

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Levetiracetam Teva 250 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 250 mg de levetiracetam.

Levetiracetam Teva 500 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de levetiracetam.
Excipientes com efeito conhecido: cada comprimido revestido por película contém 0,06 mg de corante tartrazina (E102).

Levetiracetam Teva 750 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 750 mg de levetiracetam.
Excipientes com efeito conhecido: cada comprimido revestido por película contém 0,35 mg de corante amarelo sunset (E110).

Levetiracetam Teva 1000 mg comprimidos revestidos por película
Cada comprimido revestido por película contém 1000 mg de levetiracetam.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Levetiracetam Teva 250 mg comprimidos revestidos por película
Comprimidos revestidos por película azuis, ovais ranhurados numa face e com "9" gravado num lado da ranhura e com "3" no outro lado da ranhura. Gravados com "7285" na outra face do comprimido. A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.

Levetiracetam Teva 500 mg comprimidos revestidos por película
Comprimidos revestidos por película amarelos, ovais ranhurados numa face e com "9" gravado num lado da ranhura e com "3" no outro lado da ranhura. Gravados com "7286" na outra face do comprimido. A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.

Levetiracetam Teva 750 mg comprimidos revestidos por película
Comprimidos revestidos por película cor de laranja, ovais ranhurados numa face e com "9" gravado num lado da ranhura e com "3" no outro lado da ranhura. Gravados com "7287" na outra face do comprimido. A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.

Levetiracetam Teva 1000 mg comprimidos revestidos por película
Comprimidos revestidos por película brancos, ovais ranhurados numa face e com "9" gravado num lado da ranhura e com "3" no outro lado da ranhura. Gravados com "7493" na outra face do comprimido. A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Levetiracetam Teva é indicado como monoterapia no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos e adolescente a partir dos 16 anos com epilepsia diagnosticada de novo.

Levetiracetam Teva é 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 mioclônicas em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos com Epilepsia Mioclônica Juvenil.
- no tratamento de crises generalizadas tônico-clônicas 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 efectuada 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 de ser descontinuado, recomenda-se que a sua descontinuação seja efectuada de forma gradual (ex. em adultos e adolescentes com peso superior a 50 kg: reduções de 500 mg duas vezes por dia, a 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 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:

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

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

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

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 até 1500 mg duas vezes dia
Ligeiro	50-79	500 até 1000 mg duas vezes dia
Moderado	30-49	250 até to 750 mg duas vezes dia
Grave	< 30	250 até 500 mg duas vezes dia
Doentes em fase final de doença renal sujeitos a diálise ⁽¹⁾	-	500 até 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 efectuado 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):

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

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

Ajustamento da dose para 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 final 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⁾ A solução oral deve ser utilizada para doses inferiores a 250 mg, para doses que não sejam múltiplas de 250 mg quando não for possível atingir a recomendação posológica através da toma de vários comprimidos e nos doentes com dificuldade em engolir os comprimidos.

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

⁽³⁾ É recomendada uma dose de carga de 15 mg/Kg no primeiro dia de tratamento com levetiracetam.

⁽⁴⁾ É recomendada uma dose suplementar de 3,5 a 7 mg/Kg posteriormente à diálise.

⁽⁵⁾ É recomendada uma dose suplementar de 5 a 10 mg/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, a apresentação e a dosagem mais adequadas, de acordo com a idade, o peso e a dose.

A formulação em comprimidos não se encontra adaptada para ser utilizada em lactentes e crianças com idade inferior a 6 anos. A solução oral é a formulação destinada à utilização nesta população. Além disso, as dosagens de comprimidos disponíveis não são apropriadas para o início do tratamento em crianças que pesam menos de 25 Kg, em doentes incapazes de engolir os comprimidos ou para a administração de posologia inferior a 250 mg. A solução oral deverá ser utilizada em todos os casos acima referidos.

