

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levetiracetam Farmoz 250 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 250 mg de levetiracetam.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.
Os comprimidos são azuis, oblongos e revestidos por película.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Levetiracetam Farmoz 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.

Levetiracetam Farmoz 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

Monoterapia para adultos e adolescentes a partir dos 16 anos

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

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

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

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

Descontinuação

Se o levetiracetam tiver que ser descontinuado, recomenda-se que a sua descontinuação seja efetuada de forma gradual (ex. em adultos e adolescentes com peso superior a 50 kg: reduções de 500 mg duas vezes por dia, cada duas a quatro semanas; em lactentes com mais de 6 meses de idade, crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg: a diminuição da dose não deve exceder 10 mg/ kg duas vezes por dia, a cada duas semanas; nos lactentes (com menos de 6 meses de idade): a diminuição da dose não deve exceder 7 mg/kg duas vezes por dia, a cada duas semanas).

Populações especiais

Idosos (a partir dos 65 anos)

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

Compromisso renal:

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

Para doentes adultos, deve ser considerada a tabela seguinte e ajustar a dose tal como indicado. Para utilizar esta tabela doseadora, é necessário uma estimativa da depuração de creatinina (CLcr) do doente, em ml/min. A CLcr em ml/min, para adultos e adolescentes com peso igual ou superior a 50 kg, pode ser calculada a partir da determinação da creatinina sérica (mg/dl) usando a fórmula seguinte:

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

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

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

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

Grupo frequência	Depuração de Creatinina (ml/min/1,73 m ²)	Dosagem e frequência
Normal por dia	> 80	500 a 1.500 mg duas vezes
Ligeiro por dia	50-79	500 a 1.000 mg duas vezes
Moderado por dia	30-49	250 a 750 mg duas vezes
Grave por dia	< 30	Lactentes a partir de 1 mês e até menos de 6 meses de idade: 250 a 500 mg duas vezes
Doentes em fase terminal de	-	500 a 1.000 mg uma vez
Normal por dia (2) doença renal sujeitos a diálise (1)	> 80	7 a 21 mg/kg (0,07 a 0,21 ml/kg) duas vezes
(1) É recomendada uma dose de carga de 750 mg no primeiro dia com levetiracetam. (2) Após a diálise, é recomendada uma dose suplementar de 250 a 500 mg.		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
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.		10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) duas vezes por dia
Moderado	30-49	5,5 a 10,5 mg/kg (0,055 a 0,105 ml/kg) duas vezes por dia
Para adolescentes mais novos, crianças e lactentes a CLcr em ml/min/1,73 m ² pode ser estimada a partir da determinação da creatinina sérica (mg/dl) utilizando a seguinte fórmula (fórmula Schwartz):		5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 ml/kg) duas vezes por dia
Graves	< 30	3,5 a 7 mg/kg (0,035 a 0,07 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)
para recém-nascidos de termo e lactentes até 1 ano de idade; ks = 0,45 para crianças com menos de 13 anos de idade e adolescentes do sexo feminino, ks = 0,7 para adolescentes do sexo masculino.		10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 ml/kg) uma vez por dia (3) (5)

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

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

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

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

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

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

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

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

Monoterapia

A segurança e eficácia de levetiracetam quando utilizado em monoterapia em crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

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

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

Para crianças com idade igual ou superior a 6 anos, deve ser utilizado Levetiracetam Farmoz 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.

Deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa. 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 posologia em crianças com peso igual ou superior a 50 kg é igual à dos adultos.

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

A 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. A dose diária é administrada em duas meias doses iguais.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Compromisso renal

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

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.

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.

