MINISTÉRIO DA SAÚDE - MS
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE - SCTIE
COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS - CONITEC

Produto:	**Etira (levetiracetam) 500 mg e 1000 mg – comprimido revestido**
Assunto:	**Submissão de proposta de inclusão de nova apresentação para avaliação da CONITEC**

Documento principal impresso e em meio digital

A empresa esclarece que apresenta o documento principal impresso e em meio digital (pendrive - anexo a este processo), o documento principal em formato PDF e word e o modelo econômico e impacto orçamentário em excel.

Aché Laboratórios Farmacêuticos
Avenida Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20° andar
CEP 05426-100 - Pinheiros - São Paulo - SP - Brasil
Tel: (+5511) 2608-6076 | Fax: (+5511) 2608-7001
www.ache.com.br

achē
mais vida para você

ETIRA® (levetiracetam) para o tratamento da epilepsia focal e generalizada: Parecer técnico-científico, custo-minimização e impacto orçamentário

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

São Paulo, 11 de dezembro de 2020

Resumo executivo

Objetivo: O levetiracetam comprimidos de 250mg e 750 mg e solução oral 100 mg/mL compõe o arsenal terapêutico disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), descrito no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Epilepsia publicado em Março de 2019[1], tendo as seguintes indicações descritas: Pacientes com epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de 6 anos (12 anos para crises tônico - clônico generalizadas) como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico de primeira linha; Crises mioclônicas em pacientes com EMJ, como terapia adjuvante em casos refratários; Tratamento de crises epilépticas em pacientes com microcefalia causada pelo vírus Zika, como terapia adjuvante (somente a apresentação em solução oral), no caso de falha terapêutica de outros antiepilépticos preconizados no PCDT[1].

A proposta deste documento é o pedido de incorporação de ETIRA® (levetiracetam), disponível em comprimidos de 500mg com vinco e 1000mg[2], para o tratamento desses pacientes com epilepsia focal e generalizada por oferecer maior comodidade posológica[2,3] e potencial redução dos custos associados ao tratamento dos pacientes em uso do levetiracetam, sem modificação do esquema de administração hoje preconizado no PCDT.

O levetiracetam foi incluído no PCDT de epilepsia, conforme recomendação dos relatórios de recomendação nº 248 – Fevereiro de 2017, nº 281 – Julho de 2017 e nº 290 – Julho de 2017 da CONITEC;

O Etira (levetiracetam) é destinado à mesma fase ou estágio da epilepsia em que hoje está determinado o uso de levetiracetam no atual PCDT para o tratamento da Epilepsia, disponibilizando novas apresentações de levetiracetam a serem utilizadas exatamente nas mesmas doses diárias de tratamento e indicações hoje preconizadas no SUS.

O diferencial de Etira (levetiracetam) é a disponibilização de duas novas concentrações de levetiracetam. No PCDT as apresentações disponíveis são as de 250 mg e 750 mg. Etira é levetiracetam disponível nas apresentações de comprimidos com 500 mg (com vinco) e 1.000 mg, sendo seu objetivo oferecer maior comodidade posológica ao paciente (pela possibilidade de redução do número de comprimidos diários a depender da dose utilizada), e principalmente redução de custo de tratamento para o SUS.

Assim, o objetivo da inclusão de Etira (levetiracetam) no atual PCDT não é modificar a posologia de levetiracetam atualmente preconizada para o tratamento da Epilepsia nem substituir imediatamente o levetiracetam já disponível no SUS (250 mg e 750 mg); o objetivo é incluir novas concentrações (500mg e 1000mg) no portfólio para facilitar a posologia dos tratamentos, já que as doses de levetiracetam variam de 500 mg a 3000 mg ao dia, dividido em duas tomadas diárias, e principalmente para oferecer redução de custos ao SUS com tal inclusão.

Para a presente proposta foi realizada uma atualização da revisão dos dados de eficácia e segurança já considerados na composição do atual PCDT[1], como também apresentar os dados bioequivalência do ETIRA® apresentados à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para seu registro, bem como a avaliação dos aspectos econômicos relacionados a inclusão de ETIRA® através da apresentação de uma análise de custo-minimização e da análise de impacto orçamentário.

Síntese do parecer técnico científico: Foi realizada busca estruturada no Medline (Pubmed), EMBASE, Lilacs e Cochrane, em 22 de maio de 2020, para atualizar a evidência de eficácia e segurança do levetiracetam. Para isso foram utilizados os termos "*Epilepsy*", "*levetiracetam*", "*systematic review*" e "*MetaAnalysis*". Foram incluídas revisões sistemáticas e metanálises que avaliariam o uso de levetiracetam no tratamento de pacientes com epilepsia. Não foram incluídos estudos randomizados controlados, estudos observacionais, casos de séries, relatos de casos, cartas, editoriais, revisões narrativas ou estudos em animais. A seguir, também é apresentado pelo Aché, o estudo de bioequivalência do ETIRA® ao levetiracetam anteriormente registrado na ANVISA. Foram obtidas 383 referências utilizando a estratégia de busca descrita. Destas, oito foram incluídas na análise.

Os resultados dos estudos mostram que o levetiracetam é eficaz no tratamento em monoterapia de crises focais, com ou sem generalização secundária ou terapia adjuvante de crises focais com ou sem generalização secundária, crises mioclônicas e crises tônico-clônicas primárias generalizadas em pacientes com epilepsia, sobretudo por reduzir em mais de 50% os episódios de crises e aumentar o intervalo sem crises em comparação ao placebo e outros medicamentos antiepilépticos, ter um perfil de segurança favorável e ser um medicamento bem estabelecido no mercado[4–6].

O estudo de bioequivalência, realizado comparativamente com Keppra®, concluiu que o Levetiracetam 1000mg (Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) sob a forma de

comprimido revestido versus o Keppra® 750mg (UCB Farchim SA.) são bioequivalentes em jejum após normalização dos parâmetros farmacocinéticos pela dose durante a etapa estatística, dada a linearidade farmacocinética na extensão de 500mg a 5000mg.[7] ETIRA® é um tratamento seguro e eficaz no tratamento de epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de 6 anos (12 anos para crises tônico-clônico generalizadas) como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico de primeira linha.

Os comprimidos de 500mg e 1.000mg, estão em acordo com as doses preconizadas no PCDT, com a faixa terapêutica de doses variando entre 500 a 3000mg por dia, divididas em duas tomadas.Além disso, as apresentações em comprimidos de 500mg e 1000mg oferecem maior comodidade posológica ao paciente[2] devido à possibilidade de ingestão de menor número de comprimidos por dia, o que auxilia na maior adesão ao tratamento.[3]

Análise de custo-minimização: A incorporação de ETIRA® (levetiracetam), disponível em comprimidos de 500mg e 1000mg[2], para o tratamento desses pacientes com epilepsia focal e generalizada, oferece maior comodidade posológica e redução dos custos associados ao tratamento dos pacientes em uso do levetiracetam, de R$ 458,44, por paciente em tratamento.

Análise de impacto orçamentário: A incorporação de ETIRA® (levetiracetam), disponível nos comprimidos de 500mg e 1000mg[2], para o tratamento desses pacientes com epilepsia focal e generalizada oferece maior comodidade posológica e, estimando utilização em 50% da população, há um potencial redução do custo do total de pacientes em uso do levetiracetam de até R$ 52.318.437,96 em 5 anos.

Sumário

Resumo executivo 2
Lista de tabelas 7
Lista de figuras 8
1. Introdução 1
1.1. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença 1
1.2. Aspectos epidemiológicos da doença 4
1.3. Prevenção e diagnóstico 4
1.4. Profilaxia e tratamentos recomendados 6
1.4.1. Tecnologias e tratamentos existentes no SUS 6
1.5. Descrição da tecnologia 9
1.5.1. Indicação aprovada 9
1.5.2. Apresentação farmacêutica 9
1.5.3. Composição 9
1.5.4. Mecanismo de ação 10
1.5.5. Contraindicações 10
1.5.6. Posologia e modo de usar 10
2. Parecer técnico científico 13
2.1. Objetivo 13
2.2. Estratégia de busca do levetiracetam 14
2.3. Seleção dos estudos do levetiracetam 15
2.4. Caracterização dos estudos selecionados do levetiracetam 16
2.5. Avaliação crítica dos estudos selecionados do levetiracetam 23
2.6. Síntese dos resultados do levetiracetam 36
2.6.1. Chen et al. 2019 36
2.6.2. Zhang et al 2018 40
2.6.3. Rashid et al 2020 44
2.7. Síntese dos resultados da bioequivalência do ETIRA® 45
2.8. Considerações finais 47
3. Custo minimização 52
3.1. Métodos 52
3.1.1. População e subgrupos avaliados 52
3.1.2. Contexto local 52
3.1.3. Perspectiva de análise 52
3.1.4. Tratamentos em comparação 52
3.1.5. Horizonte temporal 52

3.1.6. Desfechos de saúde e medidas de efetividade utilizadas no modelo..... 52
3.1.7. Utilização e custos estimados de recursos de saúde..... 53
3.1.8. Método de modelagem..... 53
3.1.9. Premissas do modelo..... 54
3.1.10. Métodos analíticos de apoio..... 54
3.1.11. Análises de sensibilidade univariada e probabilística..... 54
3.2. Resultados..... 55
3.2.1. Resultados do caso base..... 55
3.2.2. Resultados da análise de sensibilidade univariada..... 55
3.2.3. Resultados da análise de sensibilidade probabilística..... 56
3.3. Conclusões da análise de custo minimização..... 57
4. Impacto orçamentário..... 58
4.1. Métodos..... 58
4.1.1. População de pacientes..... 59
4.1.2. Perspectiva e público-alvo..... 63
4.1.3. Horizonte de tempo..... 63
4.1.4. Descrição dos cenários de avaliação..... 63
4.1.5. Custos..... 64
4.1.6. Análise de sensibilidade..... 64
4.2 Resultados..... 64
4.3 Limitações..... 68
4.4 Conclusões e considerações finais..... 69
Adendo..... 69
5. Referências..... 70
6. Anexos..... 72

Lista de tabelas

Tabela 1. Estratégia de busca 14
Tabela 2. Caracterização dos estudos incluídos 17
Tabela 3. Preço do levetiracetam 53
Tabela 4. Preço do ETIRA® (levetiracetam) 53
Tabela 5. Parâmetros para análise de sensibilidade 55
Tabela 6. Resultados do caso base 55
Tabela 7. Projeção de pacientes com epilepsia focal e generalizada 61
Tabela 8. População alvo: pacientes com epilepsia focal e generalizada que utilizam levetiracetam 62
Tabela 9. Participação de mercado 64
Tabela 10. Projeção de pacientes 5 anos 65
Tabela 11. Estimativa de impacto orçamentário por 5 anos 65
Tabela 12. Análise de sensibilidade 67

