

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 100 mg de levetiracetam.

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

### Excipiente 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).

Solução límpida e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Levetiracetam Hospira é 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.

Levetiracetam Hospira é 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 tónico-clónicas generalizadas primárias em adultos e adolescentes com mais de 12 anos de idade, com Epilepsia Idiopática Generalizada.

Levetiracetam Hospira concentrado para solução para perfusão é uma alternativa para doentes quando a administração oral, temporariamente, não é possível.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

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

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

#### *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, a cada duas a quatro semanas.

*Adolescentes (12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg e crianças a partir de 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. nos adultos e adolescentes com peso superior a 50 kg: reduções de 500 mg duas vezes por dia, a cada duas a quatro semanas; nas crianças e adolescentes com menos de 50 kg de peso: 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:

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

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

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

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 <sup>2</sup> )	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 <sup>(1)</sup>	-	500 a 1000 mg uma vez por dia <sup>(2)</sup>

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

<sup>(2)</sup> 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 m<sup>2</sup> pode ser estimada a partir da determinação da creatinina sérica (mg/dl) utilizando a seguinte fórmula (fórmula Schwartz):

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

ks= 0,55 para crianças com menos de 13 anos de idade e adolescentes do género feminino; ks= 0,7 para adolescentes do género masculino.

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 <sup>2</sup> )	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 <sup>(1)(2)</sup>

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

<sup>(2)</sup> 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 m<sup>2</sup>.

## População pediátrica

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

### *Monoterapia*

A segurança e eficácia de levetiracetam 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, a 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 <sup>(1)</sup>	150 mg duas vezes por dia	450 mg duas vezes por dia
20 kg <sup>(1)</sup>	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 <sup>(2)</sup>	500 mg duas vezes por dia	1.500 mg duas vezes por dia

<sup>(1)</sup> Crianças com peso igual ou inferior a 25 kg devem, preferencialmente, iniciar o tratamento com levetiracetam 100 mg/ml solução oral.

<sup>(2)</sup> 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 idade inferior a 4 anos*

A segurança e eficácia com Levetiracetam Hospira 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

Levetiracetam Hospira concentrado para solução para perfusão 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 compromisso grave da função hepática, recomenda-se a avaliação da função renal antes de selecionar a dose (ver secção 4.2).

### Lesão renal grave

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

### Contagens 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, infeções 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 antiepiléticos (incluindo levetiracetam). Uma meta-análise de ensaios aleatorizados de medicamentos antiepiléticos, controlados por 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 antiepiléticos, o levetiracetam pode, raramente, exacerbar a frequência ou gravidade das convulsões. Este efeito paradoxal foi maioritariamente relatado durante o primeiro mês após o início do levetiracetam ou aumento da dose, e foi 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. O levetiracetam deve ser utilizado com precaução em doentes com prolongamento do intervalo QTc, em doentes tratados concomitantemente com medicamentos que afetam o intervalo

QTc, ou em doentes com doenças cardíacas ou distúrbios eletrolíticos preexistentes relevantes.

#### 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 19 mg de sódio por frasco para injetáveis. A dose única máxima (correspondente a 1,500 mg de levetiracetam) contém 57 mg de sódio, equivalente a 2,85% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. Isto deve ser considerado em doentes com uma ingestão controlada de sódio.

Este medicamento pode ser diluído com soluções contendo sódio (ver secção 4.2) e isto deve ser levado em consideração em relação à quantidade total de sódio de todas as fontes que será administrada ao doente.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Medicamentos antiepiléticos

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

#### Contraceptivos orais e interações farmacocinéticas

Levetiracetam 1000 mg por dia não influenciou a farmacocinética dos contraceptivos 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 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 1.500 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 a monoterapia com levetiracetam *in utero* são limitadas. Não obstante, estudos epidemiológicos atuais (em cerca de 100 crianças) não sugerem um aumento do risco de perturbações ou atrasos no desenvolvimento neurológico.

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**

Os efeitos de levetiracetam sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. 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, cefaleias, 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. Dado que houve uma exposição limitada relativamente à utilização de levetiracetam pela via de administração intravenosa, e uma vez que as formulações de administração oral e intravenosa são bioequivalentes, as informações de segurança de levetiracetam administrado pela via intravenosa serão documentadas pelas do levetiracetam de administração oral.

### 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e muito raros ( $< 1/10.000$ ).

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

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

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

<sup>(1)</sup> Consultar Descrição das reações adversas selecionadas.

<sup>(2)</sup> 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.

<sup>(3)</sup> 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 óssea em alguns casos de pancitopenia.

