

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Matever 250 mg comprimidos revestidos por película
Matever 500 mg comprimidos revestidos por película
Matever 750 mg comprimidos revestidos por película
Matever 1000 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Matever 250 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 250 mg de levetiracetam.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 0.0025 mg de óxido de alumínio de amarelo sunset (E110).

Matever 500 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de levetiracetam.

Matever 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 0,08 mg de óxido de alumínio de amarelo-sol (E110).

Matever 1000 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 1000 mg de levetiracetam.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 3,8 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Matever 250 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película azuis, oblongos e biconvexos

Matever 500 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película amarelos, oblongos e biconvexos

Matever 750 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película de cor rosa, oblongos e biconvexos

Matever 1000 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película brancos, oblongos e biconvexos

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

Matever está indicado como terapêutica adjuvante:

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Crises parciais

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

Todas as indicações

Adultos (≥18 anos) e adolescentes (12 aos 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg

A dose terapêutica inicial é de 500 mg duas vezes por dia. Esta dose poderá ser iniciada no primeiro dia de tratamento. Contudo, poderá ser administrada uma dose inicial mais baixa de 250 mg duas vezes por dia, com base na avaliação do médico da redução das crises *versus* os potenciais efeitos indesejáveis. Esta dose poderá ser aumentada para 500 mg duas vezes por dia após duas semanas.

Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose diária poderá ser aumentada até 1 500 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 que 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, cada duas a quatro semanas; em lactentes com mais de 6 meses de idade, crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg: a diminuição da dose não deve exceder 10 mg/kg duas vezes por dia, a cada duas semanas; nos lactentes (com menos de 6 meses de idade): a diminuição da dose não deve exceder 7 mg/kg duas vezes por dia, a cada duas semanas).

Populações especiais

Idosos (a partir dos 65 anos)

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

Compromisso renal:

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

Para doentes adultos, deve ser considerada a tabela seguinte e ajustar a dose tal como indicado. Para utilizar esta tabela doseadora, é necessário uma estimativa da depuração de creatinina (CL_{cr}) do doente, em ml/min. A CL_{cr} 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:

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

A CL_{cr} é então ajustada em função da superfície corporal (SP) de acordo com a fórmula:

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

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/1,73m ²)	Dosagem e frequência
Normal	≥ 80	500 a 1 500 mg duas vezes por dia
Ligeiro	50-79	500 a 1 000 mg duas vezes por dia
Moderado	30-49	250 a 750 mg duas vezes por dia
Grave	< 30	250 a 500 mg duas vezes por dia
Doentes em fase terminal de doença renal sujeitos a diálise ⁽¹⁾	-	500 a 1 000 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 CL_{cr} em ml/min /1,73 m² pode ser estimada a partir da determinação da creatinina sérica (mg/dl) utilizando a seguinte fórmula (fórmula Schwartz):

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

$k_s = 0,45$ 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 em lactentes, crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg com compromisso da função renal:

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

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

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

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

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

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

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

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

Monoterapia

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

Não existem dados disponíveis.

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

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

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

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

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

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

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

Terapêutica adjuvante para lactentes com idades compreendidas entre 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 ativa ou a outros derivados da pirrolidona ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Compromisso renal

A administração de levetiracetam em doentes com compromisso renal poderá necessitar de um ajustamento da dose. Em doentes com função hepática alterada gravemente, recomenda-se a avaliação da função renal antes de 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, 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 antiepilépticos (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.

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 (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 α do canal de sódio dependente de voltagem (SCN8A).

Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma

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

População pediátrica

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

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

Excipientes

Matever 250 mg, 750mg comprimidos revestidos por película contém uma substância corante E 110 que pode causar reacções alérgicas.

Matever 1000 mg comprimidos revestidos por película contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

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

Contracetivos orais e outras interações farmacocinéticas

Levetiracetam 1 000 mg por dia não influenciou a farmacocinética dos contracetivos orais (etinil-estradiol e levonorgestrel); os parâmetros endócrinos (hormona luteinizante e progesterona) não sofreram alteração. Levetiracetam 2 000 mg por dia não influenciou a farmacocinética da digoxina e da varfarina; os tempos de protrombina não sofreram alteração. A coadministração com digoxina, contracetivos orais e varfarina não influenciou a farmacocinética do levetiracetam.

Laxantes

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

Alimentos e álcool

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

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ter aconselhamento especializado. O tratamento com levetiracetam deve ser revisto quando uma mulher planeia engravidar. Tal como acontece com todos os medicamentos antiepilépticos, 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 antiepilépticos (MAE) poderá estar associada a um risco mais elevado de malformações congénitas do que a monoterapia, dependendo dos antiepilépticos associados.

Gravidez

Uma grande quantidade de dados pós-comercialização provenientes de casos de mulheres grávidas expostas à monoterapia com levetiracetam (mais de 1 800, 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 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 atividades não é afectada.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram nasofaringite, sonolência, cefaleia, fadiga e tonturas. O perfil de efeitos adversos abaixo apresentado baseia-se na análise dos dados globais de ensaios clínicos controlados por placebo realizados para todas as indicações estudadas, com um total de 3 416 doentes tratados com levetiracetam. Estes dados são suplementados com a utilização do levetiracetam nos estudos de extensão sem ocultação correspondentes, bem como com a experiência pós-comercialização. O perfil de segurança do levetiracetam é geralmente similar nos vários grupos etários (doentes adultos e pediátricos) e nas várias indicações de epilepsia.

Listagem das reações adversas

As reações adversas notificadas nos estudos clínicos (adultos, adolescentes, crianças e lactentes mês de idade) e provenientes da experiência pós-comercialização estão listadas na tabela seguinte, por Classe de Sistema de Órgão e por frequência. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade e a sua frequência é definida como se segue : muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) e muito raras ($< 1/10\ 000$).

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

CSO MedDRA	Frequência				Muito raras
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	
<u>hepatobiliares</u>			provas da função hepática	hepática, hepatite	
<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>Doenças renais e urinárias</u>				Lesão renal grave	
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>		Asténia/fadiga			
<u>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</u>			Ferimentos acidentais		

⁽¹⁾ Consultar Descrição das reações adversas selecionadas.

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

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

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações de hipersensibilidade multiórgãos

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

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

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

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

Ocorreram casos de encefalopatia geralmente no início do tratamento (alguns dias a alguns meses) e foram reversíveis após 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-autorização. Não foram identificadas novas questões de segurança para o levetiracetam em lactentes com menos de 12 meses de idade com epilepsia.