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma PRISMA 16
Figura 2. Risco de viés 37
Figura 3. *Forest plot* de redução de 50% das crises em comparação à da linha de base. Levetiracetam versus placebo 38
Figura 4. Florest plot ausência de crises convulsivas. Levetiracetam versus placebo. 39
Figura 5. *Forest plot* de redução de 75% das crises em comparação à da linha de base. Levetiracetam versus placebo 39
Figura 6. Forest plot eventos adversos graves. Levetiracetam versus placebo 40
Figura 7. Risco de viés 41
Figura 8. Forest plot da taxa de ausência de crise 42
Figura 9. Forest plot da redução da frequência de crises ≥ 50% da linha de base: levetiracetam versus outros medicamentos antiepileticos. 43
Figura 10. Forest plot de eventos adversos: levetiracetam versus outros medicamentos antiepileticos. 44
Figura 11. Análise de sensibilidade univariável 56
Figura 12. Análise de sensibilidade probabilística 56
Figura 13. Árvore de decisão 58
Figura 14. Estrutura conceitual 59
Figura 15. Estimativa da população tratada pelo CEAF[21] 60

1. Introdução

1.1. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença

A epilepsia é uma doença que se caracteriza por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epilépticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais dessas crises.[1]

A epilepsia está associada a maior mortalidade (risco de acidentes e traumas, crises prolongadas e morte súbita), risco aumentado de comorbidades psiquiátricas (sobretudo depressão e ansiedade) e a inúmeros problemas psicossociais (perda da carteira de habilitação, desemprego, isolamento social, efeitos adversos dos fármacos, disfunção sexual e estigma social).[1]

Define-se crise epiléptica como a ocorrência transitória de sinais ou sintomas clínicos secundários a uma atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica. A definição de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epiléptica. Do ponto de vista prático, a epilepsia pode ser definida por uma das seguintes condições:

- Ao menos duas crises não provocadas (ou reflexas) ocorrendo com intervalo maior que 24 horas;
- Uma crise não provocada (ou reflexa) e probabilidade de novas crises ocorrerem nos próximos 10 anos, similar ao risco de recorrência geral (pelo menos 60%) após duas crises não provocadas;
- Diagnóstico de uma síndrome epiléptica.

O diagnóstico de epilepsia deve ser feito seguindo níveis de classificação, iniciando pelo tipo de crise apresentada e, juntando-se a outras características clínicas e eletroencefalográficas (EEG), classifica-se o paciente dentro de uma síndrome epiléptica, conforme explanado a seguir:[1]

Classificação das crises epilépticas

A classificação das crises epilépticas possui a separação entre crises epilépticas de manifestações clínicas iniciais focais ou generalizadas. A Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), importante associação internacional promotora e disseminadora do conhecimento sobre esta doença, atua como referência para as classificações das crises epilépticas que serão abordadas.[1]

As crises generalizadas têm origem em algum ponto da rede neural que é capaz de recrutar rapidamente outras redes neurais bilaterais. As crises de início generalizado são subdivididas em:

- motoras (tônico-clônicas, clônicas, tônicas, mioclônicas, mioclônico-tônico-clônicas, mioclônico-atônicas, atônicas, espasmos epilépticos); e
- não motoras.

As clássicas crises de ausência, que se subdividem ainda em típicas, atípicas, mioclônicas e ausências com mioclonias palpebrais.[1]

As crises epilépticas parciais/focais iniciam-se de forma localizada numa área específica do cérebro, e suas manifestações clínicas dependem do local de início e propagação da descarga epileptogênica para outras áreas.[1]

Dois aspectos fundamentais são considerados na subdivisão das crises de início focal: alteração ou não da consciência durante a crise (percepção dos eventos por parte do paciente) e tipo de manifestação da crise (motoras e não motoras). As crises focais motoras são representadas pelos automatismos, crises atônicas, crises clônicas, espasmos epilépticos, crises hipercinéticas, crises mioclônicas e crises tônicas; as não motoras são as crises autonômicas, parada comportamental, cognitivas, emocionais e sensoriais). Por fim, uma crise focal, quando propagada para todo o córtex cerebral, pode terminar numa crise tônico-clônica generalizada, sendo então denominada crise parcial/focal com generalização secundária.[1]

Algumas crises podem ser classificadas como "de início desconhecido, sejam elas motoras (espasmos epilépticos, crises tônico - clônicas) ou não motoras (parada comportamental). Há ainda um lugar para classificar a crise em "inclassificável", seja por informações inadequadas, ou por impossibilidade de colocá-la em outras categorias.[1]

Classificação das síndromes epilépticas

Uma síndrome epiléptica é um conjunto de características clínicas e eletroencefalográficas incorporados ao tipo de crise do paciente, tais como idade de início e remissão (quando aplicável), fatores precipitantes de crises, variação ao longo do dia e prognóstico. Podem estar associadas a comorbidades específicas, intelectuais e psiquiátricas, além de achados específicos de eletroencefalograma (EEG) e imagem.

O EEG não é obrigatório (nem essencial) para diagnosticar epilepsia, pois o diagnóstico de epilepsia é feito com base na descrição da crise epiléptica.[1]

As epilepsias podem ser causadas por lesões estruturais, alterações genéticas, erros inatos do metabolismo, doenças neurocutâneas (esclerose tuberosa, *Sturge-Weber*), doenças cromossômicas (*Angelman*, cromossomo 20 em anel, síndrome 4P), doenças mitocondriais, infecciosas, metabólicas ou autoimunes, além de condições adquiridas ao longo da vida (trauma, AVC etilismo). As causas lesionais mais frequentes das epilepsias focais sintomáticas são esclerose temporal mesial, neoplasias cerebrais primárias, traumatismo craniano, doenças cerebrovasculares, anomalias vasculares e malformações do desenvolvimento cerebral, incluindo hamartomas hipotalâmicos.[1]

A etiologia da epilepsia de um determinado indivíduo pode ser "desconhecida", devido às limitações dos métodos de investigação. A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.[1]

1.2. Aspectos epidemiológicos da doença

Estima-se que a prevalência mundial de epilepsia ativa esteja em torno de 0,5% a 1,0% da população. A prevalência da epilepsia difere com as diferentes idades, gêneros, grupos étnicos e fatores socioeconômicos. Nos países desenvolvidos, a prevalência da epilepsia aumenta proporcionalmente com o aumento da idade, enquanto nos países em desenvolvimento geralmente atinge picos na adolescência e idade adulta[8].

A probabilidade geral de um indivíduo ser afetado pela epilepsia ao longo da vida é de cerca de 3%[9]. No Brasil, Marino e colaboradores encontraram uma prevalência da doença de 11,9/1.000 na Grande São Paulo[10], enquanto Fernandes e colaboradores descreveram 16,5 indivíduos com epilepsia ativa para cada 1.000 habitantes em Porto Alegre[11]. Num levantamento porta-a-porta realizado em três áreas de duas cidades do Sul do Brasil, Noronha e colaboradores encontraram uma prevalência de epilepsia ativa de 5,4/1.000 habitantes. A prevalência foi maior em classes sociais menos favorecidas (7,5/1.000) e em idosos (8,5/1.000). Este estudo apurou ainda uma grande lacuna no tratamento da epilepsia nas áreas estudadas, com mais de 1/3 dos indivíduos com epilepsia em tratamento inadequado[12].

1.3. Prevenção e diagnóstico

Na maioria dos casos, o diagnóstico de uma crise epiléptica pode ser feito clinicamente por meio da obtenção de uma história detalhada e de um exame físico geral, com ênfase nas áreas neurológica e psiquiátrica. Muitas vezes, o auxílio de uma testemunha ocular é importante para que a crise seja descrita em detalhes. A ocorrência de uma aura (manifestação sensorial inicial de uma crise), bem como fatores precipitantes da crise, deve ser registrada. Idade de início, frequência de ocorrência das crises, e intervalos entre as crises (o mais curto e o mais longo obtido na história do paciente) devem ser caracterizados, muitas vezes com o auxílio de um diário de crises. A história deve cobrir ainda a existência de eventos pré e perinatais, crises no período neonatal, crises febris, qualquer crise não provocada e história de epilepsia na família. Trauma craniano, infecção ou intoxicações prévias também devem ser investigados.[1]

É fundamental também o diagnóstico diferencial correto com outros distúrbios paroxísticos da consciência, como síncopes e crises não epilépticas psicogênicas, bem

como manifestações neurológicas focais súbitas, como isquemia cerebral aguda e enxaqueca.[1]

Os exames complementares devem ser orientados pelos achados da história e do exame físico. O principal exame é o EEG, cujo papel é auxiliar o médico a estabelecer um diagnóstico acurado. O EEG é capaz de, quando alterado, identificar o tipo e a localização da atividade epileptiforme e orientar na classificação da síndrome epiléptica e na escolha do fármaco antiepiléptico (FAE).[1]

Como já mencionado, o EEG não é obrigatório (nem essencial) para diagnosticar epilepsia. O diagnóstico de epilepsia é feito com bases na descrição da crise epiléptica. É importante que, quando realizado, o tempo de registro seja de no mínimo 30 minutos e que seja utilizado o Sistema Internacional 10-20 para colocação de eletrodos.[1]

Exames de imagem (ressonância magnética (RM) do encéfalo e tomografia computadorizada (TC) de crânio) devem ser solicitados na suspeita de causas estruturais, que podem estar presentes nos pacientes com epilepsia focal. O diagnóstico de uma lesão subjacente pode definir mais precocemente refratariedade ao tratamento medicamentoso e embasar a indicação de tratamento cirúrgico para a epilepsia do paciente.[1]

Em torno de 75% dos paciente avaliados em centros terciários, especializados em epilepsias refratárias, apresentam anormalidades à RM do encéfalo. Metade dos pacientes com epilepsia apresenta anormalidades estruturais detectadas por exame de imagem. A RM do encéfalo é auxiliar na investigação e condução dos casos de pacientes refratários a medicamentos (persistência de crises epilépticas apesar do uso de dois FAE de primeira linha, em doses adequadas), sobretudo em pacientes com epilepsias focais, para os quais a presença de uma lesão cerebral é forte preditor de refratariedade à monoterapia medicamentosa. Não há necessidade de solicitar TC de crânio previamente a uma RM de encéfalo. Os seguintes procedimentos também são auxiliares em casos de crises refratárias:

- Diário de registro de crises;
- Relatório médico, com descrição dos fármacos e doses máximas previamente utilizadas; e
- Testes psicométricos, na suspeita de efeitos cognitivos negativos provocados pelo uso de FAE.[1]

1.4. Profilaxia e tratamentos recomendados

O objetivo do tratamento da epilepsia é propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos, buscando, idealmente, uma remissão total das crises.[1]

Os fármacos antiepilépticos (FAE) são a base do tratamento da epilepsia. Os tratamentos não medicamentosos são viáveis apenas em casos selecionados, e são indicados após a falha dos antiepilépticos.