Monoterapia

A segurança e eficácia de Levetiracetam Teva quando utilizado em monoterapia em crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos não foram ainda 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 (dos 2 aos 11 anos) e adolescentes (dos 12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 Kg.

A solução oral é a formulação destinada à utilização nos recém-nascidos e em crianças com menos de 6 anos de idade.

Para crianças com 6 anos de idade ou mais, deve ser utilizada uma solução oral para doses inferiores a 250 mg, para doses que não sejam múltiplas de 250 mg quando não for possível atingir a recomendação posológica através da toma de vários comprimidos e nos doentes com dificuldade em engolir os comprimidos.

Deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa para todas as indicações. A dose inicial para uma criança ou adolescente de 25 kg deve ser de 250 mg duas vezes por 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 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos 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 seleccionar 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.

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 anti-epilépticos (incluindo levetiracetam). Uma meta-análise de ensaios aleatorizados de medicamentos antiepilépticos, contra placebo, mostrou um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. Não é ainda conhecido o mecanismo que explica este risco.

Como tal, 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 antiepilépticos, 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 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

Sódio

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

Levetiracetam Teva 500 mg comprimidos revestidos por película

Tartrazina

Este medicamento contém um corante tartrazina (E102) que pode causar reacções alérgicas.

Levetiracetam Teva 750 mg comprimidos revestidos por película

Amarelo sunset

Este medicamento contém um corante amarelo sunset (E110) que pode causar reacções alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Medicamentos antiepilépticos

Dados provenientes de ensaios clínicos pré-comercialização conduzidos em adultos indicam que o Levetiracetam não influencia as concentrações séricas de medicamentos antiepilépticos existentes (fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina e primidona) e que estes medicamentos antiepilépticos 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 antiepilépticos 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 reduz 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 nos doentes tratados concomitantemente com estes dois fármacos.

Contraceptivos orais e outras interações farmacocinéticas

Levetiracetam 1000 mg por dia não influenciou a farmacocinética dos contraceptivos 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 co-administração com digoxina, contraceptivos 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 interacção 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 antiepilético 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 antiepilético (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 afectar 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 detectado 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 actividades não é afectada.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reacções adversas mais frequentemente relatadas foram nasofaringite, sonolência, cefaleias, fadiga e tonturas. O perfil de reacções 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 reacções adversas

As reacções 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 Sistema Orgão e por frequência. As reacções 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 ($< 1/10000$).

<u>CSO MedDRA</u>	<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, agranulocitose	
Doenças do sistema imunitário				Reacção 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,	Suicídio concretizado, perturbações de personalidade, alterações de pensamento, delírio	Perturbação obsessivo-compulsiva ⁽²⁾

<u>CSO MedDRA</u>	<u>Frequência</u>				
	<u>Muito frequentes</u>	<u>Frequentes</u>	<u>Pouco frequentes</u>	<u>Raras</u>	<u>Muito raras</u>
			ira, confusão, ataque de pânico, labilidade emocional/variações do humor, agitação		
<u>Doenças do sistema nervoso</u>	Sonolência, cefaleia	Convulsão, perturbação do equilíbrio, tonturas, letargia, tremores	Amnésia, diminuição da memória, alterações de coordenação/ataxia, paraestesia, perturbação da atenção	Coreoatetose ⁽¹⁾ , discinésia ⁽¹⁾ , hipercinésia, alteração da marcha, encefalopatia, convulsões agravadas, síndrome neuroléptica maligna ⁽³⁾	
<u>Afecções oculares</u>			Diplopia, visão desfocada		
<u>Afecções 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>Afecções hepatobiliares</u>			Alterações das provas da função hepática	Insuficiência hepática, hepatite	
<u>Doenças renais e urinárias</u>				Lesão renal grave	
<u>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</u>		Erupções cutâneas	Alopécia, eczema, prurido,	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson, eritema multiforme	
<u>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>			Fraqueza muscular, mialgia	Rabdomiólise e creatina fosfoquinase sanguínea aumentada ⁽³⁾	
<u>Perturbações</u>		Astenia/fadiga			

<u>CSO MedDRA</u>	<u>Frequência</u>				
	<u>Muito frequentes</u>	<u>Frequentes</u>	<u>Pouco frequentes</u>	<u>Raras</u>	<u>Muito raras</u>
<u>gerais e alterações no local de administração</u>					
<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 reacções adversas seleccionadas

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 co-administrado com topiramato.