Ocorreram casos de encefalopatia geralmente no início do tratamento (alguns dias a alguns meses) e foram reversíveis após a 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 às reações adversas do foro psiquiátrico e comportamental que foram mais frequentes em crianças do que em adultos. Em crianças e adolescentes com 4 a 16 anos, foram relatados mais frequentemente do que noutros grupos etários ou comparativamente ao perfil global de segurança, vômitos (muito frequentes, 11,2%), agitação (frequente, 3,4%), variações do humor (frequentes, 2,1%), labilidade emocional (frequente, 1,7%), agressividade (frequente, 8,2%), alterações comportamentais (frequentes, 5,6%) e letargia (frequente, 3,9%). Em lactentes e crianças com idade superior a 1 mês e inferior a 4 anos, foram relatados mais frequentemente do que noutros grupos etários ou comparativamente ao perfil global de segurança, irritabilidade (muito frequente, 11,7%) e descoordenação dos movimentos (frequente, 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 levetiracetam 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, as medidas de comportamento agressivo não foram piores que os 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 levetiracetam.

### 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: 2.6 Sistema Nervoso Central. Antiepiléticos e anticonvulsivantes, código ATC: N03AX14.

A substância ativa, o levetiracetam, é um derivado da pirrolidona (enantiómero-S de  $\alpha$ -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  $\text{Ca}^{2+}$  intraneuronais, pela inibição parcial das correntes  $\text{Ca}^{2+}$  do tipo-N e pela redução da libertação de  $\text{Ca}^{2+}$  das reservas intraneuronais. Adicionalmente, reverte parcialmente as reduções nas correntes de entrada do GABA e da glicina, induzidas pelo zinco e pelas  $\beta$ -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 os análogos relacionados mostram uma ordem de grandeza de afinidade para a ligação com a proteína 2A da vesícula sináptica, que se correlaciona com a potência da sua proteção anticonvulsivante, no modelo da epilepsia do rato audiogénico. Este resultado sugere que a interação entre o levetiracetam e a proteína 2A da vesícula sináptica parece contribuir para o mecanismo de ação antiepilética do medicamento.

## Efeitos farmacodinâmicos

Levetiracetam induz proteção de convulsão num largo número de modelos animais de crises generalizadas parciais e primárias sem apresentar um efeito proconvulsivante. O metabolito primário é inativo.

No homem, uma atividade em ambas as condições de epilepsia parcial e generalizada (descarga epileptiforme/ resposta fotoparoxística) confirmou o perfil farmacológico de largo espectro 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 em dupla-ocultação, controlados por placebo, com 1000 mg, 2000 mg e 3000 mg/dia, com a dose dividida por duas administrações, e com a duração do tratamento superior, a 18 semanas. A percentagem de doentes que alcançou uma redução de 50 % ou mais do valor basal na frequência semanal de um começo 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 leviracetam 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 em dupla-ocultação, controlado por placebo, com um tratamento cuja duração foi de 14 semanas e foram incluídos 198 doentes. Neste estudo, os doentes receberam uma dose fixa de levetiracetam de 60mg/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 do valor basal 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 em dupla-ocultação, de grupo paralelo, com comparação de não inferioridade com carbamazepina de libertação controlada (CR) em 576 doentes com idade igual ou superior a 16 anos de idade, com epilepsia diagnosticada recentemente. Os doentes apresentavam crises parciais não provocadas ou com 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 idade superior a 12 anos e com Epilepsia Mioclónica Juvenil.*

A eficácia do levetiracetam foi estabelecida num estudo de 16 semanas de duração, em dupla-ocultação, controlado por placebo, em doentes com idade igual ou superior a 12 anos de idade 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 longa duração, 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 primárias em adultos e adolescentes com idade superior a 12 anos com epilepsia idiopática generalizada.*

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

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

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Foi caracterizado o perfil farmacocinético após administração oral. Uma dose única de 1500 mg de levetiracetam diluído em 100 ml de um diluente compatível e 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 por dia.

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

### Adultos e adolescentes

#### Distribuição

A concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) observada em 17 indivíduos após uma dose intravenosa única de 1500 mg, perfundida durante 15 minutos, foi de  $51 \pm 19$  microgramas/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 hepático P450. 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 hepático humano P450 (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 valproico.

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 não prevêm indução enzimática *in vivo*. Deste modo, a interação de levetiracetam com outras substâncias, ou *vice-versa*, é pouco provável.

## Eliminação

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

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

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

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

## Idosos

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

## Compromisso renal

A depuração corporal aparente de 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 Levetiracetam, com base na depuração de creatinina em doentes com compromisso renal moderado e grave (ver secção 4.2).