Deve-se buscar um fármaco antiepiléptico com um mecanismo de ação eficaz sobre os mecanismos de geração e propagação, específicos das crises do paciente, individualmente. Os principais mecanismos de ação dos fármacos antiepilépticos são: bloqueio dos canais de sódio, aumento da inibição GABAérgica, bloqueio dos canais de cálcio e ligação à proteína SV2A da vesícula sináptica.[1]

A decisão de iniciar um tratamento antiepiléptico baseia - se fundamentalmente em três critérios:

- risco de recorrência de crises;
- consequências da continuação das crises para o paciente; e
- eficácia e efeitos adversos do fármaco escolhido para o tratamento.[1]

O risco de recorrência de crises varia de acordo com o tipo de crise e com a síndrome epiléptica do paciente, e é maior naqueles com descargas epileptiformes no EEG, transtornos neurológicos congênitos, crises sintomáticas agudas prévias, pacientes com lesões cerebrais e pacientes com paralisia de Todd. Recorrência das crises epilépticas são inaceitáveis para pacientes que necessitam dirigir, continuar empregados ou são responsáveis por pessoas mais vulneráveis, nestes indivíduos, é racional optar por tratamento mesmo após uma primeira crise. A decisão de iniciar tratamento fica bem mais fortalecida após a ocorrência de duas ou mais crises epilépticas não provocadas com mais de 24 horas de intervalo.[1]

1.4.1. Tecnologias e tratamentos existentes no SUS

Os fármacos antiepilépticos de 1ª (ditos tradicionais), 2ª (ditos recentes) e 3ª (ditos novos) linhas, apresentados na Tabela 1, têm eficácia equivalente, porém o perfil de

efeitos adversos e de interações medicamentosas é mais favorável aos fármacos antiepilépticos mais recentes. Por outro lado, por serem recentes, ainda não se conhecem os eventuais efeitos adversos do uso destes fármacos por longo prazo. No estudo SANAD, confirma-se que o principal fator que influencia significativamente a QV dos pacientes com epilepsia são a persistência de crises, os efeitos adversos do fármaco e a falha do tratamento inicial[13–15].

Tabela 1. Classificação dos fármacos antiepilépticos, por geração[16]

Geração FAE	FAE
Primeira geração	Bromoprida
	Carbamazepina
	Fenitoína
	Primidona
	Etossuximida
	Fenobarbital
	Valproato
Segunda geração	Levetiracetam
	Gabapentina
	Clobazam
	Clonazepam
	Lamotrigina
	Oxcarbazepina
	Pregabalina
	Topiramato
	Zonisamida
Terceira geração	Eslicarbazepina
	Lacosamida
	Retigabina
	Vigabatrina

Os medicamentos que constam no atual PCDT de epilepsia[1] publicado em 2019 são:

- Ácido valproico/valproato de sódio;
- Carbamazepina;
- Clobazam;
- Clonazepam;
- Etossuximida;
- Fenitoína;
- Fenobarbital;
- Gabapentina;
- Lamotrigina;

- **Levetiracetam**;
- Primidona;
- Topiramato;
- Vigabatrina.

No Brasil, além do tratamento medicamentoso, o SUS disponibiliza aos pacientes com epilepsia os seguintes tratamentos[1]:

- Tratamento cirúrgico;
- Estimulação do nervo vago;
- Dieta cetogênica

1.5. Descrição da tecnologia

1.5.1. Indicação aprovada

ETIRA® (Levetiracetam) é indicado como monoterapia para o tratamento de crises parciais/focais, com ou sem generalização secundária em pacientes a partir dos 16 anos com diagnóstico recente de epilepsia.[2]

ETIRA® (Levetiracetam) atua como terapia adjuvante no tratamento de[2]:
- crises parciais/focais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia.

- crises mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia mioclônica juvenil.

- crises tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia idiopática generalizada.

1.5.2. Apresentação farmacêutica

Forma farmacêutica: comprimidos revestidos.
Via de administração: oral.
Apresentações comercializadas: Comprimidos revestidos de 500 mg: embalagem com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos de 1000 mg: embalagem com 30 comprimidos.[2]

Características do medicamento:
Etira 500 mg são comprimidos revestidos amarelos, oblongos, biconvexos e com vinco em ambas as faces.
Etira 1000 mg são comprimidos revestidos brancos, oblongos, biconvexos e liso em ambas as faces.

1.5.3. Composição

Cada comprimido de Étira 500 mg contém: levetiracetam (500 mg)

Excipientes: macrogol, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.
Cada comprimido de Étira 1000 mg contém: levetiracetam (1000 mg)
Excipientes: macrogol, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, talco e dióxido de titânio.[2]

1.5.4. Mecanismo de ação

O mecanismo de ação do levetiracetam ainda não é elucidado completamente, mas parece ser diferente dos mecanismos antiepilépticos 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 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 proteína 2A da vesícula sináptica, que se correlaciona com a potência da sua proteção anticonvulsivante, no modelo audiogênico de epilepsia em camundongo. Este resultado sugere que a interação entre o levetiracetam e a proteína 2A da vesícula sináptica parece contribuir para o mecanismo de ação antiepiléptica do fármaco.[2]

1.5.5. Contraindicações

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a outros derivados da pirrolidona ou a qualquer um dos excipientes.[2]

1.5.6. Posologia e modo de usar

Os comprimidos revestidos devem ser tomados por via oral, engolidos com líquido. ETIRA® pode ser ingerido com ou sem comida. A dose diária é administrada em duas doses igualmente divididas (a cada 12 horas), aproximadamente no mesmo horário de cada dia.[2]

- Doses para Monoterapia no tratamento de crises parciais/focais, com ou sem generalização secundária em pacientes a partir dos 16 anos com diagnóstico recente de epilepsia:

A dose inicial recomendada é de 250 mg duas vezes ao dia, a qual poderá ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 500 mg duas vezes ao dia, após duas semanas. A dose pode ainda ser aumentada em incrementos de 250 mg duas vezes ao dia, a cada duas semanas, dependendo da resposta clínica. A dose máxima é de 1500 mg duas vezes ao dia.[2]

Não foram conduzidos estudos clínicos para Monoterapia no tratamento de crises focais/ parciais, com ou sem generalização secundária em pacientes com menos de 16 anos e diagnóstico recente de epilepsia.[2]

- Doses para Terapia adjuvante no tratamento de[2]:

- Crises focais/parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia.
- Crises mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia mioclônica juvenil.
- Crises tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia idiopática generalizada.

Terapia adjuvante em adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 a 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg:
A dose terapêutica inicial é de 500 mg/duas vezes ao dia. Esta dose poderá ser iniciada no primeiro dia de tratamento. Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose diária poderá ser aumentada até o máximo de 1500 mg/duas vezes ao dia. A alteração das doses pode ser efetuada com aumentos ou reduções de 500 mg/duas vezes ao dia, a cada duas a quatro semanas.[2]

Terapia adjuvante em crianças (dos 6 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 ao dia.

Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada até 30 mg/kg duas vezes ao dia. A alteração das doses não deve exceder aumentos ou reduções de 10 mg/kg duas vezes ao dia, a 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 crianças e adolescentes (a partir de 6 anos e com peso inferior a 50 kg):

Peso	Dose inicial: 10 mg/kg duas vezes ao dia	Dose máxima: 30 mg/kg duas vezes ao dia
20 kg [1]	200 mg duas vezes ao dia	600 mg duas vezes ao dia
25 kg	250 mg duas vezes ao dia	750 mg duas vezes ao dia
A partir de 50 kg [2]	500 mg duas vezes ao dia	1500 mg duas vezes ao dia

[1] Crianças com peso igual ou inferior a 25 kg devem, preferencialmente, iniciar o tratamento com Etira (levetiracetam) solução oral.
[2] A posologia em crianças e adolescentes com 50 kg ou mais é igual à dos adultos

A forma farmacêutica comprimido revestido não é adaptada para bebês e crianças com menos de 6 anos Etira (levetiracetam) solução oral é a forma farmacêutica ideal para uso nesta população.

Além disso, as concentrações disponíveis de Etira comprimidos revestidos não são apropriadas para o tratamento inicial em crianças com peso inferior a 25 kg, para pacientes com dificuldade de deglutir comprimidos ou para administração de doses menores que 250 mg. Em todas estas situações deve ser utilizada Etira (levetiracetam) solução oral.

2. Parecer técnico científico

2.1. Objetivo

Atualmente no Sistema Único de Saúde (SUS) o levetiracetam comprimidos de 250 e 750 mg e solução oral 100 mg/mL compõe o arsenal terapêutico para o tratamento de: epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de 6 anos (12 anos para crises tônico-clônico generalizadas) como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico de primeira linha; Crises mioclônicas em pacientes com EMJ, como terapia adjuvante em casos refratários; Tratamento de crises epilépticas em pacientes com microcefalia causada pelo vírus Zika (neste caso somente a solução oral), como terapia adjuvante, no caso de falha terapêutica de outros antiepilépticos preconizados no PCDT de epilepsia[1].

O Etira (levetiracetam) é destinado à mesma fase ou estágio da epilepsia em que hoje está determinado o uso de levetiracetam no atual PCDT para o tratamento da Epilepsia, disponibilizando novas apresentações de levetiracetam a serem utilizadas exatamente nas mesmas doses diárias de tratamento e indicações hoje preconizadas no SUS.

A proposta deste dossiê é o pedido de incorporação do ETIRA® (levetiracetam) nas concentrações de 500 mg e 1.000 mg para o tratamento dos pacientes com epilepsia focal e generalizada sem modificação do esquema de administração hoje preconizado no PCDT. Para isso serão demonstrados os dados de eficácia e segurança atualizados do levetiracetam, além de demonstrar a bioequivalência do ETIRA® (levetiracetam) ao levetiracetam atualmente disponibilizado no SUS.

