

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Levetiracetam Jaba 500 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de levetiracetam.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Levetiracetam Jaba está indicado como monoterapia no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em doentes a partir dos 16 anos com epilepsia diagnosticada de novo.

Levetiracetam Jaba está indicado como terapia adjuvante:

- no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos e 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 generalizadas tónico-clónicas 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 1500 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.

Populações especiais
Idosos (a partir dos 65 anos)

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

Doentes com compromisso renal:

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

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

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

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

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

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

Grupo	Depuração de Creatinina (ml/min/1,73m ²)	Dosagem e frequência
Normal	> 80	500 a 1500 mg duas vezes por dia
Ligeiro	50-79	500 a 1000 mg duas vezes por dia
Moderado	30-49	250 a 750 mg duas vezes por dia
Grave	< 30	250 a 500 mg duas vezes por dia
Doentes em fase terminal de doença renal sujeitos a diálise (1)	-	500 a 1000 mg uma vez por dia (2)

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

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

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

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

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

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

Ajustamento da dose para lactentes, crianças e adolescentes com peso inferior a 50 Kg com compromisso da função renal

Grupo	Depuração de Creatinina	Dosagem e frequência	
	(ml/min/1,73m ²)	Lactentes com idade superior a 1 mês e menor que 6 meses	Crianças com idade superior a 6 meses 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 0,105ml/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 0,07ml/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 0,14ml/Kg) uma vez por dia (1) (3)	10 a 20 mg/Kg (0,10 a 0,20ml/Kg) uma vez por dia (2)(4)

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

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

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

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

Doentes com 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 deverá prescrever a forma farmacêutica, a apresentação e a dosagem mais adequadas, de acordo com o peso e a dose.

Monoterapia

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

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

A 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. Deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa.

A posologia em crianças com peso igual ou superior a 50 Kg é igual à dos adultos.

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

Peso	Dose inicial: 10 mg/Kg duas vezes por dia	Dose máxima: 30 mg/Kg duas vezes por dia
6 Kg (1)	60 mg (0,6 ml) duas vezes por dia	180 mg (1,8 ml) duas vezes por dia
10 Kg (1)	100 mg (1 ml) duas vezes por dia	300 mg (3 ml) duas vezes por dia
15 Kg (1)	150 mg (1,5 ml) duas vezes por dia	450 mg (4,5 ml) duas vezes por dia
20 Kg (1)	200 mg (2 ml) duas vezes por dia	600 mg (6 ml) duas vezes por dia
25 Kg	250 mg duas vezes por dia	750 mg duas vezes por dia
A partir de 50 Kg (2)	500 mg duas vezes por dia	1500 mg duas vezes por dia

(1) Crianças com peso igual ou inferior a 20 Kg devem, preferencialmente, iniciar o tratamento com Levetiracetam Jaba, 100 mg/ml solução oral.

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

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

A formulação em comprimidos não está adaptada para ser utilizada em lactentes com idade inferior a 6 meses. 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.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Descontinuação

De acordo com a prática clínica atual, se o Levetiracetam Jaba 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; nas crianças com mais de 6 meses de idade e adolescentes com menos de 50 Kg de peso; a diminuição da dose não deve exceder 10 mg/Kg duas vezes por dia, 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, cada duas semanas)

Insuficiência renal

A administração de Levetiracetam Jaba em doentes com compromisso renal poderá necessitar de um ajustamento da dose. Em doentes com compromisso grave da função hepática, recomenda-se a avaliação da função renal antes de selecionar a dose (ver secção 4.2).

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 com menos de 6 meses 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.

A segurança e eficácia do levetiracetam em lactentes com epilepsia com menos de 1 ano de idade não foi extensamente avaliada. Nos ensaios clínicos foram expostas apenas 35 crianças com crises parciais com menos de 1 ano, das quais apenas 13 tinham idade < 6 meses.

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 do 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. Espera-se que outros medicamentos excretados por secreção tubular ativa possam também reduzir a depuração renal do metabolito. O efeito do levetiracetam sobre o probenecida não foi estudado e o efeito do levetiracetam sobre outros medicamentos secretados ativamente, ex. AINEs, sulfonamidas e metotrexato é desconhecido.