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

A remoção fraccional 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 semivida do levetiracetam foi de 6,0 horas. A depuração corporal aparente, ajustada ao peso, foi mais elevada em cerca de 30 %, do que nos adultos epiléticos.

Após administração de doses orais repetidas (20 a 60 mg/kg/dia) a crianças epiléticas (4 aos 12 anos),

o levetiracetam foi rapidamente absorvido. O pico da concentração plasmática foi observado 0,5 a 1 hora após a administração. Foram observados aumentos lineares e proporcionais à dose para o pico da concentração plasmática e para a área sob a curva. A semivida de eliminação foi de, aproximadamente, 5 horas. A depuração corporal aparente foi de 1,1 ml/min/kg.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Os 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 alterações hepáticas indicando uma resposta adaptativa tal 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  $\text{mg/m}^2$  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 prenhas (doze vezes a dose máxima diária recomendada para humanos, considerando  $\text{mg/m}^2$ ) 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  $\text{mg/m}^2$ ).

Foi efetuado um estudo de desenvolvimento peri e pós-natal em ratos com doses de levetiracetam de 70, 350 e 1800 mg/kg. O NOAEL foi  $\geq 1800$  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  $\text{mg/m}^2$ ).

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  $\text{mg/m}^2$ ).

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Acetato de sódio tri-hidratado  
Ácido acético glacial  
Cloreto de sódio  
Água para preparações injetáveis

## 6.2 Incompatibilidades

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

## 6.3 Prazo de validade

2 anos

A estabilidade química e física do produto quando diluído e conservado em sacos de PVC, foi demonstrada durante 24 h a 30°C e a 2-8°C. De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente, exceto se o método de diluição evitar o risco de contaminação. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenagem, são da responsabilidade do utilizador.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de 5 ml, de vidro (tipo I), fechado com rolha de borracha de bromobutil e um fecho do tipo *flip-off* de alumínio.

Cada embalagem de cartão contém 10 ou 25 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Ver a Tabela 1 para a preparação e administração recomendadas de Levetiracetam Hospira 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 Levetiracetam Hospira 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 uma única administração e qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada.

Verificou-se que Levetiracetam Hospira concentrado para solução para perfusão é física e quimicamente estável, quando misturado com os seguintes 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%)

O 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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

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

EU/1/13/889/001  
EU/1/13/889/002

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

Data da primeira autorização: 08 de janeiro de 2014  
Data da última renovação: 20 de novembro de 2018

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

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 RESPONSÁVEL 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 RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Bélgica

## **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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão 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 e quaisquer atualizações subsequentes publicadas 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 que sejam 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).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Caixa de cartão para 10 ou 25 frascos para injetáveis**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml concentrado para solução para perfusão  
levetiracetam

### **2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

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

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém também, acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético glacial, cloreto de sódio, água para  
preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informações

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão

500 mg/5 ml

10 frascos para injetáveis

25 frascos para injetáveis

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar  
Via intravenosa  
Diluir antes de administrar

### **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**

VAL

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 APLICÁVEL**

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

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

EU/1/13/889/001  
EU/1/13/889/002

**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 5 ml**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Levetiracetam Hospira 100 mg/ml concentrado para solução para perfusão  
levetiracetam  
IV

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL  
Utilizar imediatamente após diluição

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

500 mg/5 ml

**6. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### Levetiracetam Hospira 100 mg/ml concentrado para solução para perfusão levetiracetam

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar 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 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 Levetiracetam Hospira e para que é utilizado
- 2 O que precisa de saber antes de tomar Levetiracetam Hospira
- 3 Como tomar Levetiracetam Hospira
- 4 Efeitos indesejáveis possíveis
- 5 Como conservar Levetiracetam Hospira
- 6 Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Levetiracetam Hospira e para que é utilizado**

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

Levetiracetam Hospira 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 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).

Levetiracetam Hospira concentrado para solução para perfusão é uma alternativa para doentes quando a administração do medicamento antiepilético levetiracetam, por via oral, não é temporariamente possível.

## **2. O que precisa de saber antes de tomar Levetiracetam Hospira**

### **Não tome Levetiracetam Hospira**

- 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 Levetiracetam Hospira

- Se tiver doenças renais, siga as instruções do seu médico. Ele/a 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 antiepiléticos como Levetiracetam Hospira 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 tomar um medicamento que o torne propenso a batimentos cardíacos irregulares ou a desequilíbrios de sais.