Para atingir este propósito, foi feita uma atualização da evidência de eficácia e segurança do levetiracetam, segundo a pergunta de pesquisa a seguir baseada no acrônimo PICOs (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design*) no mesmo formato do atual PCDT de epilepsia[1] e com foco na literatura do levetiracetam:

---

[1] As indicações para uso de levetiracetam que constam no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de epilepsia do Ministério da Saúde, atualizado em 2017, são:
• Pacientes com epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de 6 anos (12 anos para crises tônico-clônico

P - Epilepsia focal e generalizada

I – levetiracetam

C - Aberto

O – Eficácia e segurança

S – Revisões sistemáticas e metanálises

Pergunta clínica: levetiracetam é eficaz e seguro para tratar pacientes com epilepsia focal e generalizada?

O estudo de bioequivalência do ETIRA® que foi utilizado na aprovação do medicamento junto à ANVISA também foi analisado e será apresentado neste relatório[7].

2.2. Estratégia de busca do levetiracetam

Foi realizada busca estruturada no Medline (Pubmed), EMBASE, Lilacs e Cochrane Library para a avaliação do levetiracetam, em 22/05/2020, com base na busca realizada para a construção do atual PCDT de epilepsia[1]. A Tabela 2 apresenta a estratégia de busca detalhada.

Tabela 2. Estratégia de busca

Base	Estratégia	Resultado
Medline (Pubmed)	"Epilepsy"[Majr] AND ("levetiracetam"[MeSH Terms] OR levetiracetam) AND ((systematic[sb] OR MetaAnalysis[ptyp])	55
EMBASE	'epilepsy'/exp AND 'levetiracetam'/exp AND ('systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp)	132
Lilacs	(tw:(epilepsy)) AND (tw:(levetiracetam)) AND (tw:(MetaAnalysis)) OR (tw:(systematic))	122
Cochrane Library	epilepsy AND levetiracetam AND (systematic review OR MetaAnalysis)	73
Outras Fontes		1
TOTAL	**383**	

generalizadas) como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico de primeira linha;
• Crises mioclônicas em pacientes com EMJ, como terapia adjuvante em casos refratários.

2.3. Seleção dos estudos do levetiracetam

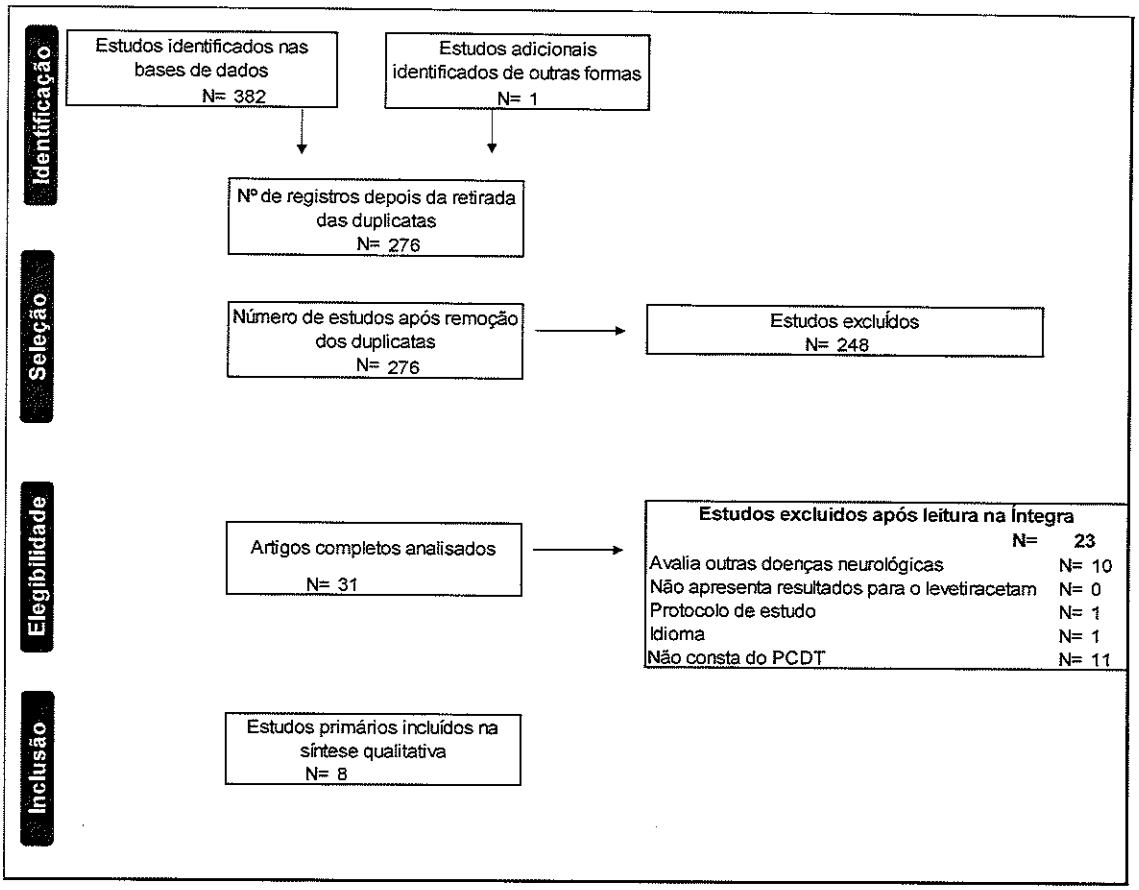
Os estudos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e de não-inclusão, conforme descrito abaixo.

- **Critérios de inclusão:**
  - Estudos que incluem a subpopulação de interesse do PCDT: pacientes com epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de 6 anos (12 anos para crises tônico-clônico generalizadas) como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico de primeira linha[1];
  - Estudos que comparam levetiracetam, independente da marca, com placebo ou outros antiepilépticos;
  - Revisões sistemáticas com ou sem metanálises.

- **Critérios de não-inclusão:**
  - Estudos randomizados controlados, estudos observacionais, casos de séries ou relatos de casos;
  - Resumos de congresso, cartas, editorias, revisões narrativas e/ou estudos em animais.

Um total de 383 referências foram obtidas utilizando-se a estratégia de busca descrita. Com a retirada das duplicatas, analisou-se o título e resumo de 276 referências e, posteriormente, texto completo de 31 referências (Figura 1). Destas, oito publicações foram incluídas na análise, sendo que duas metanálises[17,18] e três network metanálises[19–21] estão apresentada no PCDT atual de epilepsia[1]. Portanto, há somente três publicações que podem ser consideradas como novas, e que serão apresentadas a seguir[4–6].

Figura 1: Fluxograma PRISMA



2.4. Caracterização dos estudos selecionados do levetiracetam

Os resultados dos estudos novos selecionados estão apresentados na Tabela 3 a seguir.

Tabela 3. Caracterização dos estudos incluídos

ESTUDO	DELINEAMENTO	POPULAÇÃO	RESULTADOS
Mbizvo et al., 2012[17] *Inglaterra*	**Metanálise (11 estudos randomizados controlados)** **Objetivo:** avaliar a eficácia do levetiracetam, adicionado aos cuidados habituais, no tratamento da epilepsia focal resistente a medicamentos. **Dose:** 1.000 – 4.000 mg/dia em adultos e 60 mg/kg/dia em crianças. Tratamento variou de 12 a 24 semanas. **Desfechos de eficácia:** redução de 50% ou mais na frequência de crises focais (resposta); redução inferior a 50% na frequência de convulsões não focais (não resposta),efeitos cognitivos e qualidade de vida (eGect). **Desfechos de segurança:** retirada do tratamento; efeitos adversos (incluindo uma análise específica de mudanças no comportamento).	Pacientes (adultos e crianças) com epilepsia focal resistente a medicamentos. 1.861 pacientes incluídos: 1.565 adultos e 296 crianças	**Redução de 50% ou mais no resultado da frequência de crises focais (risco relativo, por intenção de tratar)** *Levetiracetam vs. placebo* 60 mg/kg/dia: RR=1,91 (IC 95%: 1,38 - 2,63); 1000 mg: RR=2,49 (IC 95%: 1,78 - 3,50).; 2000 mg: RR= 4,91 (IC 95%: 2,75 - 8,77).; 3000 mg: RR= 2,59 (IC 95%: 2,01 - 3,33). **Redução inferior a 50% na frequência de convulsões não focais (não resposta) (risco relativo)** *Levetiracetam vs. placebo* 60 mg/kg/dia: RR=0,68 (IC 95%: 0,56 - 0,81); 1000 mg: RR=0,78 (IC 95%: 0,71 - 0,85); 2000 mg: RR=0,68 (IC 95%: 0,60 - 0,77); 3000 mg: RR=0,67 (IC 95%: 0,60 - 0,74); **Mudanças comportamentais** As mudanças de comportamento foram insignificantes em adultos (1% afetado; RR=1,79; IC 99%: 0,59 - 5,41), mas significativas em crianças (23% afetadas; RR=1,90; IC 99%: 1,16 - 3,11). **Qualidade de vida** Os resultados do eGect cognitivo e da QV sugeriram que o levetiracetam teve um eGect positivo na cognição e em alguns aspectos da QV em adultos. Nas crianças, o levetiracetam não pareceu alterar a função cognitiva, mas havia evidências de piora em certos aspectos do comportamento infantil. A qualidade geral das evidências utilizadas foi alta. **Retirada do medicamento** Adultos não foram significativamente mais propensos a retirar o levetiracetam (RR=0,98; IC 95%: 0,73 - 1,32). O mesmo foi observado para as crianças (RR=0,80; IC 95%: 0,43 - 1,46).