O perfil de reações adversas do levetiracetam é geralmente similar nos vários grupos etários (doentes adultos e pediátricos) e nas várias indicações de epilepsia aprovadas. Os resultados de segurança obtidos nos doentes pediátricos em ensaios clínicos controlados por placebo foram consistentes com o perfil de segurança do levetiracetam em adultos, exceto no que concerne as reações adversas do foro psiquiátrico e comportamental que foram mais comuns em crianças do que em adultos. Em crianças e adolescentes com 4 a 16 anos, foram relatados mais frequentemente do que 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, a medição do comportamento agressivo não foi agravado em relação aos valores basais.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

4.9 Sobredosagem

Sintomas

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

Tratamento da sobredosagem

Após uma sobredosagem aguda, o estômago deverá ser esvaziado por lavagem gástrica ou indução do vômito. Não existe antídoto específico para o levetiracetam. O tratamento de uma sobredosagem deverá ser sintomático e poderá incluir o recurso à hemodiálise. A eficácia da extração do dialisador é 60 % para o levetiracetam e 74 % para o metabolito primário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

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

Mecanismo de ação

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

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

Efeitos Farmacodinâmicos

Levetiracetam induz proteção de convulsão num largo número de modelos animais de crises generalizadas parciais e primárias sem apresentar um efeito pro-convulsivante. O metabolito primário é inativo. No homem, uma atividade em ambas as condições de epilepsia parcial e generalizada (descarga epileptiforme/ resposta fotoparoxística) confirmou o perfil farmacológico de largo 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 1 000 mg, 2 000 mg e 3 000 mg/dia, com a dose dividida por duas administrações, e com a duração do tratamento superior, a 18 semanas. A percentagem de doentes que alcançou uma redução de 50 % ou mais da linha de base na frequência semanal de um início de crise parcial com uma dose estável (12/14 semanas) foi de 27,7 %, 31,6% e 41,3 % para os doentes com 1 000, 2 000 ou 3 000 mg de levetiracetam respetivamente e 12,6 % para doentes que receberam placebo.

População pediátrica

Em doentes pediátricos (4-16 anos de idade) a eficácia do levetiracetam foi estabelecida num estudo duplo cego, placebo controlado, com um tratamento cuja duração foi de 14 semanas e foram incluídos 198 doentes. Neste estudo, os doentes receberam uma dose fixa de levetiracetam de 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 da linha de base de frequências de aparecimento semanal das crises parciais. Com a continuação do tratamento de longo prazo 11,4% dos doentes não apresentaram quaisquer crises pelo menos nos primeiros 6 meses e 7,2% não apresentaram quaisquer crises pelo menos durante 1 ano.

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

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

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 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 apenas crises tónico-clónicas generalizadas. Os doentes foram randomizados a carbamazepina CR 400 - 1 200 mg/dia ou levetiracetam 1 000 – 3 000 mg/dia, a duração do tratamento foi superior a 121 semanas dependendo da resposta. Seis meses livres de crises foram 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 refletindo a prática clínica, a medicação antiepilética concomitante poderia ser retirada a um número limitado de doentes que responderam à terapia adjuvante do levetiracetam (36 doentes adultos de um total de 69)

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

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

Neste estudo, a dose de levetiracetam foi de 3 000 mg/dia, administrada em duas tomas diárias. 58,3% dos doentes tratados com levetiracetam e 23,3% dos doentes tratados com placebo, apresentaram pelo menos uma redução de 50% no aparecimento de crises mioclónicas semanais. Com a continuação do tratamento de longo termo, 28,6% dos doentes estiveram livres do aparecimento de crises mioclónicas durante pelo menos 6 meses e 21,0 % não apresentaram qualquer crise mioclónica durante pelo menos 1 ano.

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

A eficácia do levetiracetam foi estabelecida num estudo duplo-cego, placebo controlado e com a duração de 24 semanas, e que incluiu adultos, adolescentes e um número limitado de crianças, que sofriam de epilepsia idiopática generalizada com crises tónico-clónicas generalizadas primárias (PGTC) em diferentes síndromes (epilepsia juvenil mioclónica, ausência de epilepsia juvenil, ausência de epilepsia infantil, ou epilepsia com crises de Grande Mal ao despertar). Neste estudo, o levetiracetam foi administrado em doses de 3 000 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

O levetiracetam é um composto altamente solúvel e permeável. O perfil farmacocinético é linear com uma baixa variabilidade intra e interindividual. Não há alteração da depuração após administração repetida. Não há evidência de qualquer variabilidade relevante relacionada com o sexo, raça ou circadiana. O perfil farmacocinético é comparável em voluntários saudáveis e em doentes com epilepsia.

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

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

Adultos e adolescentes

Absorção

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

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

Os picos das concentrações (C_{max}) são habitualmente de 31 e 43 $\mu\text{g/ml}$, após uma dose única de 1 000 mg e de uma dose repetida de 1 000 mg duas vezes por dia, respectivamente.

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

Distribuição

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

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

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

Biotransformação

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

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

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

O levetiracetam e o seu metabolito primário têm mostrado, *in vitro*, não inibir as isoformas principais do citocromo P₄₅₀ hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 1A2), a glucuronil transferase (UGT1A1 e UGT1A6) e as atividades da epóxido- hidroxilase. Além disso, o levetiracetam não 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 interação *in vivo* com contraceptivos orais, digoxina e varfarina indicam que não é esperada uma indução enzimática significativa *in vivo*. Deste modo, a interação de Matever 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, respetivamente, indicando que o levetiracetam é excretado por filtração glomerular com subseqüente reabsorção tubular e que o metabolito primário é igualmente excretado por secreção tubular ativa, além de ser excretado por filtração glomerular. A eliminação do levetiracetam está correlacionada com a depuração da creatinina.

Idosos

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

Compromisso renal

A depuração corporal aparente de ambos levetiracetam e do seu metabolito primário está correlacionada com a depuração de creatinina. Recomenda-se além disso, o ajustamento da dose diária de manutenção de Matever, 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 e moderado, não houve alteração significativa relativamente à depuração do levetiracetam. Na maioria dos indivíduos com compromisso hepático grave, a depuração do levetiracetam diminuiu mais de cerca de 50 %, devido a um compromisso renal concomitante (ver secção 4.2).

População pediátrica

Crianças (4 aos 12 anos)

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

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

Lactentes e crianças (1 mês aos 4 anos)

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

Na análise farmacocinética populacional 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 coadministrado com um fármacos antiepiléticos (FAE) indutores enzimáticos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais em humanos, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

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

Não foram observadas reações adversas na fertilidade ou reprodução dos ratos machos ou fêmeas com doses até 1 800 mg/kg/dia (6 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m² ou exposição) nos pais e na geração F1.