Contracetivos orais e outras interações farmacocinéticas

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

Antiácidos

Não estão disponíveis dados relativos à influência dos antiácidos sobre a absorção do 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

Não existem dados adequados sobre a utilização de levetiracetam em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Levetiracetam Jaba não é recomendado na gravidez e em mulheres com potencial para engravidar e que não estejam a fazer contraceção, a menos que seja claramente necessário.

Tal como acontece com outros medicamentos antiepiléticos, 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

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 tarefas não é afetada.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Dados totais de segurança obtidos a partir de estudos clínicos conduzidos com as formulações orais de levetiracetam em doentes adultos com crises parciais mostraram que 46,4 % dos doentes no grupo levetiracetam e 42,2 % dos doentes no grupo placebo registaram reações adversas. Foram notificadas reações adversas graves em 2,4% dos doentes no grupo levetiracetam e em 2,0% dos doentes no

grupo placebo. As reações adversas mais frequentemente notificadas foram sonolência, astenia e tonturas. Na análise global de segurança, não houve uma relação dose-resposta clara, mas a incidência e gravidade das reações adversas relacionadas com o sistema nervoso central diminuíram ao longo do tempo.

Em monoterapia, 49,8% dos indivíduos referiram pelo menos uma reação adversa relacionada com o fármaco. As reações adversas mais frequentemente notificadas foram afadiga e sonolência.

Um estudo conduzido em adultos e adolescentes com crises mioclônicas (12 aos 65 anos) demonstrou que 33,3% dos doentes no grupo levetiracetam e 30,0% dos doentes no grupo placebo referiram reações adversas que foram consideradas como estando associadas ao tratamento. As reações adversas mais frequentemente notificadas foram cefaleias e sonolência. A incidência das reações adversas em doentes com crises mioclônicas foi inferior à verificada nos doentes adultos com crises parciais (33,3% versus 46,4%).

Um estudo conduzido em adultos e crianças (4 a 65 anos) com epilepsia idiopática generalizada com crises primárias generalizadas tônico-clônicas demonstrou que 39,2 % dos doentes no grupo levetiracetam e 29,8 % dos doentes do grupo placebo, experimentaram reações adversas que julgaram estar relacionadas com o tratamento. A reação adversa mais referenciada foi a fadiga.

Um aumento da frequência das crises de mais de 25% foi notificado em 14% dos doentes adultos e pediátricos (4 a 16 anos de idade) com crises parciais tratados com levetiracetam, enquanto foi notificado em 26% e 21% dos doentes adultos e pediátricos tratados com placebo, respetivamente. Quando o levetiracetam foi utilizado para tratar crises generalizadas tônico-clônicas primárias em adultos e adolescentes com epilepsia idiopática generalizada, não houve efeito na frequência das ausências.

Listagem das reações adversas

As reações adversas notificadas nos estudos clínicos (adultos, adolescentes, crianças e lactentes > 1 mês de idade) ou provenientes da experiência pós-comercialização estão listados na tabela seguinte, por Classe Sistema Orgão e por frequência. Para os ensaios clínicos, a frequência é definida como se segue: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os dados provenientes da experiência pós-comercialização são insuficientes para suportar uma estimativa da sua incidência na população a tratar.

- Infecções e infestações

Frequentes: infeção, nasofaringite

- Doenças do sangue e do sistema linfático:

Frequentes: trombocitopénia

Desconhecido: leucopenia, neutropenia, pancitopenia (com supressão medular identificada em alguns casos).

- Doenças do metabolismo e da nutrição:

Frequentes: anorexia, aumento de peso

Desconhecido: perda de peso

- Perturbações do foro psiquiátrico:

Frequentes: agitação, depressão, instabilidade emocional/variações do humor, hostilidade/agressividade, insónia, nervosismo/irritabilidade, alterações da personalidade, perturbações do pensamento.

Desconhecido: alterações do comportamento, ira, ansiedade, confusão, alucinação, perturbação psicótica, suicídio, tentativa de suicídio e ideação suicida.

- Doenças do sistema nervoso:

Muito frequentes: sonolência

Frequentes: amnésia, ataxia, convulsão, tontura, cefaleia, hiperinércia, tremor, perturbação do equilíbrio, perturbação da atenção, diminuição da memória.

Desconhecido: parestesias

- Afeções oculares:

Frequentes: diplopia, visão desfocada

- Afeções do ouvido e do labirinto:

Frequentes: vertigem

- Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: aumento da tosse

- Doenças gastrointestinais:

Frequentes: dor abdominal, diarreia, dispepsia, náusea, vômitos

Desconhecido: pancreatite

- Afeções hepatobiliares:

Desconhecido: insuficiência hepática, hepatite, alterações das provas da função hepática

- Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas:

Frequentes: erupções cutâneas, eczema, prurido

Desconhecido: necrólise epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson, eritema multiforme e alopecia

- Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

Frequentes: mialgia

- Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Muito frequentes: astenia/fadiga

- Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações:

Frequentes: ferimento acidental

Descrição das reações adversas selecionadas

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

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

População pediátrica

Um estudo conduzido em doentes pediátricos (4 aos 16 anos) com crises parciais demonstrou que 55,4% dos doentes no grupo levetiracetam e 40,2% dos doentes no grupo placebo apresentaram reações adversas. Foram notificadas reações adversas graves em nenhum dos doentes no grupo levetiracetam e em 1,0% dos doentes no grupo placebo. As reações adversas mais frequentemente notificadas na população pediátrica foram sonolência, agressividade, nervosismo, labilidade emocional, agitação, anorexia, astenia e cefaleia. Os resultados de segurança em doentes pediátricos foram consistentes com o perfil de segurança de levetiracetam em adultos, exceto nas reações adversas psiquiátricas e comportamentais, que foram mais frequentes nas crianças que nos adultos (38,6% versus 18,6%). Contudo, o risco relativo foi semelhante nas crianças comparativamente com os adultos.

Um estudo conduzido em doentes pediátricos (de 1 mês a menos de 4 anos de idade) com crises parciais demonstrou que 21,7% dos doentes no grupo levetiracetam e 7,1% dos doentes no grupo placebo referiram reações adversas. Não foram notificadas reações adversas graves nem nos doentes no grupo levetiracetam nem nos do grupo placebo. Durante o estudo de seguimento de longa duração N01148, as reações adversas, emergentes no tratamento e relacionadas com o fármaco mais frequentes no grupo 1 mês - < 4 anos foram irritabilidade (7,9 %), convulsão (7,2 %), sonolência (6,6 %), hiperatividade psicomotora (3,3 %), distúrbios do sono (3,3 %), e agressividade (3,3%). Os resultados de segurança em doentes pediátricos foram consistentes com o perfil de segurança do levetiracetam em crianças mais velhas, com idades entre os 4 e os 16 anos.

Um estudo de segurança pediátrico, de dupla-ocultação, controlado por placebo e com desenho de não inferioridade avaliou os efeitos neuropsicológicos e cognitivos do levetiracetam em crianças dos 4 aos 16 anos de idade com crises parciais. Foi concluído que o levetiracetam não diferia (não era inferior) do placebo relativamente à alteração dos valores basais na escala de Leiter-R (baterias de Atenção e Memória e de Visualização e Raciocínio) na população PP (per protocol). Os resultados relacionados com as funções comportamentais e emocionais indicaram um agravamento nos doentes tratados com levetiracetam relativamente ao comportamento agressivo, avaliado de forma padronizada e sistemática utilizando um instrumento validado (CBCL – Achenbach Child Behaviour Checklist). Contudo, indivíduos que tinham tomado levetiracetam no estudo aberto de seguimento de longa duração não revelaram, em média, um agravamento nas suas funções comportamentais e emocionais; especificamente, as medidas de comportamento agressivo não foram piores que os valores basais.

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 (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, mas parece ser diferente dos mecanismos dos medicamentos antiepiléticos já existentes. Experiências *in vitro* e *in vivo* sugerem que o levetiracetam não altera as características básicas da célula nem a neurotransmissão normal.

Estudos *in vitro* mostram que o levetiracetam afeta os níveis de Ca^{2+} intraneuronais, pela inibição parcial das correntes Ca^{2+} do tipo N e pela redução da liberação de Ca^{2+} das reservas intraneuronais.

Adicionalmente, reverte parcialmente as reduções nas correntes de entrada do GABA e da glicina, induzidas pelo zinco e pelas β -carbolinas. Além disto, em estudos *in vitro* demonstrou-se que o levetiracetam se liga a um local específico no tecido cerebral dos roedores. Este local de ligação é a proteína 2A da vesícula sináptica, que se pensa estar envolvida na fusão das vesículas e na exocitose dos neurotransmissores. O levetiracetam e análogos relacionados mostram uma ordem de grandeza de afinidade para a ligação com a proteína 2A da vesícula sináptica, que se correlaciona com a potência da sua proteção anticonvulsivante, no modelo da epilepsia do rato audiogênico. 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 fármaco.

Efeitos Farmacodinâmicos

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

Eficácia e segurança clínicas

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

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

1000,2000 ou 3000 mg de levetiracetam 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 do valor basal de frequências de aparecimento semanal das crises parcial. 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 1 e 6 meses, e a dose de 25mg/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, respetivamente.

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

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

Seis meses livres de crises foi alcançado em 73,0% dos doentes tratados com levetiracetam e 72,8% em doentes tratados com carbamazepina CR; o ajuste da diferença absoluta entre os tratamentos foi de 0.2% (95% CI: -7.8 8.2). Mais de

metade dos doentes permaneceu livre de crises por cerca de 12 meses (56,6 e 58,5% dos doentes com levetiracetam e carbamazepina CR respetivamente).

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

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

A eficácia do levetiracetam foi 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 apresentavam epilepsia mioclónica juvenil.

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

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

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

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

Neste estudo, o levetiracetam foi administrado em doses de 3000mg/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-mioclónicas durante pelo menos 6 meses e 31,5% destes não apresentaram qualquer crise mioclónica durante pelo menos 1 ano.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

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

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

Adultos e adolescentes

Absorção

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

Os picos das concentrações plasmáticas (C_{max}) são atingidos 1,3 horas após a administração. O estado de equilíbrio é atingido 2 dias após um esquema de administração de duas vezes por dia. Os picos das concentrações (C_{max}) são habitualmente de 31 e 43 µg/ml, após uma dose única de 1000 mg e de uma dose repetida de 1000 mg duas vezes por dia, respetivamente.

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

Distribuição

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

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

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

Biotransformação

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

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

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

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

O levetiracetam e o seu metabolito primário têm mostrado, in vitro, não inibir as isoformas principais do citocromo hepático humano P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 1A2), a glucuronil transferase (UGT1A1 e UGT1A6,) e as atividades da epóxido- hidroxilase. Além disso, o levetiracetam não afeta a glucoronidação in vitro do ácido 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 não prevêm indução enzimática in vivo. Deste modo, a interação do Levetiracetam Jaba com outras substâncias, ou vice-versa, é pouco provável.

Eliminação

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

Compromisso renal

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

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

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

Compromisso hepático

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

População pediátrica

Crianças (4 aos 12 anos)

Após uma administração oral de dose única (20 mg/kg) a crianças epiléticas (6 a 12 anos), a semivida do

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

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

Crianças (1 mês aos 4 anos)

Após uma administração de dose única (20 mg/Kg) de uma solução oral a 100 mg/ml a crianças epiléticas (1 mês a 4 anos), o levetiracetam foi rapidamente absorvido e os picos das concentrações plasmáticas foram observados aproximadamente 1 hora após a administração. Os resultados farmacocinéticos indicam que a semivida 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 uma enzima indutora dos fármacos antiepiléticos (AE).

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

Não foram observadas reações adversas na fertilidade ou reprodução dos ratos machos os 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 ratas grávidas (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 em 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 85F32004 Amarelo):

Álcool polivinílico

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 4000

Talco

Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não se aplica.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Levetiracetam Jaba 500 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.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Jaba Recordati, S. A.
Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3
2740-298 Porto Salvo
Tel: +351 21 432 95 00
Fax: +351 21 915 19 30
E-mail: geral@jaba-recordati.pt

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5383161 – 60 comprimidos revestidos por película, 500 mg, blister de PVC/PVdC/PVC -Alu.

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

Dezembro de 2016.