			Eventos adversos Mais comuns para adultos: sonolência (RR=1,51; IC 99%: 1,06 - 2,17) e infecção (RR=1,76; IC 99%: 1,03 - 3,02). Nenhum efeito adverso individual foi significativamente associado ao levetiracetam em crianças.
Fang Y., 2014[18] *China*	**Metanálise (13 estudos randomizados controlados)** **Objetivo:** coletar e sintetizar sistematicamente as evidências atuais sobre a eficácia e tolerabilidade do levetiracetam como terapia adjuvante para adultos e crianças que sofrem de epilepsia idiopática e secundária de vários tipos de crises. **Dose:** 1.000 mg – 4.000 mg em adultos e 40 mg/kg/dia - 60 mg/kg/dia em crianças. **Desfechos de eficácia:** redução de 50% na frequência das crises, ausência de crises. **Desfecho de segurança:** eventos adversos.	Pacientes (adultos e crianças) que sofrem de epilepsia de diferentes tipos de crises (2.736 pacientes no total).	**Redução de 50% na frequência de crises** Levetiracetam vs. Placebo: OR=3,36; IC 95%: 2,78 - 4,07 p <0,00001) **Ausência de crises** Levetiracetam vs. Placebo: OR=4,72; IC 95%: 2,96 - 7,54; p <0,00001). **Eventos adversos** A incidência de reações adversas não foi significativamente diferente entre o grupo levetiracetam e o grupo placebo. Os eventos adversos de incidência relativamente alta no grupo levetiracetam incluíram sonolência, agitação, tontura, astenia e infecção. A incidência de reações adversas graves, como erupção cutânea e glóbulos brancos e diminuição de plaquetas, foi bastante baixa.
Weston et al., 2016[21] *Inglaterra*	**Network Metanálise (50 estudos, incluindo estudos prospectivos, estudos de coorte estabelecidos em registros de gravidez e estudos clínicos randomizados.)** **Objetivo:** avaliar os efeitos da exposição pré-natal às drogas antiepilépticas na prevalência de	Pacientes mulheres com epilepsia que faziam uso de medicamentos antiepilépticos (3.402 pacientes no total).	**Malformações congênitas maiores** Levetiracetam e lamotrigina possuem os menores riscos de malformações quando comparados a outros antiepilépticos. Baseada em 3 estudos selecionados, a prevalência de malformações presentes em crianças expostas ao levetiracetam (N= 817) foi de 1,77% (IC 95%: 0,98 - 2.79; $i^2$45,5%, p= 0,16).

	malformações congênitas na criança. **Dose:** não apresentada. **Desfechos de eficácia:** malformações congênitas maiores (malformações do tubo neural, malformações cardíacas, fenda orofacial / malformação craniofacial, malformações esqueléticas ou dos membros).		
Nevitt et al., 2017[20] *Inglaterra*	**Network Metanálise (77 publicações, 36 elegíveis)** **Objetivo:** comparar o tempo para a retirada do tratamento alocado, remissão e primeira convulsão de 10 medicamentos antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, valproato de sódio, fenobarbitona, oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, levetiracetam e zonisamida) atualmente usados como monoterapia em crianças e adultos com crises parciais (crises parciais simples, parciais complexas ou secundárias complexas) ou tonico-clônicas generalizadas com ou sem outros tipos de crises generalizadas (ausência, mioclonia). **Dose:** não relatada.	Pacientes (adultos e crianças) com crises parciais ou convulsões tônico-clônicas de início generalizado (com ou sem outros tipos generalizados de convulsões). Pelo menos um desfecho de 12.391 pacientes (de um total de 17.961 elegíveis).	**Tempo para adquirir remissão de crises por 6 meses e 12 meses** Poucas diferenças notáveis foram mostradas para os tipos de crises parciais ou generalizadas entre os medicamentos avaliados. **Tempo para primeira crise após a randomização** Para pacientes com crises parciais; fenobarbitona teve desempenho significativamente melhor do que os atuais tratamentos de primeira linha (carbamazepina e lamotrigina), e a carbamazepina teve desempenho significativamente melhor que o valproato de sódio, gabapentina e lamotrigina. A fenitoína também apresentou desempenho significativamente melhor que a lamotrigina. Em geral, os primeiros tratamentos licenciados (fenitoína e fenobarbitona) tiveram melhor desempenho do que os outros tratamentos, em todos os tipos de crise. **Tempo de retirada do estudo** Levetiracetam teve desempenho estatisticamente melhor do que os atuais tratamentos de primeira linha (carbamazepina e lamotrigina) em pacientes com crises parciais.

	Desfechos de eficácia: tempo para adquirir remissão de crises por 6 e 12 meses, tempo para primeira crise após a randomização, tempo de retirada do estudo.		
Zhao et al., 2017[19] *China*	**Network Metanálise (90 publicações)** **Objetivo:** avaliar a eficácia e segurança de 17 medicamentos antiepiléticos para crises parciais de epilepsia. **Dose:** não relatada. **Desfechos de eficácia:** resposta de 50%, estado livre de crises. **Desfecho de segurança:** eventos adversos (como tontura, sonolência, dor de cabeça, fadiga e náusea).	Pacientes (adultos e crianças acima de 6 anos) que apresentavam epilepsia refratária, tratados em monoterapia.	**Resposta de 50%** A maioria dos medicamentos estudados provou ser significativamente mais eficaz que o placebo, exceto brivaracetam e carisbamato. **Estado livre de crises** Apenas levetiracetam e Oxcarbazepina foram estatisticamente mais eficazes que o placebo em relação ao estado livre de crises (OR=0,27; IC 955%: 0,10 - 0,68 e OR=0,13; IC 95%: 0,02 - 0,85; respectivamente). **Eventos adversos graves** Levetiracetam tem perfil de segurança aceitável, com baixo incidência de eventos adversos grave e dores de cabeça. No entanto, a náusea parecia ter maior probabilidade de ocorrer em pacientes tratados com este medicamento.
Zhang L.,2018[4] *China*	**Metanálise (13 estudos randomizados controlados)** **Objetivo**: avaliar a eficácia clínica, segurança e tolerabilidade do levetiracetam como terapia mono ou adjuvante no tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia. **Dose:** máximo de 30 – 60 mg/kg/dia.	Pacientes (crianças e adolescentes) com qualquer tipo de epilepsia que faziam uso de levetiracetam em monoterapia ou como tratamento adjuvante. (1013 pacientes no total).	**Taxa detalhada de 100% sem convulsões** Levetiracetam não mostrou superioridade em relação a outros medicamentos (oxcarbazepina, valproato, sultiame, carbamazepina e placebo): RR=1,09; IC 95: 0,92 - 1,30;p=0,30). **Taxa de resposta de 50%** A redução da frequência de crises em 50% em relação à linha de base entre o levetiracetam e outros medicamentos pareceu equivalente (RR=1,05; IC 95%: 0,95 - 1,15; p=0,35). **Taxa de eventos adversos** Os eventos adversos foram leves e transitórios. Os sintomas mais comuns foram irritabilidade e sonolência, além de dor de cabeça, tontura, erupção

	Desfechos de eficácia: taxa detalhada de 100% sem convulsões, taxa de resposta de 50%. **Desfecho de segurança:** taxa de eventos adversos.		cutânea e diminuição do apetite. No entanto, cinco estudos relataram efeitos adversos graves o suficiente para interromper o tratamento com levetiracetam.
Chen et al., 2019[5] *China*	**Metanálise (17 estudos randomizados controlados)** **Objetivo:** investigar o perfil de eficácia e segurança do levetiracetam como terapia complementar em pacientes com epilepsia refratária. **Dose:** 1.000-3.000 mg/dia em adultos e até 60 mg/kg/dia em crianças. **Desfechos de eficácia:** taxa de resposta (redução de 50% da linha de base) e ausência de crises (redução de 100% da linha de base). **Desfecho de segurança:** eventos adversos graves durante o tratamento induzido por intervenções e término prematuro relacionado a intervenções.	Pacientes (adultos e crianças) que sofrem de epilepsia refratária generalizada ou de início parcial (3.205 pacientes no total).	**Taxa de resposta (50% da linha de base)** Levetiracetam vs. placebo (1000 - 3000 mg/dia em adultos): RR=2,00 para 1.000 mg / dia, RR=2,68 para 2.000 mg/dia, RR=2,18 para 3.000 mg/dia). Levetiracetam vs. placebo (60 mg/kg/dia para crianças): RR=2,00. **Ausência de crises (100% da linha de base)** Levetiracetam vs. placebo (1.000 3.000 mg/dia em adultos): RR=5,84 para 1.000 mg/dia, RR=4,55 para 2.000 mg/dia, RR=4,57 para 3.000 mg/dia. Levetiracetam vs. placebo (60 mg/k/dia em crianças): RR=4,52. **Eventos adversos** Os pacientes tratados com levetiracetam tiveram uma ocorrência significativamente maior que o placebo para sonolência, astenia, tontura, infecção, nasofaringite, ansiedade e irritabilidade; no entanto, a maioria dos estudos relatou que esses eventos adversos foram leves e transitórios.
Rashid et al., 2019[6] *Índia*	**Revisão sistemática (24 estudos descritivos)** **Objetivo:** identificar e avaliar criticamente todos os casos	Pacientes (adultos e crianças) com qualquer tipo de epilepsia que fizessem uso de	***Incidência de eventos adversos cutâneos*** Reações relatadas nos pacientes: reações medicamentosas com eosinofilia e síndrome dos sintomas sistêmicos, síndrome de Steven-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa generalizada aguda, hiperpigmentação generalizada e vasculite

	relatados de reações adversas cutâneas induzidas por levetiracetam e descrever possíveis manifestações clínicas, manejos e resultados do tratamento da doença. **Dose:** 500 mg/dia – 3.000 mg/dia. **Desfecho de segurança:** (incidência de eventos adversos cutâneos induzidos pelo uso de levetiracetam).	levetiracetam (25 pacientes no total).	leucocitoclástica. A cessação imediata de levetiracetam, fornecendo cuidados de suporte e uso de anti-histamínicos e anti-inflamatórios tópicos parecia ser a base do manejo, e todos os pacientes se recuperaram.

2.5. Avaliação crítica dos estudos selecionados do levetiracetam

Cinco estudos já foram previamente avaliados na última atualização do PCDT de epilepsia do Ministério da Saúde[1], portanto, nesta sessão será apresentada a avaliação crítica dos três novos estudos[4–6].

O estudo de Zhang e colaboradores[4] apresentou qualidade baixa.

ZHANG ET AL., 2018
1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes PICO? *Para "Sim"* □ População; □ Intervenção; □ Comparador; □ Desfechos. Opcional (recomendado) □ Tempo de acompanhamento. (X) Sim ( ) Não
2. O relatório da revisão contém uma declaração explicita de que os métodos da revisão foram definidos antes da condução da revisão e justificando quaisquer desvios significativos do protocolo? *Para "Parcialmente sim"* Os autores afirmam que há um guia ou protocolo por escrito que inclui as seguintes questões: □ Questão da revisão; □ Estratégia de busca; □ Critérios de inclusão e exclusão; □ Avaliação do risco de viés. *Para "Sim"* Um protocolo similar ao do "parcialmente sim", mas que tenha sido registrado e especificado: □ Um plano de metanálise/síntese, se adequado; □ Um plano para investigar causas de heterogeneidade; □ Justificativa para quaisquer desvios do protocolo. ( ) Sim (X) Parcialmente sim ( ) Não
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção de desenhos dos estudos para inclusão na revisão? *Para "Sim", a revisão deve atender UM dos seguintes:* □ Explicação para incluir apenas Estudos Randomizados Controlados (ERC); □ OU explicação para incluir apenas estudos não randomizados; □ OU explicação para incluir tanto estudos clínicos randomizados quanto estudos não randomizados. ( ) Sim (X) Não
4. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura? *Para "Parcialmente sim" (todos os seguintes):* □ Pesquisou em pelo menos duas bases de dados (relevantes para a questão de pesquisa);

□ Forneceu a chave de pesquisa ou estratégia de busca;
□ Justificou restrições de publicações (ex: idioma).