Foram efectuados dois estudos de desenvolvimento embrio-fetal (EFD) em ratos com doses de 400, 1 200 e 3 600mg/kg/dia. Com a dose de 3 600 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 3 600 mg/kg/dia para ratos fêmea grávidos (doze vezes a dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m²) e 1 200 mg/kg/dia para fetos.

Foram efetuados quatro estudos de desenvolvimento embrio-fetal em coelhos abrangendo as doses de 200, 600, 800, 1 200 e 1 800 mg/kg/dia. A dose de 1800 mg/kg/dia induziu uma toxicidade maternal marcada e uma diminuição no peso fetal associada ao aumento de incidência de fetos com anomalias

cardiovasculares/esqueléticas. O NOAEL foi <200 mg/kg/dia para as mães e 200 mg/kg/dia para os fetos (igual à dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m²). Foi efetuado um estudo de desenvolvimento peri e pós-natal em ratos com doses de levetiracetam de 70, 350 e 1 800 mg/kg/dia. O NOAEL foi ≥ 1 800 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 1 800 mg/kg/dia (6 – 17 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m²).

Avaliação do Risco Ambiental (ARA)

Não é esperado que a utilização de Matever de acordo com as recomendações resulte num impacto ambiental inaceitável (ver secção 6.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo

Hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado
Celulose microcristalina
Crospovidona (tipo A)
Hidroxipropilcelulose (L)

Revestimento por película

Matever 250 mg comprimidos revestidos por película

Agente de revestimento (azul) que consiste em: Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Popilenoglicol (E1520)
Laca de alumínio de indigotina (E132)
Laca de alumínio de amarelo-sol FCF (E110)
Laca de alumínio de amarelo de quinoleína (E104)

Matever 500 mg comprimidos revestidos por película

Agente de revestimento (amarelo) que consiste em:
Hidroxipropilcelulose (E463)
Hipromelose (E464)
Propilenoglicol (E1520)
Laca de alumínio de amarelo de quinoleína (E104)
Ácido sórbico (E200)
Sorbitano, oleato (E494)
Dióxido de titânio (E171)
Vanilina

Matever 750 mg comprimidos revestidos por película

Agente de revestimento (laranja) que consiste em:
Hipromelose (E464)

Laca de alumínio de indigotina (E132)
Laca de alumínio de amarelo-sol FCF(E110)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Macrogol /PEG 4000
Dióxido de titânio (E171)

Matever 1000 mg comprimidos revestidos por película

Agente de revestimento (branco) que consiste em:
Hipromelose (E464)
Lactose mono-hidratada
Macrogol/PEG 4000
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não se aplica.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Matever 250 mg comprimidos revestidos por película

Blisters de alumínio/PVC/PE/PVDC colocados em embalagens contendo 20, 30, 50, 60, 100 e embalagem múltipla contendo 200 (2 embalagens de 100) comprimidos revestidos por película.

Matever 500 mg comprimidos revestidos por película

Blisters de alumínio/PVC/PE/PVDC e colocados em embalagens contendo 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 e embalagem múltipla contendo 200 (2 embalagens de 100) comprimidos revestidos por película.

Matever 750 mg comprimidos revestidos por película

Blisters de alumínio/PVC/PE/PVDC e colocados em embalagens contendo 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 e embalagem múltipla contendo 200 (2 embalagens de 100) comprimidos revestidos por película.

Matever 1000 mg comprimidos revestidos por película

Blisters de alumínio/PVC/PE/PVDC e colocados em embalagens contendo 10, 20, 30, 50, 60, 100 e embalagem múltipla contendo 200 (2 embalagens de 100) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.,
153 51 Pallini
Attiki, Grécia

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

Matever 250 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/11/711/001
EU/1/11/711/002
EU/1/11/711/003
EU/1/11/711/004
EU/1/11/711/005
EU/1/11/711/006

Matever 500 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/11/711/007
EU/1/11/711/008
EU/1/11/711/009
EU/1/11/711/010
EU/1/11/711/011
EU/1/11/711/012
EU/1/11/711/013
EU/1/11/711/014

Matever 750 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/11/711/015
EU/1/11/711/016
EU/1/11/711/017
EU/1/11/711/018
EU/1/11/711/019
EU/1/11/711/020
EU/1/11/711/021
EU/1/11/711/022

Matever 1000 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/11/711/023
EU/1/11/711/024
EU/1/11/711/025
EU/1/11/711/026
EU/1/11/711/027
EU/1/11/711/028
EU/1/11/711/029

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

Data da primeira autorização: 03 de Outubro 2011
Data da última renovação: 29 de Junho 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>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Matever 100 mg/ml concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 100 mg de levetiracetam.

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

Excipientes com efeito conhecido

Cada ml contém 3,81 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Concentrado límpido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

Matever está indicado como terapêutica adjuvante

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A terapêutica com Matever 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 1 500 mg duas vezes por dia. A alteração das doses pode ser efetuada com aumentos ou reduções de 250 mg ou 500 mg duas vezes por dia, cada duas a quatro semanas.

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

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

Duração do tratamento

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

Descontinuação

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

Populações especiais

Idosos (a partir dos 65 anos)

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

Compromisso renal:

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

Para doentes adultos, deve ser considerada a tabela seguinte e ajustar a dose tal como indicado. Para utilizar esta tabela doseadora, é necessário uma estimativa da depuração de creatinina (CL_{cr}) do doente, em ml/min. A CL_{cr} 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:

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

A CL_{cr} é então ajustada em função da superfície corporal (SP) de acordo com a fórmula:

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

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/1,73m ²)	Dosagem e frequência
Normal	≥ 80	500 a 1 500 mg duas vezes por dia
Ligeiro	50-79	500 a 1 000 mg duas vezes por dia
Moderado	30-49	250 a 750 mg duas vezes por dia
Grave	< 30	250 a 500 mg duas vezes por dia
Doentes em fase terminal de doença renal sujeitos a diálise ⁽¹⁾	-	500 a 1 000 mg uma vez por dia ⁽²⁾

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

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

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

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

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

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

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

Grupo	Depuração de Creatinina (ml/min/1,73m ²)	Dosagem e frequência
		Crianças com idade superior a 4 anos e adolescentes com peso inferior a 50 kg
Normal	≥ 80	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 ml/kg) duas vezes por dia
Ligeiro	50-79	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) duas vezes por dia
Moderado	30-49	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) duas vezes por dia
Grave	< 30	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 ml/kg) duas vezes por dia
Doentes em fase terminal de doença renal sujeitos a diálise	--	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) uma vez por dia (1) (2)

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

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

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

Monoterapia

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

Não existem dados disponíveis.

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

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

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

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

Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada até 30 mg/kg duas vezes por dia. A alteração das doses não deve exceder aumentos ou reduções de 10 mg/kg duas vezes por dia, cada duas semanas. A dose eficaz mais baixa deve ser utilizada para todas as indicações.