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

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

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, excepto no que concerne as reacções 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 noutros 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 recém-nascidos 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 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 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 extracção do dialisador é 60 % para o levetiracetam e 74 % para o metabolito primário

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: antiepiléticos, outros antiepléticos, código ATC: N03AX14.

A substância activa, o levetiracetam, é um derivado da pirrolidona (enantiómero-S de α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida), quimicamente não relacionada com substâncias activas anti-epiléticas existentes.

Mecanismo de acção

O mecanismo de acção 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 afecta 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 protecção anti-convulsivante, no modelo da epilepsia do rato audiogénico. Este resultado sugere que a interacção entre o levetiracetam e a proteína 2A da vesícula sináptica parece contribuir para o mecanismo de acção anti-epiléptica do fármaco.

Efeitos Farmacodinâmicos

Levetiracetam induz protecção de convulsão num largo número de modelos animais de crises generalizadas parciais e primárias sem apresentar um efeito pro-convulsivante. O metabolito primário é inactivo. No homem, uma actividade 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 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 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 levetiracetam respectivamente 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 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.

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 efectividade 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, respectivamente.

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

Monoterapia no tratamento da 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 com apenas crises generalizadas tónico-clónicas.

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 foi alcançado 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 respectivamente). Num estudo reflectindo a prática clínica, a medicação antiepilética concomitante poderia ser retirado 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 estabelecido 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 tónico mioclónicas durante pelo menos 6 meses e 21% não apresentaram qualquer crise mioclónica durante pelo menos 1 ano.

Terapêutica adjuvante no tratamento de crises tónico-clónicas 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 primárias generalizadas (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 2 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

O levetiracetam é um composto altamente solúvel e permeável. O perfil farmacocinético é linear com uma baixa variabilidade intra e inter-individual. 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 hepático P450. A hidrólise do grupo acetamida foi determinável num vasto número de tecidos incluindo as células sanguíneas. O metabolito ucb L057 é farmacologicamente inactivo.

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 actividades da epóxido- hidroxilase. Além disso, o levetiracetam não afecta 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 interacção *in vivo* com contraceptivos orais, digoxina e varfarina não prevêm indução enzimática *in vivo*. Deste modo, a interacção de levetiracetam 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, respectivamente durante as primeiras 48 horas.

A depuração renal do levetiracetam e do ucb L057 é de 0,6 e 4,2 ml/min/kg, respectivamente, indicando que o levetiracetam é excretado por filtração glomerular com subsequente reabsorção tubular e que o metabolito primário é igualmente excretado por secreção tubular activa, 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 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 semi-vida foi aproximadamente 25 e 3,1 horas, durante períodos inter-diálise e intra-diálise, respectivamente.

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 a moderado, não existe alteração da depuração de levetiracetam. Na maioria dos indivíduos com compromisso hepático, a depuração de levetiracetam foi reduzida em mais 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 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 semi-vida de eliminação foi de, aproximadamente, 5 horas. A depuração corporal aparente foi de 1,1 ml/min/Kg.

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 a 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 efectuada 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 co-administrado com um fármaco anti-epilético (FAE) indutor enzimático.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais em seres 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 ratinho, 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 reacções adversas na fertilidade ou reprodução dos ratos machos os fêmeas com doses até 1800 mg/Kg/dia (6 vezes a dose máxima diária recomendada para seres humanos, considerando mg/m² ou exposição) nos pais e na geração F1.

Foram realizados 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 fêmeas grávidas (doze vezes a dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m²) e 1200 mg/Kg/dia para fetos.

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

Foi efectuado 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

Amido de milho
Povidona
Croscarmellose sódica
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Levetiracetam Teva 250 mg comprimidos revestidos por película

Hipromelose 6 cp, Dióxido de titânio (E 171), Macrogol 3350. Azul brilhante FCF (E 133), Indigotina (E 132)

Levetiracetam Teva 500 mg comprimidos revestidos por película

Hipromelose 6 cp, Dióxido de titânio (E171), Macrogol 3350, Indigotina (E132), Tartrazina (E102) Óxido de ferro amarelo (E172)

Levetiracetam Teva 750 mg comprimidos revestidos por película

Hipromelose 6 cp, Dióxido de titânio (E171), Macrogol 3350, Óxido de ferro amarelo (E172), Óxido de ferro vermelho (E172), Amarelo sunset FCF (E110)

Levetiracetam Teva 1000 mg comprimidos revestidos por película

Hipromelose 6 cp, Dióxido de titânio (E171), Macrogol 3350,

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens blister de PVC/PVdC – alumínio. Embalagens de 20, 30, 50, 60, 120 e 200 comprimidos revestidos e 50 x 1 comprimidos revestidos por película PVC/PVdC – alumínio em blisters perfurados para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

Levetiracetam Teva 250 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/11/701/001
EU/1/11/701/002
EU/1/11/701/003
EU/1/11/701/004
EU/1/11/701/005
EU/1/11/701/006
EU/1/11/701/007
EU/1/11/701/029

Levetiracetam Teva 500 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/11/701/008
EU/1/11/701/009
EU/1/11/701/010
EU/1/11/701/011
EU/1/11/701/012
EU/1/11/701/013
EU/1/11/701/014
EU/1/11/701/030

Levetiracetam Teva 750 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/11/701/015
EU/1/11/701/016
EU/1/11/701/017
EU/1/11/701/018
EU/1/11/701/019
EU/1/11/701/020
EU/1/11/701/021
EU/1/11/701/031

Levetiracetam Teva 750 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/11/701/022
EU/1/11/701/023
EU/1/11/701/024
EU/1/11/701/025
EU/1/11/701/026
EU/1/11/701/027
EU/1/11/701/028
EU/1/11/701/032

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

Data da primeira autorização: 26 Agosto 2011

Data da última renovação: 15 Julho 2016

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 (EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Hungria

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29
c.p. 305
74770 Opava-Komarov
República Checa

Teva Operations Poland Sp. z o.o..
ul. Mogilska 80
31-546 Krakow
Polónia

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Espanha

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

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

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança 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)

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
Cartonagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levetiracetam Teva 250 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

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

Cada comprimido revestido por película contém 250 mg de levetiracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

20 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
50 x1 comprimido revestido por película
60 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
120 comprimidos revestidos por película
200 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/11/701/001 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/002 50 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/003 50 x 1 comprimido revestido por película
EU/1/11/701/004 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/005 100 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/006 120 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/007 200 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/029 20 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

Levetiracetam Teva 250 mg comprimidos revestidos por película

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 NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**
Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levetiracetam Teva 250 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Cartonagem exterior****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Levetiracetam Teva 500 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

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

Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de levetiracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém um corante tartrazina E 102 (consultar o folheto informativo para mais informações).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

20 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
50 x1 comprimido revestido por película
60 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
120 comprimidos revestidos por película
200 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/11/701/008 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/009 50 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/010 50 x 1 comprimido revestido por película
EU/1/11/701/011 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/012 100 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/013 120 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/014 200 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/030 20 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Levetiracetam Teva 500 mg comprimidos revestidos por película

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 NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**
Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levetiracetam Teva 500 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
Cartonagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levetiracetam Teva 750 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