Para "Sim", também deve atender todos os seguintes:
□ Pesquisou as referências dos estudos incluídos;
□ Pesquisou os registros dos estudos;
□ Incluiu/consultou especialistas no conteúdo;
□ Quando relevante, procurou por literatura cinzenta;
□ Conduziu busca 24 meses após a revisão.

( ) Sim
(X) Parcialmente sim
( ) Não

5. Os autores da revisão realizaram a seleção de estudos em duplicata?

Para "Sim", deve atender qualquer UM dos seguintes critérios:
□ Pelo menos dois revisores independentes concordaram sobre a seleção de estudos elegíveis e obtiveram um consenso sobre quais estudos incluir;
□ OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos elegíveis e obtiveram boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor.

( ) Sim
(X) Não

6. Os autores da revisão realizaram a seleção de dados em duplicata?

Para "Sim", deve atender qualquer UM dos seguintes critérios:
□ Pelo menos dois revisores alcançaram consenso sobre quais dados extrair dos estudos incluídos;
□ OU dois revisores extraíram os dados de uma amostra de estudos elegíveis e obtiveram boa concordância (pelo menos 80%), sendo o restante extraído por um revisor.

(X) Sim
( ) Não

7. Os autores forneceram uma lista dos estudos excluídos e a justificativa para suas exclusões?

Para "Parcialmente sim":
□ Forneceu uma lista de todos os potenciais estudos relevantes que foram lidos em forma de texto completo, mas excluídos da revisão;

Para "Sim", também deve ter:
□ Justificou a exclusão de cada potencial estudo relevante.

( ) Sim
( ) Parcialmente sim
(X) Não

8. Os autores descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?

Para "Parcialmente sim" (todos os seguintes):
□ Descreveu população;
□ Descreveu intervenção;
□ Descreveu comparadores;
□ Descreveu desfechos;
□ Descreveu o desenho do estudo.

Para "Sim", também deve atender todos os seguintes:
□ Descreveu população em detalhes;
□ Descreveu intervenção em detalhes (incluindo doses, quando relevantes);
□ Descreveu comparadores em detalhes (incluindo doses, quando relevantes);

□ Descreveu configuração do estudo;
□ Duração do acompanhamento.

( ) Sim
(X) Parcialmente sim
( ) Não

9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RV) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?

ERC
Para "Parcialmente sim" deve ter avaliado o risco de viés de:
□ Alocação;
□ Falta de cegamento de pacientes e pesquisadores ao avaliar os resultados (desnecessário para desfechos objetivos, como mortalidade por todas as causas).

Para "Sim", também deve ter avaliado o risco de viés da:
□ Sequência de alocação que não era verdadeiramente aleatória;
□ Seleção do resultado relatado entre várias medições ou análises de um desfecho especificado.

(X) Sim
( ) Parcialmente sim
( ) Não

Estudos não randomizados
Para "Parcialmente sim" deve ter avaliado o risco de viés de:
□ Confundimento;
□ Seleção;

Para "Sim", também deve ter avaliado o risco de viés da:
□ Métodos utilizados para averiguar exposições e resultados;
□ Seleção do resultado relatado entre várias medições ou análises de um desfecho especificado;

( ) Sim
( ) Parcialmente sim
( ) Não

10. Os autores da revisão indicaram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?

□ Deve ter informado sobre as fontes de financiamento de cada estuo incluído.
Nota: Informações de que os revisores procuraram por essas informações, mas "não encontraram" também qualifica.

( ) Sim
(X) Não

11. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados?

ECR
Para "Sim":
□ Os autores justificaram a combinação dos dados em uma metanálise;
□ E usaram uma técnica ponderada apropriada para combinar os resultados dos estudos, ajustando para a heterogeneidade, se presente;
□ E investigaram as causas de qualquer heterogeneidade.

(X) Sim
( ) Não
( ) Nenhuma metanálise realizada

Estudos não randomizados
Para "Sim":

□ Os autores justificaram a combinação dos dados em uma metanálise;
□ E usaram uma técnica ponderada apropriada para combinar os resultados dos estudos, ajustando para a heterogeneidade, se presente;
□ E eles estatisticamente combinaram as estimativas de efeito dos ENR que foram ajustadas para Confundimento, ao invés de usarem dados brutos, ou justificando a combinação dos dados brutos quando estimativas de efeito não estavam disponíveis;
□ E relataram estimativas de resumo separadamente para ECR e ENR quando ambos foram incluídos na revisão.

( ) Sim
( ) Não
( ) Nenhuma metanálise realizada

12. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?

Para "sim"
□ Incluiu apenas ECR com baixo risco de viés;
□ OU, se a estimativa agrupada foi baseada em ERC e/ou ENR com variáveis riscos de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas de efeito resumidas.

(X) Sim
( ) Não
( ) Nenhuma metanálise realizada

13. Os autores da revisão responderam pelo risco de viés em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?

Para "sim":
□ Incluiu apenas ERC com baixo risco de viés;
□ OU, se ERC (com risco de viés moderado ou alto) ou ENR foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do risco de viés nos resultados.

( ) Sim
(X) Não

14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discutiram qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?

Para "sim":
□ Não houve heterogeneidade significativa nos resultados;
□ OU se houve heterogeneidade, os autores realizaram uma investigação das fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto disso no resultado da revisão.

(X) Sim
( ) Não

15. Se uma síntese quantitativa foi realizada, os autores da revisão conduziram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?

Para "sim"
□ Realizou testes gráficos ou estatísticos para viés de publicação e discutiu a probabilidade e a magnitude do impacto do viés de publicação;

( ) Sim
(X) Não
( ) Nenhuma metanálise realizada

16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão?

Para "sim" □ Os autores não relataram interesses concorrentes; □ OU os autores descreveram suas fontes de financiamento e como gerenciaram potenciais conflitos de interesse (X) Sim ( ) Não
AVALIAÇÃO FINAL: QUALIDADE BAIXA

O estudo de Chen e colaboradores[5] apresentou qualidade moderada.

CHEN ET AL., 2019
1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes PICO? *Para "Sim"* □ População; □ Intervenção; □ Comparador; □ Desfechos. Opcional (recomendado) □ Tempo de acompanhamento. (X) Sim ( ) Não
2. O relatório da revisão contém uma declaração explicita de que os métodos da revisão foram definidos antes da condução da revisão e justificando quaisquer desvios significativos do protocolo? *Para "Parcialmente sim"* Os autores afirmam que há um guia ou protocolo por escrito que inclui as seguintes questões: □ Questão da revisão; □ Estratégia de busca; □ Critérios de inclusão e exclusão; □ Avaliação do risco de viés. *Para "Sim"* Um protocolo similar ao do "parcialmente sim", mas que tenha sido registrado e especificado: □ Um plano de metanálise/síntese, se adequado; □ Um plano para investigar causas de heterogeneidade; □ Justificativa para quaisquer desvios do protocolo. ( ) Sim (X) Parcialmente sim ( ) Não
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção de desenhos dos estudos para inclusão na revisão? *Para "Sim", a revisão deve atender UM dos seguintes:* □ Explicação para incluir apenas Estudos Randomizados Controlados (ERC); □ OU explicação para incluir apenas estudos não randomizados; □ OU explicação para incluir tanto estudos clínicos randomizados quanto estudos não randomizados. ( ) Sim (X) Não
4. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura? *Para "Parcialmente sim" (todos os seguintes):* □ Pesquisou em pelo menos duas bases de dados (relevantes para a questão de pesquisa); □ Forneceu a chave de pesquisa ou estratégia de busca; □ Justificou restrições de publicações (ex: idioma). *Para "Sim", também deve atender todos os seguintes:* □ Pesquisou as referências dos estudos incluídos; □ Pesquisou os registros dos estudos; □ Incluiu/consultou especialistas no conteúdo; □ Quando relevante, procurou por literatura cinzenta; □ Conduziu busca 24 meses após a revisão.

( ) Sim
(X) Parcialmente sim
( ) Não

5. Os autores da revisão realizaram a seleção de estudos em duplicata?

Para "Sim", deve atender qualquer UM dos seguintes critérios:
□ Pelo menos dois revisores independentes concordaram sobre a seleção de estudos elegíveis e obtiveram um consenso sobre quais estudos incluir;
□ OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos elegíveis e obtiveram boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor.

( ) Sim
(X) Não

6. Os autores da revisão realizaram a seleção de dados em duplicata?

Para "Sim", deve atender qualquer UM dos seguintes critérios:
□ Pelo menos dois revisores alcançaram consenso sobre quais dados extrair dos estudos incluídos;
□ OU dois revisores extraíram os dados de uma amostra de estudos elegíveis e obtiveram boa concordância (pelo menos 80%), sendo o restante extraído por um revisor.

(X) Sim
( ) Não

7. Os autores forneceram uma lista dos estudos excluídos e a justificativa para suas exclusões?

Para "Parcialmente sim":
□ Forneceu uma lista de todos os potenciais estudos relevantes que foram lidos em forma de texto completo, mas excluídos da revisão;

Para "Sim", também deve ter:
□ Justificou a exclusão de cada potencial estudo relevante.

( ) Sim
( ) Parcialmente sim
(X) Não

8. Os autores descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?

Para "Parcialmente sim" (todos os seguintes):
□ Descreveu população;
□ Descreveu intervenção;
□ Descreveu comparadores;
□ Descreveu desfechos;
□ Descreveu o desenho do estudo.

Para "Sim", também deve atender todos os seguintes:
□ Descreveu população em detalhes;
□ Descreveu intervenção em detalhes (incluindo doses, quando relevantes);
□ Descreveu comparadores em detalhes (incluindo doses, quando relevantes);
□ Descreveu configuração do estudo;
□ Duração do acompanhamento.

( ) Sim
(X) Parcialmente sim
( ) Não

9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RV) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?

ERC

Para "Parcialmente sim" deve ter avaliado o risco de viés de:
□ Alocação;
□ Falta de cegamento de pacientes e pesquisadores ao avaliar os resultados (desnecessário para desfechos objetivos, como mortalidade por todas as causas).

Para "Sim", também deve ter avaliado o risco de viés da:
□ Sequência de alocação que não era verdadeiramente aleatória;
□ Seleção do resultado relatado entre várias medições ou análises de um desfecho especificado.

(X) Sim
( ) Parcialmente sim
( ) Não

Estudos não randomizados
Para "Parcialmente sim" deve ter avaliado o risco de viés de:
□ Confundimento;
□ Seleção;

Para "Sim", também deve ter avaliado o risco de viés da:
□ Métodos utilizados para averiguar exposições e resultados;
□ Seleção do resultado relatado entre várias medições ou análises de um desfecho especificado;

( ) Sim
( ) Parcialmente sim
( ) Não

10. Os autores da revisão indicaram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?

□ Deve ter informado sobre as fontes de financiamento de cada estuo incluído.
Nota: Informações de que os revisores procuraram por essas informações, mas "não encontraram" também qualifica.

( ) Sim
(X) Não

11. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados?

ECR
Para "Sim":
□ Os autores justificaram a combinação dos dados em uma metanálise;
□ E usaram uma técnica ponderada apropriada para combinar os resultados dos estudos, ajustando para a heterogeneidade, se presente;
□ E investigaram as causas de qualquer heterogeneidade.

(X) Sim
( ) Não
( ) Nenhuma metanálise realizada

Estudos não randomizados
Para "Sim":
□ Os autores justificaram a combinação dos dados em uma metanálise;
□ E usaram uma técnica ponderada apropriada para combinar os resultados dos estudos, ajustando para a heterogeneidade, se presente;
□ E eles estatisticamente combinaram as estimativas de efeito dos ENR que foram ajustadas para Confundimento, ao invés de usarem dados brutos, ou justificando a combinação dos dados brutos quando estimativas de efeito não estavam disponíveis;
□ E relataram estimativas de resumo separadamente para ECR e ENR quando ambos foram incluídos na revisão.

( ) Sim

( ) Não
( ) Nenhuma metanálise realizada

12. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?

Para "sim"
□ Incluiu apenas ECR com baixo risco de viés;
□ OU, se a estimativa agrupada foi baseada em ERC e/ou ENR com variáveis riscos de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas de efeito resumidas.

(X) Sim
( ) Não
( ) Nenhuma metanálise realizada

13. Os autores da revisão responderam pelo risco de viés em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?

Para "sim":
□ Incluiu apenas ERC com baixo risco de viés;
□ OU, se ERC (com risco de viés moderado ou alto) ou ENR foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do risco de viés nos resultados.

(X) Sim
( ) Não

14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discutiram qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?

Para "sim":
□ Não houve heterogeneidade significativa nos resultados;
□ OU se houve heterogeneidade, os autores realizaram uma investigação das fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto disso no resultado da revisão.

(X) Sim
( ) Não

15. Se uma síntese quantitativa foi realizada, os autores da revisão conduziram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?

Para "sim"
□ Realizou testes gráficos ou estatísticos para viés de publicação e discutiu a probabilidade e a magnitude do impacto do viés de publicação;

( ) Sim
(X) Não
( ) Nenhuma metanálise realizada

16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão?

Para "sim"
□ Os autores não relataram interesses concorrentes;
□ OU os autores descreveram suas fontes de financiamento e como gerenciaram potenciais conflitos de interesse

(X) Sim
( ) Não

AVALIAÇÃO FINAL: QUALIDADE MODERADA

O estudo de Rashid e colaboradores[6] apresentou qualidade muito baixa.

RASHID et al., 2019
1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes PICO? *Para "Sim"* □ População; □ Intervenção; □ Comparador; □ Desfechos. Opcional (recomendado) □ Tempo de acompanhamento. (X) Sim ( ) Não
2. O relatório da revisão contém uma declaração explicita de que os métodos da revisão foram definidos antes da condução da revisão e justificando quaisquer desvios significativos do protocolo? *Para "Parcialmente sim"* Os autores afirmam que há um guia ou protocolo por escrito que inclui as seguintes questões: □ Questão da revisão; □ Estratégia de busca; □ Critérios de inclusão e exclusão; □ Avaliação do risco de viés. *Para "Sim"* Um protocolo similar ao do "parcialmente sim", mas que tenha sido registrado e especificado: □ Um plano de metanálise/síntese, se adequado; □ Um plano para investigar causas de heterogeneidade; □ Justificativa para quaisquer desvios do protocolo. ( ) Sim (X) Parcialmente sim ( ) Não
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção de desenhos dos estudos para inclusão na revisão? *Para "Sim", a revisão deve atender UM dos seguintes:* □ Explicação para incluir apenas Estudos Randomizados Controlados (ERC); □ OU explicação para incluir apenas estudos não randomizados; □ OU explicação para incluir tanto estudos clínicos randomizados quanto estudos não randomizados. ( ) Sim (X) Não
4. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura? *Para "Parcialmente sim" (todos os seguintes):* □ Pesquisou em pelo menos duas bases de dados (relevantes para a questão de pesquisa); □ Forneceu a chave de pesquisa ou estratégia de busca; □ Justificou restrições de publicações (ex: idioma). *Para "Sim", também deve atender todos os seguintes:* □ Pesquisou as referências dos estudos incluídos; □ Pesquisou os registros dos estudos; □ Incluiu/consultou especialistas no conteúdo; □ Quando relevante, procurou por literatura cinzenta; □ Conduziu busca 24 meses após a revisão.

( ) Sim
(X) Parcialmente sim
( ) Não

5. Os autores da revisão realizaram a seleção de estudos em duplicata?

Para "Sim", deve atender qualquer UM dos seguintes critérios:
□ Pelo menos dois revisores independentes concordaram sobre a seleção de estudos elegíveis e obtiveram um consenso sobre quais estudos incluir;
□ OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos elegíveis e obtiveram boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor.

( ) Sim
(X) Não

6. Os autores da revisão realizaram a seleção de dados em duplicata?

Para "Sim", deve atender qualquer UM dos seguintes critérios:
□ Pelo menos dois revisores alcançaram consenso sobre quais dados extrair dos estudos incluídos;
□ OU dois revisores extraíram os dados de uma amostra de estudos elegíveis e obtiveram boa concordância (pelo menos 80%), sendo o restante extraído por um revisor.

(X) Sim
( ) Não

7. Os autores forneceram uma lista dos estudos excluídos e a justificativa para suas exclusões?

Para "Parcialmente sim":
□ Forneceu uma lista de todos os potenciais estudos relevantes que foram lidos em forma de texto completo, mas excluídos da revisão;

Para "Sim", também deve ter:
□ Justificou a exclusão de cada potencial estudo relevante.

( ) Sim
( ) Parcialmente sim
(X) Não

8. Os autores descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?

Para "Parcialmente sim" (todos os seguintes):
□ Descreveu população;
□ Descreveu intervenção;
□ Descreveu comparadores;
□ Descreveu desfechos;
□ Descreveu o desenho do estudo.

Para "Sim", também deve atender todos os seguintes:
□ Descreveu população em detalhes;
□ Descreveu intervenção em detalhes (incluindo doses, quando relevantes);
□ Descreveu comparadores em detalhes (incluindo doses, quando relevantes);
□ Descreveu configuração do estudo;
□ Duração do acompanhamento.

( ) Sim
(X) Parcialmente sim
( ) Não

9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RV) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?

ERC
Para "Parcialmente sim" deve ter avaliado o risco de viés de:
□ Alocação;
□ Falta de cegamento de pacientes e pesquisadores ao avaliar os resultados (desnecessário para desfechos objetivos, como mortalidade por todas as causas).

Para "Sim", também deve ter avaliado o risco de viés da:
□ Sequência de alocação que não era verdadeiramente aleatória;
□ Seleção do resultado relatado entre várias medições ou análises de um desfecho especificado.

( ) Sim
( ) Parcialmente sim
( ) Não

Estudos não randomizados
Para "Parcialmente sim" deve ter avaliado o risco de viés de:
□ Confundimento;
□ Seleção;

Para "Sim", também deve ter avaliado o risco de viés da:
□ Métodos utilizados para averiguar exposições e resultados;
□ Seleção do resultado relatado entre várias medições ou análises de um desfecho especificado;

( ) Sim
( ) Parcialmente sim
(X) Não

10. Os autores da revisão indicaram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?

□ Deve ter informado sobre as fontes de financiamento de cada estuo incluído.
Nota: Informações de que os revisores procuraram por essas informações, mas "não encontraram" também qualifica.

( ) Sim
(X) Não

11. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados?

ECR
Para "Sim":
□ Os autores justificaram a combinação dos dados em uma metanálise;
□ E usaram uma técnica ponderada apropriada para combinar os resultados dos estudos, ajustando para a heterogeneidade, se presente;
□ E investigaram as causas de qualquer heterogeneidade.

( ) Sim
( ) Não
( ) Nenhuma metanálise realizada

Estudos não randomizados
Para "Sim":
□ Os autores justificaram a combinação dos dados em uma metanálise;
□ E usaram uma técnica ponderada apropriada para combinar os resultados dos estudos, ajustando para a heterogeneidade, se presente;
□ E eles estatisticamente combinaram as estimativas de efeito dos ENR que foram ajustadas para Confundimento, ao invés de usarem dados brutos, ou justificando a combinação dos dados brutos quando estimativas de efeito não estavam disponíveis;
□ E relataram estimativas de resumo separadamente para ECR e ENR quando ambos foram incluídos na revisão.

( ) Sim
( ) Não
(X) Nenhuma metanálise realizada

12. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?

Para "sim"
□ Incluiu apenas ECR com baixo risco de viés;
□ OU, se a estimativa agrupada foi baseada em ERC e/ou ENR com variáveis riscos de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas de efeito resumidas.

( ) Sim
( ) Não
(X) Nenhuma metanálise realizada

13. Os autores da revisão responderam pelo risco de viés em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?

Para "sim":
□ Incluiu apenas ERC com baixo risco de viés;
□ OU, se ERC (com risco de viés moderado ou alto) ou ENR foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do risco de viés nos resultados.

( ) Sim
(X) Não

14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discutiram qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?

Para "sim":
□ Não houve heterogeneidade significativa nos resultados;
□ OU se houve heterogeneidade, os autores realizaram uma investigação das fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto disso no resultado da revisão.

( ) Sim
(X) Não

15. Se uma síntese quantitativa foi realizada, os autores da revisão conduziram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?

Para "sim"
□ Realizou testes gráficos ou estatísticos para viés de publicação e discutiu a probabilidade e a magnitude do impacto do viés de publicação;

( ) Sim
( ) Não
(X) Nenhuma metanálise realizada

16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão?