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

Recomendações posológicas para crianças e adolescentes:

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

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

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

Terapêutica adjuvante para lactentes e crianças com menos de 4 anos

A segurança e eficácia do concentrado para solução para perfusão para lactentes e crianças com idade inferior a 4 anos não foram estabelecidas.

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

Modo de administração:

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

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Compromisso renal

A administração de levetiracetam em doentes com compromisso renal poderá necessitar de um ajustamento da dose. Em doentes com função hepática alterada gravemente, recomenda-se a avaliação da função renal antes de 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, 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, contra placebo, mostrou um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. Não é ainda conhecido o mecanismo que explica este risco.

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

Comportamentos anormais e agressivos

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

Agravamento das convulsões

Como acontece com outros tipos de medicamentos antiepiléticos, 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 α do canal de sódio dependente de voltagem (SCN8A).

Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma

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

População pediátrica

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

Excipientes

Este medicamento contém 57.21 mg de sódio por dose única máxima, equivalente a 2.86 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

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 outras interações farmacocinéticas

Levetiracetam 1 000 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 2 000 mg por dia não influenciou a farmacocinética da digoxina e da varfarina; os tempos de protrombina não sofreram alteração. A coadministração com digoxina, contraceptivos orais e varfarina não influenciou a farmacocinética do levetiracetam.

Álcool

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial 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 1 800, 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 congênitas 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

A influência do levetiracetam sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas é ligeira ou moderada.

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram nasofaringite, sonolência, cefaleia, fadiga e tonturas. O perfil de reações adversas abaixo apresentado baseia-se na análise dos dados globais de ensaios clínicos controlados por placebo realizados para todas as indicações estudadas, com um total de 3 416 doentes tratados com levetiracetam. Estes dados são suplementados com a utilização do levetiracetam nos estudos de extensão sem ocultação correspondentes, bem como com a experiência pós-comercialização. O perfil de segurança do levetiracetam é geralmente similar nos vários grupos etários (doentes adultos e pediátricos) e nas várias indicações de epilepsia.

Listagem das reações adversas

As reações adversas notificadas nos estudos clínicos (adultos, adolescentes, crianças e lactentes > 1 mês de idade) provenientes da experiência pós-comercialização estão listadas na tabela seguinte, por Classe de Sistema de Órgão e por frequência. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade e a sua frequência é definida como se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) e muito raras ($< 1/10\ 000$).

<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>			Trombocitopénia, leucopénia	Pancitopénia, neutropénia, agranulocitose	
<u>Doenças do sistema imunitário</u>				Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) ⁽¹⁾ , Hipersensibilidade (incluindo angioedema e anafilaxia)	
<u>Doenças do metabolismo e da nutrição</u>		Anorexia	perda de peso, aumento de peso	Hiponatremia	
<u>Perturbações do foro psiquiátrico</u>		Depressão, hostilidade/ agressividade, ansiedade, insónia, nervosismo/ irritabilidade	Tentativa de suicídio, ideação suicida, perturbação psicótica ⁽¹⁾ , alterações comportamentais, alucinação, ira, confusão, ataque de pânico, labilidade emocional/ variações do humor, agitação	Suicídio concretizado, perturbações de personalidade, alterações de pensamento, delírio	Perturbação obsessivo-compulsiva ⁽²⁾
<u>Doenças do sistema nervoso</u>	Sonolência, cefaleia	Convulsão, perturbação do equilíbrio, tonturas, letargia, tremores	Amnésia, diminuição da memória, alterações de coordenação/ ataxia, paraestesia, perturbação da atenção	Coreoatetose, discinésia, 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,		Pancreatite	

CSO MedDRA	Frequência				Muito raras
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	
		vómitos, náuseas			
<u>Afecções hepatobiliares</u>			Alterações das provas da função hepática	Insuficiência hepática, hepatite	
<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>Doenças renais e urinárias</u>				Lesão renal grave	
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>		Astenia/fadiga			
<u>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</u>			Ferimentos acidentais		

⁽¹⁾ Consultar Descrição das reações adversas selecionadas.

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

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

Descrição das reações adversas selecionadas

O risco de anorexia é superior quando é coadministrado levetiracetam 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 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 as reações adversas do foro psiquiátrico e comportamental que foram mais comuns em crianças do que em adultos. Em crianças e adolescentes com 4 a 16 anos, foram relatados mais frequentemente do que 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 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 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, a medição do comportamento agressivo não foi agravado em relação aos valores basais.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

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

Tratamento da sobredosagem

Após uma sobredosagem aguda, o estômago deverá ser esvaziado por lavagem gástrica ou indução do vômito. Não existe antídoto específico para o levetiracetam. O tratamento de uma sobredosagem deverá ser sintomático e poderá incluir o recurso à hemodiálise. A eficácia da extração do dialisador é 60 % para o levetiracetam e 74 % para o metabolito primário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antiepiléticos, outros antiepiléticos, código ATC: N03AX14.

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

Mecanismo de ação

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

Estudos *in vitro* mostram que o levetiracetam afeta os níveis de Ca^{2+} intraneuronais, pela inibição parcial das correntes Ca^{2+} do tipo N e pela redução da liberação de Ca^{2+} das reservas intraneuronais. Adicionalmente, reverte parcialmente as reduções nas correntes de entrada do GABA e da glicina, induzidas pelo zinco e pelas β -carbolinas. Além disto, em estudos *in vitro* demonstrou-se que o levetiracetam se liga a um local específico no tecido cerebral dos roedores. Este local de ligação é a proteína 2A da vesícula sinática, 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 sinática, que se correlaciona com a potência da sua proteção anti-convulsivante, no modelo da epilepsia do rato audiogénico. Este resultado sugere que a interação entre o levetiracetam e a proteína 2A da vesícula sinática parece contribuir para o mecanismo de ação antiepilética do medicamento.

Efeitos Farmacodinâmicos

Levetiracetam induz proteção de convulsão num largo número de modelos animais de crises generalizadas parciais e primárias sem apresentar um efeito pro-convulsivante. O metabolito primário é inativo. No homem, uma atividade em ambas as condições de epilepsia parcial e generalizada (descarga epileptiforme/ resposta fotoparoxística) confirmou o perfil farmacológico de largo 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 duplo-cegos, placebo controlados, com 1 000 mg, 2 000 mg e 3 000 mg/dia, com a dose dividida por duas administrações, e com a duração do tratamento superior, a 18 semanas. A percentagem de doentes que alcançou uma redução de 50 % ou mais da linha de base na frequência semanal de um início de crise parcial com uma dose estável (12/14 semanas) foi de 27,7%, 31,6% e 41,3% para os doentes com 1 000 ,2 000 ou 3 000 mg de levetiracetam respetivamente e 12,6% para doentes que receberam placebo.