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

Cada comprimido revestido por película contém 750 mg de levetiracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Este medicamento contém um corante amarelo sunset E 110 (consultar o folheto informativo para mais informações).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

20 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
50 x1 comprimido revestido por película
60 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
120 comprimidos revestidos por película
200 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/11/701/015 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/016 50 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/017 50 x 1 comprimido revestido por película
EU/1/11/701/018 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/019 100 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/020 120 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/021 200 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/031 20 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Levetiracetam Teva 750 mg comprimidos revestidos por película

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 NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**
Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levetiracetam Teva 750 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
Cartonagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levetiracetam Teva 1000 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

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

Cada comprimido revestido por película contém 1000 mg de levetiracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

20 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
50 x1 comprimido revestido por película
60 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
120 comprimidos revestidos por película
200 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

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

EU/1/11/701/022 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/023 50 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/024 50 x 1 comprimido revestido por película
EU/1/11/701/025 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/026 100 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/027 120 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/028 200 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/701/032 20 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Levetiracetam Teva 1000 mg comprimidos revestidos por película

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 NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**
Blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levetiracetam Teva 1000 mg comprimidos revestidos por película
Levetiracetam

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Teva B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

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

levetiracetam

Leia com atenção todo este folheto antes de você ou a sua criança começar a tomar este medicamento, 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, informe o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Levetiracetam Teva e para que é utilizado

Levetiracetam é um medicamento anti-epiléptico (um medicamento usado para tratar crises em epilepsia).

Levetiracetam Teva 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 em que os doentes sofrem crises repetidas (convulsões). O levetiracetam é utilizado para a forma epiléptica 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 anti-epiléptico (terapia adjuvante) para tratar:
 - crises parciais, com ou sem generalização, em adultos, adolescentes, crianças e bebés com idade superior a 1 mês.
 - 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 generalizadas tónico-clónicas 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 Levetiracetam Teva

Não tome Levetiracetam Teva

- - 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 Teva

- se tiver doenças renais, siga as instruções do seu médico. Ele poderá decidir se a sua dose deve ser ajustada.
- se detectar 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 anti-epilépticos como o Levetiracetam Teva teve pensamentos de auto-agressão 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 Levetiracetam Teva, consulte um médico logo que possível.

Crianças e adolescentes

- Levetiracetam Teva não é indicado isoladamente (monoterapia) em crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos.

Outros medicamentos e Levetiracetam Teva

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

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

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se 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

Levetiracetam Teva pode reduzir a sua capacidade de conduzir ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas, dado que 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 actividades não está afectada.

Levetiracetam Teva 500 mg contém sódio

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

Levetiracetam Teva 500 mg contém tartrazina

Levetiracetam Teva 500 mg contém o corante tartrazina (E102) que pode causar reacções alérgicas.

Levetiracetam Teva 750 mg contém amarelo sunset

Levetiracetam Teva 750 mg contém o corante amarelo sunset (E110) que pode causar reacções alérgicas.

3. Como tomar Levetiracetam Teva

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.

Levetiracetam Teva 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 Levetiracetam Teva, 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 levetiracetam mais adequada de acordo com o seu peso e dose.
- **Dose para bebés (de 1 mês aos 23 meses) e crianças (2 aos 11 anos) com peso inferior a 50 kg:**
O seu médico irá receitar a forma farmacêutica de Levetiracetam Teva mais indicada de acordo com a sua idade, o seu peso e dose.

A solução oral é a formulação mais indicada para os bebés e crianças com menos de 6 anos de idade e em crianças e adolescentes (dos 6 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg e quando os comprimidos não permitem uma posologia exacta.

Modo de administração

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

Duração do tratamento

- Levetiracetam Teva é usado como tratamento crónico. Deve continuar o tratamento com Levetiracetam Teva 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 Levetiracetam Teva do que deveria

Os efeitos indesejáveis possíveis de uma sobredosagem com Levetiracetam Teva são sonolência, agitação, agressão, diminuição do estado 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 Levetiracetam Teva

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 Levetiracetam Teva

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

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 seguidos 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 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.