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

Gravidez

Os dados pós-comercialização provenientes de vários casos de gravidez registados prospetivamente documentam os resultados em mais de 1.000 mulheres expostas a monoterapêutica com levetiracetam durante o primeiro trimestre de gravidez. Em geral, estes dados não sugerem um aumento significativo do risco de malformações congénitas graves, embora o risco teratogénico não possa ser totalmente excluído. A terapêutica com múltiplos medicamentos antiepiléticos encontra-se associada a um risco superior de malformações congénitas face à monoterapêutica, pelo que deve ser considerada a monoterapêutica. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Levetiracetam Farmoz não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar e que não estejam a fazer contraceção, a menos que seja clinicamente necessário.

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. A interrupção de tratamentos antiepiléticos pode provocar exacerbação da doença, o que pode ser prejudicial para a mãe e para o feto.

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A influência do levetiracetam sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas é ligeira ou moderada. Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente relatadas foram nasofaringite, sonolência, cefaleia, fadiga e tonturas. O perfil de reações adversas abaixo apresentado baseia-se na análise dos dados globais de ensaios clínicos controlados por placebo realizados para todas as indicações estudadas, com um total de 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) 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
Infeções e infestações	Nasofaringite			Infeção
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopénia, leucopénia	Pancitopénia, neutropénia, agranulocitose
Doenças do sistema imunitário				Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), Hipersensibilidade (incluindo angioedema e anafilaxia)
Doenças do metabolismo e da nutrição		Anorexia	Perda de peso, aumento de peso	Hiponatremia

Perturbações do foro psiquiátrico		Depressão, hostilidade/agressividade, ansiedade, insónia, nervosismo/irritabilidade	Tentativa de suicídio, ideação suicida, perturbação psicótica, alterações comportamentais, alucinação, ira, confusão, ataque de pânico, labilidade emocional/variações do humor, agitação	Suicídio concretizado, perturbações de personalidade, alterações de pensamento
Doenças do sistema nervoso	Sonolência, cefaleia	Convulsão, perturbação do equilíbrio, tonturas, letargia, tremor	Amnésia, diminuição da memória, alterações de coordenação/ataxia, paraestesia, perturbação da atenção	Coreoatetose, discinésia, hiperkinésia
Afeções oculares			Diplopia, visão desfocada	
Afeções do ouvido e do labirinto		Vertigens		

CSO MedDRA	Frequência			
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras
Doenças respiratórias torácicas e do mediastino		Tosse		
Doenças gastrointestinais		Dor abdominal, dispepsia, vômitos, náuseas		Pancreatite
Afeções hepatobiliares			Alterações das provas da função hepática	Insuficiência hepática, hepatite

Doenças renais e urinárias				Lesão renal grave
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupções cutâneas	Alopécia, eczema, prurido,	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson, eritema multiforme
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Fraqueza muscular, mialgia	Rabdomiólise e creatina fosfoquinase sanguínea aumentada*
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Astenia/fadiga		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Ferimentos acidentais	

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

Foram observados raramente casos de encefalopatia após a administração de levetiracetam. Estes efeitos indesejáveis ocorreram geralmente no início do tratamento (alguns dias a alguns meses) e foram reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Descrição das reações adversas selecionadas

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

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

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

População pediátrica

Foram tratados com levetiracetam um total de 190 doentes, com idade superior a 1 mês e inferior a 4 anos, em ensaios controlados 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 diretamente ao INFARMED, I.P.:

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://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

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

Tratamento da sobredosagem

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

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

Mecanismo de ação

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

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

Efeitos Farmacodinâmicos

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

Eficácia e segurança clínicas

Terapêutica adjuvante no tratamento das crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes, crianças e lactentes com idade superior a 1 mês de idade com epilepsia.

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

População pediátrica

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

44,6 % de doentes tratados com levetiracetam e 19,6 % de doentes tratados com placebo apresentaram uma redução de 50 % ou mais da linha de base de frequências de aparecimento semanal das crises parciais. Com a continuação do tratamento de longo prazo 11,4 % dos doentes não apresentaram quaisquer crises pelo menos nos primeiros 6 meses e 7,2 % não apresentaram quaisquer crises pelo menos durante 1 ano.