População pediátrica

Em doentes pediátricos (4-16 anos de idade) a eficácia do levetiracetam foi estabelecida num estudo duplo cego, placebo controlado, com um tratamento cuja duração foi de 14 semanas e foram incluídos 198 doentes. Neste estudo , os doentes receberam uma dose fixa de levetiracetam de 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 da linha de base de frequências de aparecimento semanal das crises parciais. Com a continuação do tratamento de longo prazo 11,4% dos doentes não apresentaram

quaisquer crises pelo menos nos primeiros 6 meses, e 7,2% não apresentaram quaisquer crises pelo menos durante 1 ano.

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

Monoterapia no tratamento 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 apenas crises tónico-clónicas generalizadas. Os doentes foram randomizados a carbamazepina CR 400 – 1 200 mg/dia ou levetiracetam 1 000 – 3 000 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 antiepiléptica concomitante poderia ser retirada a um número limitado de doentes que responderam à terapia adjuvante do levetiracetam (36 doentes adultos de um total de 69)

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

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

Neste estudo, a dose de levetiracetam foi de 3 000 mg/dia, administrada em duas tomas diárias. 58,3% dos doentes tratados com levetiracetam e 23,3% dos doentes tratados com placebo, apresentaram pelo menos uma redução de 50% no aparecimento de crises mioclónicas semanais. Com a continuação do tratamento de longo termo, 28,6% dos doentes estiveram livres do aparecimento de crises mioclónicas durante pelo menos 6 meses e 21,0 % não apresentaram qualquer crise mioclónica durante pelo menos 1 ano.

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

A eficácia do levetiracetam foi estabelecida num estudo duplo-cego, placebo controlado e com a duração de 24 semanas, e que incluiu adultos, adolescentes e um número limitado de crianças, que sofriam de epilepsia idiopática generalizada, com crises tónico-clónicas generalizadas primárias (PGTC) em diferentes síndromes (epilepsia juvenil mioclónica, ausência de epilepsia juvenil, ausência de epilepsia infantil, ou epilepsia com crises de Grande Mal ao despertar). Neste estudo, o levetiracetam foi administrado em doses de 3 000 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 1 500 mg de levetiracetam diluído em 100 ml de um diluente compatível e perfundida intravenosamente durante 15

minutos é bioequivalente a 1 500 mg de levetiracetam, administrado por via oral, na forma de três comprimidos de 500 mg.

Foi avaliada a administração intravenosa de doses até 4 000 mg, diluídas em 100 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9%, perfundidas durante 15 minutos e de doses até 2 500 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 1 500 mg de levetiracetam, durante 4 dias, com administração duas vezes por dia.

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

Adultos e adolescentes

Distribuição

A concentração plasmática máxima (C_{max}) observada em 17 indivíduos após uma dose intravenosa única de 1500 mg, perfundida durante 15 minutos, foi de 51 ± 19 µg/ml (média aritmética ± desvio padrão).

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

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

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

Biotransformação

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

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

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

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

O levetiracetam e o seu metabolito primário têm mostrado, *in vitro*, não inibir as isoformas principais do citocromo P₄₅₀ hepático humano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 1A2), a glucuronil transferase (UGT1A1 e UGT1A6) e as atividades da epóxido- hidroxilase. Além disso, o levetiracetam não 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 interação *in vivo* com contraceptivos orais, digoxina e varfarina indicam que não é esperada uma indução enzimática significativa *in vivo*. Deste modo, a interação de Matever com outras substâncias, ou *vice-versa*, é pouco provável.

Eliminação

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

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

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

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

Idosos

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

Compromisso renal

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

Nos indivíduos adultos em fase terminal anúrica de doença renal, a semi-vida foi aproximadamente 25 e 3,1 horas, durante períodos inter-diálise e intra-diálise, respetivamente.

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

Compromisso hepática

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

População pediátrica

Crianças (4 aos 12 anos)

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

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

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais em humanos, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

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

Não foram observadas reações adversas na fertilidade ou reprodução dos ratos machos ou fêmeas com doses até 1 800 mg/kg/dia (6 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m² ou exposição) nos pais e na geração F1.

Foram efetuados dois estudos de desenvolvimento embrio-fetal (EFD) em ratos com doses de 400, 1 200 e 3 600 mg/kg/dia. Com a dose de 3 600 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 3 600 mg/kg/dia para ratos fêmea grávidos (doze vezes a dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m²) e 1 200 mg/kg/dia para fetos.

Foram efetuados quatro estudos de desenvolvimento embrio-fetal em coelhos abrangendo as doses de 200, 600, 800, 1 200 e 1 800 mg/kg/dia. A dose de 1 800 mg/kg/dia induziu uma toxicidade maternal marcada e uma diminuição no peso fetal associada ao aumento de incidência de fetos com anomalias cardiovasculares/esqueléticas. O NOAEL foi < 200 mg/kg/dia para as mães e 200 mg/kg/dia para os fetos (igual à dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m²).

Foi efetuado um estudo de desenvolvimento peri e pós-natal em ratos com doses de levetiracetam de 70, 350 e 1 800 mg/kg/dia. O NOAEL foi ≥ 1 800 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 1 800 mg/kg/dia (6 – 17 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m²).

Avaliação do Risco Ambiental (ARA)

Não é esperado que a utilização de Matever de acordo com as recomendações resulte num impacto ambiental inaceitável (ver secção 6.6).

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

6.3 Prazo de validade

2 anos

De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente após a diluição. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenagem, anteriores à utilização, são da responsabilidade do utilizador e não devem ser normalmente superiores a 24 horas, a uma temperatura entre 2 a 8 °C, exceto se a diluição ocorreu em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de 5 ml, de vidro (tipo I), com rolha de bromobutilo e selado com um fecho tipo *flip-off* de alumínio. Cada embalagem contém 10 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Ver Tabela 1 para a preparação e administração recomendadas de Matever concentrado, 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 Matever concentrado.

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	1 000 mg/dia
1 000 mg	10 ml (dois frascos de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Duas vezes por dia	2 000 mg/dia
1 500 mg	15 ml (três frascos de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Duas vezes por dia	3 000 mg/dia

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

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

Diluentes:

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

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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.,
153 51 Pallini, Attiki
Grécia

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

EU/1/11/711/030

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

Data da primeira autorização: 03 de Outubro 2011

Data da última renovação: 29 de Junho 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(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

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

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Concentrado para solução para perfusão

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.,
153 51 Pallini Attiki
Grécia

Comprimidos revestidos por película

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.,
153 51 Pallini Attiki
Grécia

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes,
Rodopi Prefecture, Block No 5,
Rodopi 69300,
Grécia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de 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 (RPS)**

Os requisitos para submissão 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)

Não aplicável.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**Embalagens de 20, 30, 50, 60, 100
embalagem múltipla contendo 200 (2 x 100) [INCLUINDO BLUE BOX]**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Matever 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

Contém laca de alumínio de amarelo-sol (E110). Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

20 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 200 (2 embalagens de 100) 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 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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki, Grécia
Tel.: +30 210 66 04 300
Email: info@pharmathen.com

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

EU/1/11/711/001
EU/1/11/711/002
EU/1/11/711/003
EU/1/11/711/004
EU/1/11/711/005
EU/1/11/711/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

matever 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem secundária intermédia, contendo 100 comprimidos, para embalagem múltipla de 200 (2 x 100) comprimidos [SEM BLUE BOX]

1. NOME DO MEDICAMENTO

Matever 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

Contém laca de alumínio de amarelo-sol(E110). Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki, Grécia
Tel.: +30 210 66 04 300
Email: info@pharmathen.com

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

EU/1/11/711/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

matever 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**
Blister Alumínio/PVC/PE/PVDC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Matever 250 mg comprimidos revestidos por película
levetiracetam

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmathen S.A.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**Embalagens de 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120
embalagem múltipla contendo 200 (2 x 100) [INCLUINDO BLUE BOX]**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Matever 500 mg comprimidos revestidos por película
levetiracetam

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

Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de levetiracetam

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
20 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
120 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 200 (2 embalagens de 100) 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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki, Grécia
Tel.: +30 210 66 04 300
Email: info@pharmathen.com

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

EU/1/11/711/007
EU/1/11/711/008
EU/1/11/711/009
EU/1/11/711/010
EU/1/11/711/011
EU/1/11/711/012
EU/1/11/711/013
EU/1/11/711/014

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

matever 500 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem secundária intermédia, contendo 100 comprimidos, para a embalagem múltipla de 200 (2 x 100) comprimidos [SEM BLUE BOX]

1. NOME DO MEDICAMENTO

Matever 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**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA 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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki, Grécia
Tel.: +30 210 66 04 300
Email: info@pharmathen.com

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

EU/1/11/711/014

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

matever 500 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

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

Blister Alumínio/ PVC/PE/PVDC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Matever 500 mg comprimidos revestidos por película
levetiracetam

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmathen S.A.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
Embalagens de 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120
embalagem múltipla contendo 200 (2 x 100) [INCLUINDO BLUE BOX]

1. NOME DO MEDICAMENTO

Matever 750 mg comprimidos revestidos por película **MG**
levetiracetam

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

Cada comprimido revestido por película contém 750 mg de levetiracetam

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém laca de alumínio de amarelo-sol (E110). Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

20 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
80 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
120 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 200 (2 embalagens de 100) 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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki, Grécia
Tel.: +30 210 66 04 300
Email: info@pharmathen.com

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

EU/1/11/711/015
EU/1/11/711/016
EU/1/11/711/017
EU/1/11/711/018
EU/1/11/711/019
EU/1/11/711/020
EU/1/11/711/021
EU/1/11/711/022

13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

matever 750 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN

NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
Embalagem secundária intermédia, contendo 100 comprimidos, para embalagem múltipla de 200 (2 x 100) comprimidos [SEM BLUE BOX]

1. NOME DO MEDICAMENTO

Matever 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

Contém laca de alumínio de amarelo-sol(E110). Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki, Grécia
Tel.: +30 210 66 04 300
Email: info@pharmathen.com

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

EU/1/11/711/022

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

matever 750 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

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

Blister Alumínio/ PVC/PE/PVDC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Matever 750 mg comprimidos revestidos por película
levetiracetam

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmathen S.A.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
Embalagens de 10, 20, 30, 50, 60, 100
embalagem múltipla contendo 200 (2 x 100) [INCLUINDO BLUE BOX]

1. NOME DO MEDICAMENTO

Matever 1000 mg comprimidos revestidos por película
levetiracetam

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

Cada comprimido revestido por película contém 1000 mg de levetiracetam.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
20 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
60 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla:200 (2 embalagens de 100) 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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki, Grécia
Tel.: +30 210 66 04 300
Email: info@pharmathen.com

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

EU/1/11/711/023
EU/1/11/711/024
EU/1/11/711/025
EU/1/11/711/026
EU/1/11/711/027
EU/1/11/711/028
EU/1/11/711/029

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

matever 1000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Embalagem secundária intermédia, contendo 100 comprimidos, para embalagem múltipla de 200(2 x 100)comprimidos[SEM BLUE BOX]****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Matever 1000 mg comprimidos revestidos por película
levetiracetam

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

Cada comprimido revestido por película contém 1.000 mg de levetiracetam

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki, Grécia
Tel.: +30 210 66 04 300
Email: info@pharmathen.com

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

EU/1/11/711/029

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

matever 1000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**
Blister Alumínio/ PVC/PE/PVDC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Matever 1000 mg comprimidos revestidos por película
levetiracetam

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmathen S.A.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de 10 frascos para injetáveis

1. NOME DO MEDICAMENTO

Matever 100 mg/ml concentrado para solução para perfusão
levetiracetam

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ácido acético glacial, água para preparações injetáveis, acetato de sódio tri-hidratado, cloreto de sódio – consultar o folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

500 mg/5 ml

10 frascos para injetáveis de concentrado para solução para perfusão

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças

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

EXP

Utilizar imediatamente após diluição

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não são necessárias precauções especiais de conservação antes da reconstituição. Após diluição, a solução para perfusão é estável durante 24 horas a 2 ° C - 8 ° C (no frigorífico).

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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str.
Pallini 15351, Attiki, Grécia
Tel.: +30 210 66 04 300
Email: info@pharmathen.com

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

EU/1/11/711/030

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

matever 100 mg/ml concentrado para solução para perfusão

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**
Frasco para injetáveis de 5ml

1. NOME DO MEDICAMENTO

Matever 100 mg/ml concentrado para solução para perfusão
levetiracetam
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Utilizar imediatamente após diluição.

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 mg/5 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Matever 250 mg comprimidos revestidos por película
Matever 500 mg comprimidos revestidos por película
Matever 750 mg comprimidos revestidos por película
Matever 1000 mg comprimidos revestidos por película
levetiracetam

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

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

O que contém este folheto

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

1. O que é Matever e para que é utilizado

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

Matever 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 anti-epiléptico (terapêutica 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 tónico-clónicas (crises maiores, incluindo perda de consciência) generalizadas primárias 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 Matever

Não tome Matever

- 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 Matever

- Se tiver doenças renais, siga as instruções do seu médico. Ele/a poderão 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 anti-epilépticos como o Matever teve pensamentos de autoagressão ou suicídio. Se tiver algum sintoma de depressão ou ideação suicida, contacte de imediato o seu médico.
- Se tiver antecedentes, ou familiares com antecedentes, de ritmo cardíaco irregular (visível através de um eletrocardiograma) ou se tiver uma doença e/ou estiver a fazer um tratamento que o(a) torne propenso(a) a apresentar batimentos cardíacos irregulares ou desequilíbrios eletrolíticos.

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

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

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

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Matever

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

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

Gravidez e amamentação

Se estiver grávida ou a amamentar, 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.

O aleitamento não é recomendado durante o tratamento

Condução de veículos e utilização de máquinas

Matever 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 atividades não está afectada.

Matever 250mg, 750 mg contém Amarelo sunset FCF (E110)

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

As outras dosagens de Matever não contêm este ingrediente

Matever 1000 mg contém lactose

Se foi informado pelo seu médico de que sofre de intolerância a alguns açúcares (por exemplo, lactose), contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

As outras dosagens de Matever não contêm este ingrediente

3. Como tomar Matever

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.

Matever 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 1 000 mg e 3 000 mg por dia.
Quando iniciar o tratamento com Matever, 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 1 000 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 1 000 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 Matever mais adequada de acordo com o seu peso e dose.
- **Dose para bebés (de 1 mês até 23 meses) e crianças (2 aos 11 anos) com peso inferior a 50 kg:**
O seu médico irá prescrever a forma farmacêutica de Matever mais apropriada de acordo com a sua idade, peso e dose.

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

Modo de administração

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

Duração do tratamento:

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

Os efeitos indesejáveis possíveis de uma sobredosagem com Matever 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 Matever

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 Matever

No caso de interrupção do tratamento, Matever deverá ser descontinuado gradualmente para evitar o aumento das crises.

Se o seu médico decidir parar o seu tratamento com Matever, ele ela irá instruí-lo sobre a descontinuação gradual de Matever.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

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

- fraqueza, desmaio ou tonturas ou tem dificuldade em respirar, uma vez que podem ser sinais de uma reação alérgica grave (anafilática)
- inchaço do rosto, lábios, língua e garganta (edema de Quincke)
- sintomas gripais e uma erupção cutânea no rosto seguido de uma erupção cutânea extensa com temperatura aumentada, níveis 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 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 comunicadas 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 (tremuras involuntárias);

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

Pouco frequentes: pode afetar até 1 em cada 100 pessoas

- número reduzido de 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: pode afetar até 1 em cada 1 000 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 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 (hiperatividade);
- alteração na frequência cardíaca (eletrocardiograma);
- pancreatite;
- insuficiência do fígado, hepatite;
- redução súbita da função renal;
- erupção cutânea, que pode formar bolhas e assemelha-se a alvos pequenos (manchas com centro negro rodeado por uma área mais pálida limitada por um círculo negro) (*eritema multiforme*), uma erupção extensa com bolhas e descamação da pele, principalmente em redor da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (*síndrome de Stevens-Johnson*) e uma forma mais grave que provoca descamação da pele em mais de 30% da superfície do corpo (*necrólise epidérmica tóxica*);
- rabdomiólise (degradação do tecido muscular) associado ao aumento da creatina fosfoquinase sanguínea. A prevalência é significativamente superior em doentes Japoneses 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 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 secundários 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 Matever

Manter este medicamento fora da vista do alcance das crianças.

Não utilize Matever 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 Matever

A substância ativa é o levetiracetam.

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

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

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

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

Os outros componentes de Matever são :

Núcleo do comprimido: hidrogenofosfato de cálcio di-hidratado, celulose microcristalina, crospovidona (tipo A), hidroxipropilcelulose (L)

250 mg:

Revestimento por película: hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), talco, propilenoglicol (E1520), corantes*

500 mg:

Revestimento por película: hidroxipropilcelulose (E463), hipromelose (E464), propilenoglicol (E1520), , ácido sórbico (E200), sorbitano, oleato (E494), dióxido de titânio (E171), vanilina, corantes*.

750 mg:

Revestimento por película: hipromelose (E464), macrogol /PEG 4000, dióxido de titânio (E171), corantes*.

1000 mg:

Revestimento por película: hipromelose (E464), lactose mono-hidratada, macrogol/PEG 4000, dióxido de titânio (E171).

* Os corantes são:

Comprimidos de 250 mg: laca de alumínio de indigotina (E132), laca de alumínio de amarelo-sol (E110), laca de alumínio de amarelo de quinoleína (E104).

Comprimidos de 500 mg: laca de alumínio de amarelo de quinoleína (E104)

Comprimidos de 750 mg: laca de alumínio de indigotina (E132), laca de alumínio de amarelo-sol (E110), óxido de ferro vermelho (E172)

Comprimidos de 1000 mg: (sem corante adicional).

Qual o aspeto de Matever e conteúdo da embalagem

Matever 250 mg: Os comprimidos revestidos por película são azuis, oblongos, biconvexos.

Matever 500mg: Os comprimidos revestidos por película são amarelo, oblongo, biconvexos.

Matever 750mg: Os comprimidos revestidos por película são de cor rosa, oblongo, biconvexos.

Matever 1000mg: Os comprimidos revestidos por película são branco, oblongo, biconvexos.

Blister branco opaco de PVC/PE/PVDC com folha de alumínio em caixas de cartão.

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

- 250 mg: 20, 30, 50, 60, 100 e embalagem múltipla de (2 embalagens de 100) comprimidos revestidos por película.
- 500 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100, 120 e embalagem múltipla de (2 embalagens de 100) comprimidos revestidos por película.
- 750 mg: 20, 30, 50, 60, 80, 100, 120 e embalagem múltipla de (2 embalagens de 100) comprimidos revestidos por película.
- 1000 mg: 10, 20, 30, 50, 60, 100 e embalagem múltipla de (2 embalagens de 100) comprimidos revestidos por película.

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

Pharmathen S.A, 6 Dervenakion Str., 15351 Pallini, Attiki, Grécia.

Fabricante

Pharmathen S.A.

6 Dervenakion Str.

15351 Pallini, Attiki

Grécia

ou

Pharmathen International S.A.

Industrial Park Sapes,

Rodopi Prefecture, Block No 5,

Rodopi 69300,

Grécia

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

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.

Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

SIA ELVIM

Tel: +371 67808450

България

Pharmathen S.A.

Тел.: +30 210 66 04 300

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.

Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.
Tel: +420 220 400 391

Danmark

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 66 64 805-806

España

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Hrvatska

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ireland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland

Alvogen ehf.
Tel: +354 522 2900

Italia

Ecupharma S.r.l
Tel : +39-02-38238790

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Latvija

SIA ELVIM
Tel: +371 67808450

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Magyarország

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Malta

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 30

Norge

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Österreich

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Portugal

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

România

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenija

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenská republika

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.
Tel: +420 220 400 391

Suomi/Finland

Ailon Pharma Oy
Puh/Tel: +358 407024992

Sverige

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

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

Folheto informativo: Informação para o doente

Matever 100 mg/ml concentrado para solução para perfusão levetiracetam

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Matever e para que é utilizado

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

Matever 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). Foi-lhe dado Levetiracetam pelo seu médico de forma a reduzir o número de convulsões.
- 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).

Matever concentrado é uma alternativa para doentes quando a administração do medicamento antiepilético Matever, por via oral, não é temporariamente possível.

2. O que precisa de saber antes de tomar Matever

Não tome Matever

- 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 Matever

- Se tiver doenças renais, siga as instruções do seu médico. Ele/a poderão 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 o Matever teve pensamentos de autoagressão ou suicídio. Se tiver algum sintoma de depressão ou ideação suicida, contacte de imediato o seu médico.
- Se tiver antecedentes, ou familiares com antecedentes, de ritmo cardíaco irregular (visível através de um eletrocardiograma) ou se tiver uma doença e/ou estiver a fazer um tratamento que o(a) torne propenso(a) a apresentar batimentos cardíacos irregulares ou desequilíbrios eletrolíticos.

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

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

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

Crianças e adolescentes

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

Outros medicamentos e Matever

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

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

Gravidez e amamentação

Se 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.

O aleitamento não é recomendado durante o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Matever 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 atividades não está afetada.

Matever contém sódio

Este medicamento contém 57.21 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada única dose máxima. Isto é equivalente a 2.86 % da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como tomar Matever

Um médico ou uma enfermeira administrar-lhe-ão Matever sob a forma de perfusão intravenosa. Matever 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 Matever, 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

Matever destina-se a administração intravenosa. A dose recomendada tem de 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 Matever 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 Matever

No caso de interrupção do tratamento, tal como para outros medicamentos antiepiléticos, o Matever deverá ser descontinuado gradualmente para evitar o aumento das crises. No caso do seu médico decidir parar o seu tratamento com Matever, ele/a dar-lhe-ão instruções sobre a descontinuação gradual de Matever.

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

Pouco frequentes: pode afetar até 1 em cada 100 pessoas

- número reduzido de 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: pode afetar até 1 em cada 1 000 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 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, hiperreflexia (hiperatividade);
- alteração na frequência cardíaca (eletrocardiograma);
- pancreatite;
- insuficiência do fígado, hepatite;
- redução súbita da função renal;
- erupção cutânea, que pode formar bolhas e assemelha-se a alvos pequenos (manchas com centro negro rodeado por uma área mais pálida limitada por um círculo negro) (*eritema multiforme*), uma erupção extensa com bolhas e descamação da pele, principalmente em redor da boca, nariz, olhos e órgãos genitais (*síndrome de Stevens-Johnson*) e uma forma mais grave que provoca descamação da pele em mais de 30% da superfície do corpo (*necrólise epidérmica tóxica*);
- rabdomiólise (degradação do tecido muscular) associado ao aumento da creatina fosfoquinase sanguínea. A prevalência é significativamente superior em doentes Japoneses 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 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 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 Matever

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no frasco para injetáveis, a seguir a “EXP:”.

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

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Matever

A substância ativa é o levetiracetam. Cada ml de solução para perfusão contém 100 mg de levetiracetam.

Os outros componentes são :acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético glacial, cloreto de sódio, água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Matever e conteúdo da embalagem

Matever concentrado para solução para perfusão (Matever concentrado) é um líquido estéril, límpido e incolor.

O frasco para injetáveis de Matever, 5 ml, apresenta-se em embalagens de cartão com 10 frascos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Pharmathen S.A.,
6 Dervenakion Str.
15351 Pallini, Attiki
Grécia.

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

België/Belgique/Belgien

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Lietuva

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

България

Pharmathen S.A.
Тел.: +30 210 66 04 300

Luxembourg/Luxemburg

Pharmathen S.A.
Tél/Tel: +30 210 66 04 300

Česká republika

ARDEZ Pharma, spol. s r.o.
Tel: +420 220 400 391

Magyarország

Onkogen Kft.
Tel.: +36 70 310 1163

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf: +45 49 12 66 00

Malta

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Deutschland

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

Nederland

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Eesti (Estonia)

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Norge

Pharmathen S.A.
Tlf: +30 210 66 04 300

Ελλάδα

INNOVIS PHARMA AEBE
Τηλ: +30 210 66 64 805-806

Österreich

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

España

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Polska

Pharmathen S.A.
Tel.: +30 210 66 04 300

France

Pharmathen S.A.
Tél: +30 210 66 04 300

Portugal

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Hrvatska

România

Makpharm d.o.o.
Tel: +385 1 4840 342

Ireland
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Ísland
Pharmathen S.A.
Sími: +30 210 66 04 300

Italia
Ecupharma S.r.l
Tel : +39-02-38238790

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd
Τηλ: +357 25371056

Latvija
Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Pharmathen S.A.
Tel: +30 210 66 04 300

Slovenija
Lenis farmacevtika d.o.o
Tel.: +386 1 235 07 00

Slovenská republika
ARDEZ Pharma, spol. s r.o.
Tel: +420 220 400 391

Suomi/Finland
Orion Corporation
Puh/Tel: +358 10 4261

Sverige
Orion Pharma AB
Tel: +46 8 623 6440

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde :

As instruções para a correta utilização de Matever são fornecidas na secção 3.

Um frasco para injetáveis de Matever concentrado contém 500 mg de levetiracetam (5 ml de concentrado a 100 mg/ml). Consulte a Tabela 1 para a preparação e administração recomendadas de Matever concentrado, para obter uma dose diária total de 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg ou 3 000 mg, em duas doses divididas.

Tabela 1. Preparação e administração de Matever concentrado.

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	1 000 mg/dia
1 000 mg	10 ml (dois frascos de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Duas vezes por dia	2 000 mg/dia
1 500 mg	15 ml (três frascos de 5 ml)	100 ml	15 minutos	Duas vezes por dia	3 000 mg/dia

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

De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente após a diluição. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenagem, anteriores à utilização, são da responsabilidade do utilizador e não devem, normalmente, ser normalmente superiores a 24 horas, a uma temperatura entre 2 a 8 ° C, exceto se a diluição ocorreu em condições assépticas controladas e validadas.

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

Diluentes:

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