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente relatados são nasofaringite, sonolência (sensação de sono), dor de cabeça, cansaço e tonturas. No início do tratamento ou aquando do aumento da dose, os

efeitos indesejáveis como sonolência, cansaço e tonturas poderão ser mais frequentes. Estes efeitos devem, contudo, diminuir ao longo do tempo.

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

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

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

Pouco frequentes: podem 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 do fígado;
- queda de cabelo, eczema, comichão;
- fraqueza muscular, mialgia (dor muscular);
- ferimentos acidentais.

Raros: podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas

- infecção;
- número reduzido todos os tipos de células sanguíneas;
- reacções alérgicas graves (DRESS, reacção anafilática [reação alérgica grave e importante], edema de Quicke [inchaço do rosto, lábios, língua e garganta]);
- diminuição de 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 afectam a cabeça, tronco e membros, dificuldade no controlo dos movimentos, hipercinésia (hiperactividade);
- alteração na frequência cardíaca (eletrocardiograma);
- pancreatite;
- falência do fígado, hepatite;
- redução súbita da função renal;
- formação de bolhas na pele, boca, olhos e zona genital, erupção cutânea.

- 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 em comparação 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 comparada com aquela dos 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 Levetiracetam Teva

Manter 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 Levetiracetam Teva

- A substância activa é o levetiracetam.
 - Cada comprimido revestido por película de Levetiracetam Teva 250, 500, 750, 1000 mg contém 250, 500, 750 e 1000 mg de levetiracetam.
 - Os outros componentes são:
 - Núcleo do comprimido: amido de milho, povidona, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.
 - Revestimento do comprimido: hipromelose 6 cp, dióxido de titânio (E 171), macrogol 3350, corantes*
- Os corantes são:
 Comprimidos de 250 mg revestidos por película: azul brilhante blue FCF (E 133) e indigotina (E 132).

Comprimidos de 500 mg revestidos por película: indigotina (E132), tartrazina (E102) e óxido de ferro amarelo (E172)

Comprimidos de 750 mg revestidos por película: óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172) e amarelo sunset FCF (E110)

Qual o aspecto de Levetiracetam Teva e conteúdo da embalagem

Levetiracetam Teva 250 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película azuis, ovais ranhurados numa face e com "9" gravado num lado da ranhura e com "3" no outro lado da ranhura. Gravados com "7285" na outra face do comprimido.

Levetiracetam Teva 500 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película amarelos, ovais ranhurados numa face e com "9" gravado num lado da ranhura e com "3" no outro lado da ranhura. Gravados com "7286" na outra face do comprimido.

Levetiracetam Teva 750 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película cor de laranja, ovais ranhurados numa face e com "9" gravado num lado da ranhura e com "3" no outro lado da ranhura. Gravados com "7287" na outra face do comprimido.

Levetiracetam Teva 1000 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película brancos, ovais ranhurados numa face e com "9" gravado num lado da ranhura e com "3" no outro lado da ranhura. Gravados com "7493" na outra face do comprimido.

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

Levetiracetam Teva está disponível em embalagens de 20, 30, 50, 60, 100, 120 e 200 comprimidos revestidos por película e 50 x 1 comprimidos revestidos por película em blister de PVC/PVdC – alumínio perfurado para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Países Baixos

Fabricante

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Hungria

Teva Operations Poland Sp. z o.o
ul. Mogilska 80. 31-546
Krakow
Polónia

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
República Checa

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Espanha

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Países Baixos

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

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

България
Тева Фарма ЕАД
Тел.: +359 24899585

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

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf.: +45 44985511

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 915359180

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

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

Lietuva
UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

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

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 12886400

Malta
TEVA HELLAS A.E.
il-Greċja
Tel: +30 2118805000

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

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

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

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

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

Outras fontes de informação

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

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