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:  
As suas crises podem, raramente, 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-se notar que as convulsões permanecem presentes ou que estão a agravar-se durante o seu tratamento.

Se apresentar algum destes novos sintomas enquanto toma Levetiracetam Hospira, consulte um médico logo que possível.

### **Crianças e adolescentes**

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

### **Outros medicamentos e Levetiracetam Hospira**

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 Hospira 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. O aleitamento não é recomendado durante o tratamento.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Levetiracetam Hospira pode reduzir a sua capacidade de conduzir ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas, dado que este 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.

## **Levetiracetam Hospira contém sódio**

Uma única dose máxima de Levetiracetam Hospira concentrado para solução para perfusão contém 57 mg de sódio (19 mg de sódio por frasco para injetáveis), 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 Levetiracetam Hospira**

Um médico ou uma enfermeira administrar-lhe-ão Levetiracetam Hospira sob a forma de perfusão intravenosa. Levetiracetam Hospira 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 1.000 mg e 3.000 mg por dia.

Quando iniciar o tratamento com Levetiracetam Hospira, 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:**

Levetiracetam Hospira 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 Levetiracetam Hospira 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 Levetiracetam Hospira**

No caso de interrupção do tratamento, tal como para outros medicamentos antiepiléticos, Levetiracetam Hospira deverá ser descontinuado gradualmente para evitar o aumento das crises. No caso de o seu médico decidir parar o seu tratamento com Levetiracetam Hospira, ele dar-lhe-á

instruções sobre a descontinuação gradual de Levetiracetam Hospira.

Se ainda tiver 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 dos enzimas hepáticos 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 sistêmicos (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 detecta 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 cutânea;
- astenia/fadiga (cansaço).

**Pouco frequentes:** pode afetar até 1 em cada 100 pessoas

- número reduzido de glóbulos vermelhos e/ou 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 hepática;
- queda de cabelo, eczema, prurido;
- fraqueza muscular, mialgia (dor muscular);
- ferimentos acidentais.

**Raros:** pode afetar até 1 em cada 1000 pessoas

- infeção;
- 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, hipercinesia (hiperatividade);
- alterações 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*);
- possíveis sintomas de rabdomiólise (degradação do tecido muscular) associado ao aumento da creatinina fosfoquinase sanguínea. A prevalência é significativamente superior em doentes japoneses comparativamente aos 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 comparada com aquela dos doentes não Japoneses.

**Muito raros:** pode afetar até 1 em cada 10 000 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, farmacêutico ou enfermeiro. 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 Levetiracetam Hospira**

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, após “VAL.”.

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 Levetiracetam Hospira**

- A substância ativa chama-se levetiracetam. Cada ml contém 100 mg de levetiracetam.
- Os outros componentes são: acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético glacial, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis (ver secção 2 “Levetiracetam Hospira contém sódio”).

### **Qual o aspeto de Levetiracetam Hospira e conteúdo da embalagem**

Levetiracetam Hospira concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril) é uma solução límpida e incolor.

Levetiracetam Hospira concentrado para solução para perfusão apresenta-se em embalagens de cartão contendo 10 ou 25 frascos de 5 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Bélgica

#### **Fabricante**

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
Bélgica

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Česká republika**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf.: + 45 44 20 11 00

**Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ.: +357 22817690

**Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**Magyarország**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: + 356 21 419 070/1/2

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Norge**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**România**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel.: + 371 670 35 775

**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 do 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 Levetiracetam Hospira são fornecidas na secção 3.

Um frasco para injetáveis de Levetiracetam Hospira concentrado para solução para perfusão contém 500 mg de levetiracetam (5 ml de concentrado para solução para perfusão a 100 mg/ml). Consulte a Tabela 1 para a preparação e administração recomendadas de Levetiracetam Hospira concentrado para solução para perfusão, 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 Levetiracetam Hospira concentrado para solução para perfusão.

<b>Posologia</b>	<b>Volume a Extrair</b>	<b>Volume de Diluente</b>	<b>Tempo de Perfusão</b>	<b>Frequência de Administração</b>	<b>Dose Total Diária</b>
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 para administração única exclusiva e qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada.

**Prazo de validade após abertura:**

A estabilidade química e física do produto quando diluído e conservado em sacos de PVC, foi demonstrada durante 24 h a 30°C e a 2-8°C. De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente, exceto se o método de diluição evitar o risco de contaminação. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenagem, são da responsabilidade do utilizador.

Verificou-se que o Levetiracetam Hospira concentrado para solução para perfusão é física e quimicamente estável, quando misturado com os seguintes 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%)