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

A medida primária de efetividade foi a taxa de resposta do doente (percentagem de doentes com redução ≥ 50 %, relativa aos valores basais, na frequência média de crises parciais diárias) avaliada por um leitor central cego utilizando um vídeo-EEG com duração de 48 horas. A análise da eficácia consistiu em 109 doentes que

tinham, pelo menos, 24 horas de vídeo-EEG tanto no início do estudo (valores basais) como no período de avaliação. 43,6 % dos doentes tratados com levetiracetam e 19,6 % dos doentes no grupo placebo foram considerados como tendo respondido ao tratamento. Os resultados foram consistentes ao longo dos grupos etários. Com a continuação do tratamento de longa duração, 8,6 % e 7,8 % dos doentes não registaram episódios epiléticos durante períodos de, pelo menos, 6 meses e 1 ano, respetivamente.

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

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

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

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

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

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

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

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

58,3 % dos doentes tratados com levetiracetam e 23,3 % dos doentes tratados com placebo, apresentaram pelo menos uma redução de 50 % no aparecimento de crises mioclónicas semanais. Com a continuação do tratamento de longo termo, 28,6 % dos doentes estiveram livres do aparecimento de crises mioclónicas durante pelo menos 6 meses e 21,0 % não apresentaram qualquer crise mioclónica durante pelo menos 1 ano.

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

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

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

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

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

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

Adultos e adolescentes

Absorção

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

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

Os picos das concentrações (C_{max}) são habitualmente de 31 e 43 µg/ml, após uma dose única de 1.000 mg e de uma dose repetida de 1.000 mg duas vezes por dia, respetivamente.

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

Distribuição

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

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

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

Biotransformação

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

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

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

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

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

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

Eliminação

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

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

A excreção urinária cumulativa do levetiracetam e do seu metabolito primário foi responsável por 66 % e 24 % da dose, 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 Levetiracetam Farmoz, com base na depuração de creatinina em doentes com compromisso renal moderado e grave (ver secção 4.2).

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

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

Crianças (4 aos 12 anos)

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

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

Lactentes e crianças (1 mês aos 4 anos)

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

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

Em ambas as análises farmacocinéticas populacionais foi verificado um aumento de cerca de 20 % na depuração aparente do levetiracetam quando este foi coadministrado com fármacos 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 1800 mg/kg/dia (6 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m² ou exposição) nos pais e na geração F1.

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

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

Foi efetuado um estudo de desenvolvimento peri e pós-natal em ratos com doses de levetiracetam de 70, 350 e 1800 mg/kg/dia. O NOAEL foi ≥ 1800 mg/kg/dia para as fêmeas F0, e para a sobrevivência, crescimento e desenvolvimento dos descendentes F1 até ao desmame (6 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m²).

Estudos animais realizados em ratos e cães recém-nascidos e jovens demonstraram que não ocorreram efeitos adversos sobre nenhum dos parâmetros padronizados

para avaliação do desenvolvimento e maturação, com doses até 1800 mg/kg/dia (6 - 17 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m²).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Amido de milho

Povidona K 30

Talco

Sílica coloidal anidra (Aerosil 200)

Estearato de magnésio

Revestimento (Opadry 85F20694 Azul):

Álcool polivinílico

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 4000

Talco

Laca de alumínio de indigotina

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

Levetiracetam Farmoz 250 mg comprimidos revestidos por película são acondicionados em blisters e colocados em caixas de cartão contendo 10, 20, 28, 30, 50, 60, 80, 100, 120 e 200 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FARMOZ – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.

Rua da Tapada Grande, n.º 2

APROVADO EM 20-04-2018 INFARMED

Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

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

N.º registo: 5383609 - 20 unidades, 250 mg, blisters de PVC/PVdC/PE/PVC
N.º registo: 5383617 - 60 unidades, 250 mg, blisters de PVC/PVdC/PE/PVC

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

Data da primeira autorização: 28 de abril de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO