveis que afetam a cabeça, tronco e membros, dificuldade no controlo dos movimentos, hipercinésia (hiperatividade);
- alteração na frequência cardíaca (eletrocardiograma);
- pancreatite;
- insuficiência do fígado, hepatite;
- redução súbita da função renal;
- erupção cutânea, que pode formar bolhas e assemelha-se a alvos pequenos (manchas com centro negro rodeado por uma área mais pálida limitada por um círculo negro) (*eritema multiforme*), uma erupção extensa com bolhas e descamação da pele, principalmente em redor da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (*síndrome de Stevens-Johnson*) e uma forma mais grave que provoca descamação da pele em mais de 30% da superfície do corpo (*necrólise epidérmica tóxica*);
- rabdomiólise (degradação do tecido muscular) associado ao aumento da creatina fosfoquinase sanguínea. A prevalência é significativamente superior em doentes Japoneses quando comparados com doentes não Japoneses;
- coxear ou dificuldade em andar;
- combinação de febre, rigidez muscular, pressão arterial e batimento cardíaco instáveis, confusão, baixo nível de consciência (podem ser sinais de uma doença chamada *síndrome neuroléptica maligna*). A prevalência é significativamente superior em doentes Japoneses quando comparados com doentes não Japoneses.

Muito raros: pode afetar até 1 em cada 10000 pessoas

- pensamentos ou sensações indesejados repetitivos ou a vontade de fazer algo repetidamente (perturbação obsessivo-compulsiva).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Keppra

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no frasco para injetáveis, a seguir a “EXP”.

O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Keppra

A substância ativa é o levetiracetam. Cada ml contém 100 mg de levetiracetam. Os outros componentes de Keppra são: acetato de sódio, ácido acético glacial, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

Qual o aspetto de Keppra e conteúdo da embalagem

Keppra concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) é um líquido límpido e incolor. Keppra concentrado para solução para perfusão apresenta-se em embalagens de cartão contendo 10 frascos de 5 ml.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Bélgica.

Fabricante:

UCB Pharma SA, Chemin du Foriest, B-1420 Braine-l'Alleud, Bélgica

ou Aesica Pharmaceuticals S.r.l., Via Praglia 15, I - 10044 Pianezza, Itália.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tel/Tél: + 32 / (0)2 559 92 00

Lietuva

UAB Medfiles

Tel: +370 5 246 16 40

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Nederland

UCB Pharma B.V.

Tel: + 31 / (0)76-573 11 40

Eesti

OÜ Medfiles

Tel: +372 730 5415

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 45 / 32 46 24 00

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

Österreich

UCB Pharma GmbH

Tel: + 43 (0) 1 291 80 00

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

Polska

UCB Pharma Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 696 99 20

France
UCB Pharma S.A.
Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland
UCB (Pharma) Ireland Ltd.
Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland
UCB Nordic A/S
Sími: + 45 / 32 46 24 00

Italia
UCB Pharma S.p.A.
Tel: + 39 / 02 300 791

Kóπρος
Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: + 357 22 34 74 40

Latvija
Medfiles SIA
Tel: +371 67 370 250

Este folheto foi revisto pela última vez em {mês/AAAA}

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:
As instruções para a correta utilização de Keppra são fornecidas na secção 3.

Um frasco para injetáveis de Keppra concentrado contém 500 mg de levetiracetam (5 ml de concentrado a 100 mg/ml). Consulte a Tabela 1 para a preparação e administração recomendadas de Keppra concentrado, para obter uma dose diária total de 500 mg, 1000 mg, 2000 mg ou 3000 mg, em duas doses divididas.

Tabela 1. Preparação e administração de Keppra concentrado

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

Este medicamento é apenas para administração única e qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada.

De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente após a diluição. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenagem anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem ser normalmente superiores a 24 horas a uma temperatura entre 2 a 8°C, exceto se a diluição ocorreu em condições assépticas controladas e validadas.

Verificou-se que o Keppra concentrado é física e quimicamente estável, quando misturado com os seguintes diluentes, durante um mínimo de 24 horas, conservado em sacos de PVC, à temperatura ambiente controlada de 15°C-25°C.

Diluentes:

- Solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%)
- Solução injetável de lactato de Ringer
- Solução injetável de dextrose a 50 mg/ml (5%)

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para o levetiracetam, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Tendo em vista os dados disponíveis dos estudos observacionais de registos baseados na população com informações mais recentes sobre o risco de perturbações no desenvolvimento neurológico de crianças expostas ao levetiracetam no período pré-natal, o PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contêm levetiracetam deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao levetiracetam, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) levetiracetam se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.