Para "sim"
□ Os autores não relataram interesses concorrentes;
□ OU os autores descreveram suas fontes de financiamento e como gerenciaram potenciais conflitos de interesse

(X) Sim
( ) Não

AVALIAÇÃO FINAL: QUALIDADE MUITO BAIXA

2.6. Síntese dos resultados do levetiracetam

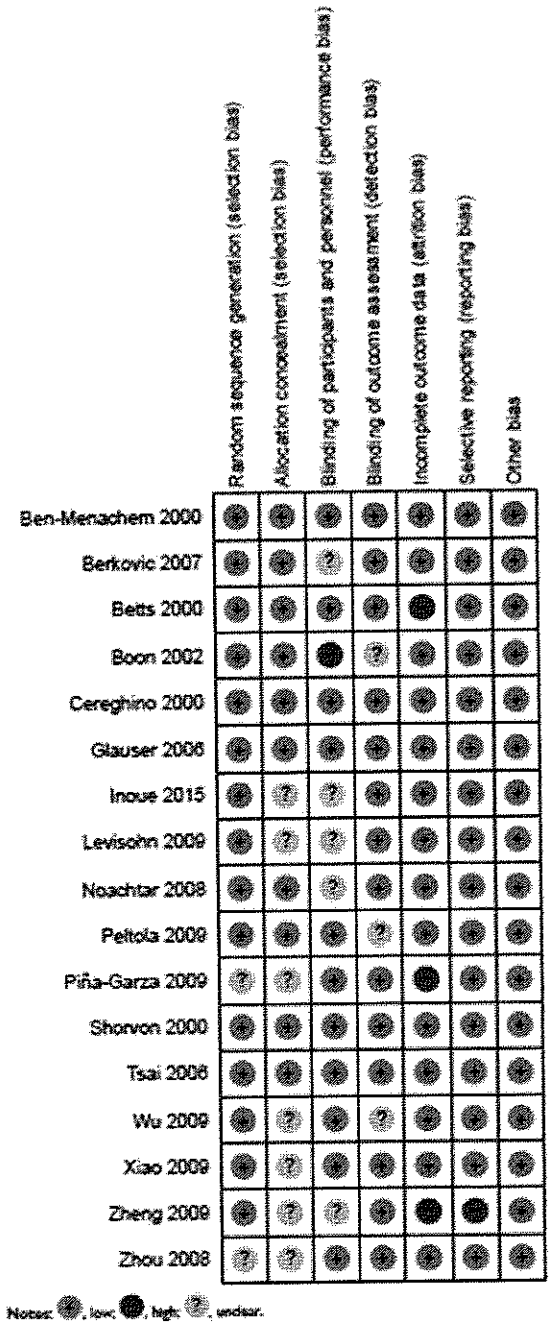
Três novos estudos[4–6] foram adicionados desde a última atualização do PCDT de epilepsia em 2017.

2.6.1. Chen et al. 2019

Chen e colaboradores realizaram uma metanálise para investigar o perfil de eficácia e segurança do levetiracetam como terapia complementar em 3205 pacientes com epilepsia refratária oriundos de 17 estudos randomizados controlados (14 estudos com pacientes adultos e 3 estudos com crianças).[5]

A Figura 2 apresenta o risco de viés dos estudos incluídos. E vemos que a maioria dos estudos apresentam baixo nível de viés.

Figura 2. Risco de viés

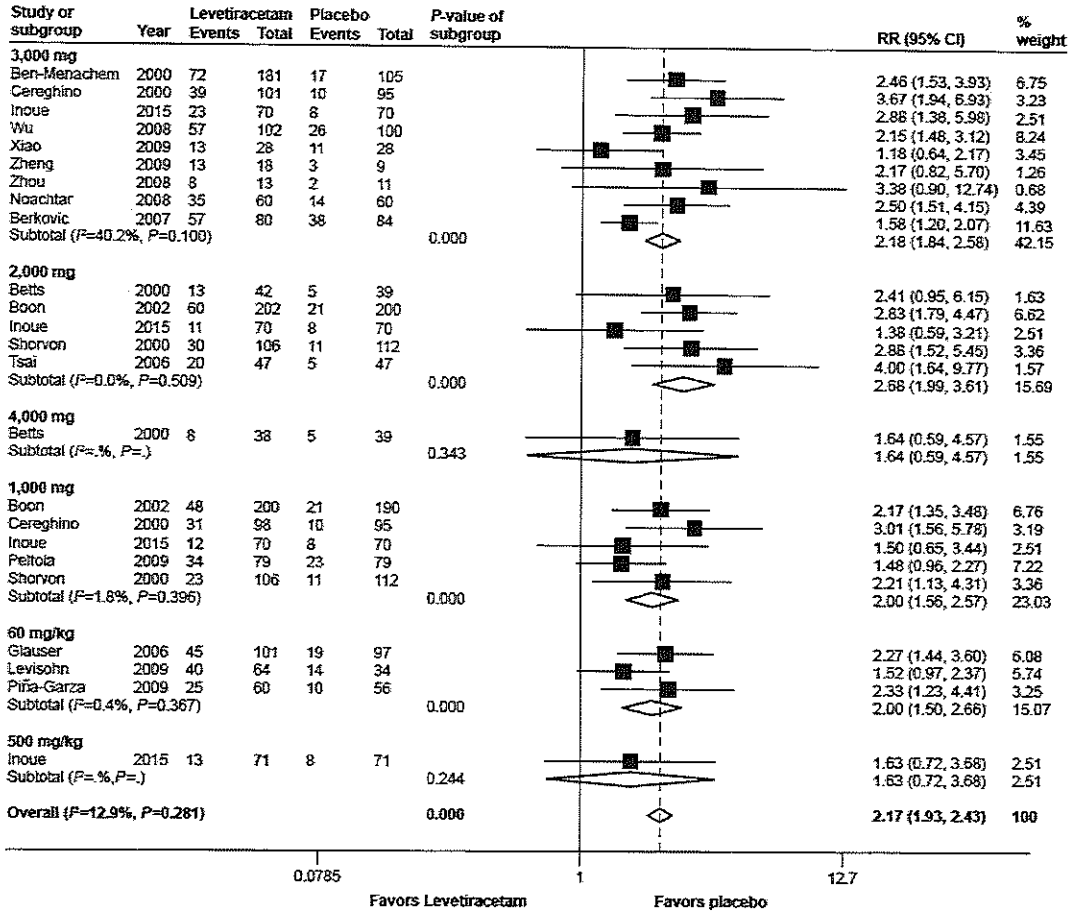


As estimativas combinadas de taxas de risco (RRs) para 50%, 75% e 100% de redução em relação à linha de base foram calculadas usando o modelo de efeito fixo ou modelo de efeito aleatório. Eventos adversos graves e retiradas induzidas por intervenções e os efeitos colaterais mais comuns foram analisados.[5]

Em termos de redução de 50% das crises em comparação à da linha de base, as estimativas combinadas sugeriram que o levetiracetam é um medicamento antiepilético

eficaz em doses que variam de 1000 a 3000 mg/dia para adultos (RR=2,00 para 1000 mg/dia, RR=2,68 para 2000 mg/dia, RR=2,18 para 3000 mg/dia) e 60 mg/kg/dia para crianças (RR=2,00) em comparação ao placebo.[5]

Figura 3. *Forest plot* de redução de 50% das crises em comparação à da linha de base. Levetiracetam versus placebo



Da mesma forma, quanto à ausência de crises convulsivas, o levetiracetam teve uma vantagem sobre o placebo em doses entre 1000 e 3000 mg/dia para adultos (RR=5,84 para 1000 mg/dia, RR=4,55 para 2000 mg/dia e RR=4,57 para 3000 mg/dia) 60 mg/kg/dia para crianças (RR=4,52). Em relação ao perfil de segurança, os pacientes tratados com levetiracetam tiveram uma ocorrência significativamente maior que o placebo para os seguintes eventos: sonolência, astenia, tontura, infecção, nasofaringite, ansiedade e irritabilidade. No entanto, a maioria dos estudos relatou que esses eventos adversos foram leves e transitórios.[5]

Figura 4. Florest plot ausência de crises convulsivas. Levetiracetam versus placebo

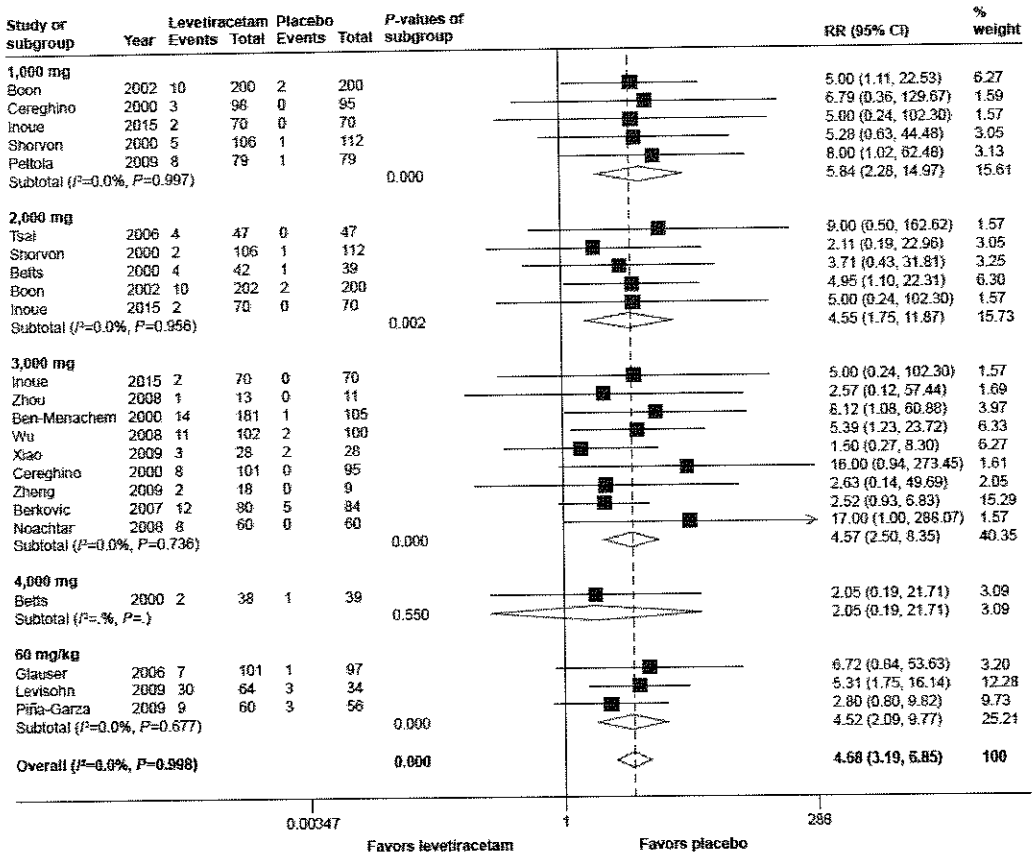


Figura 5. *Forest plot* de redução de 75% das crises em comparação à da linha de base. Levetiracetam versus placebo

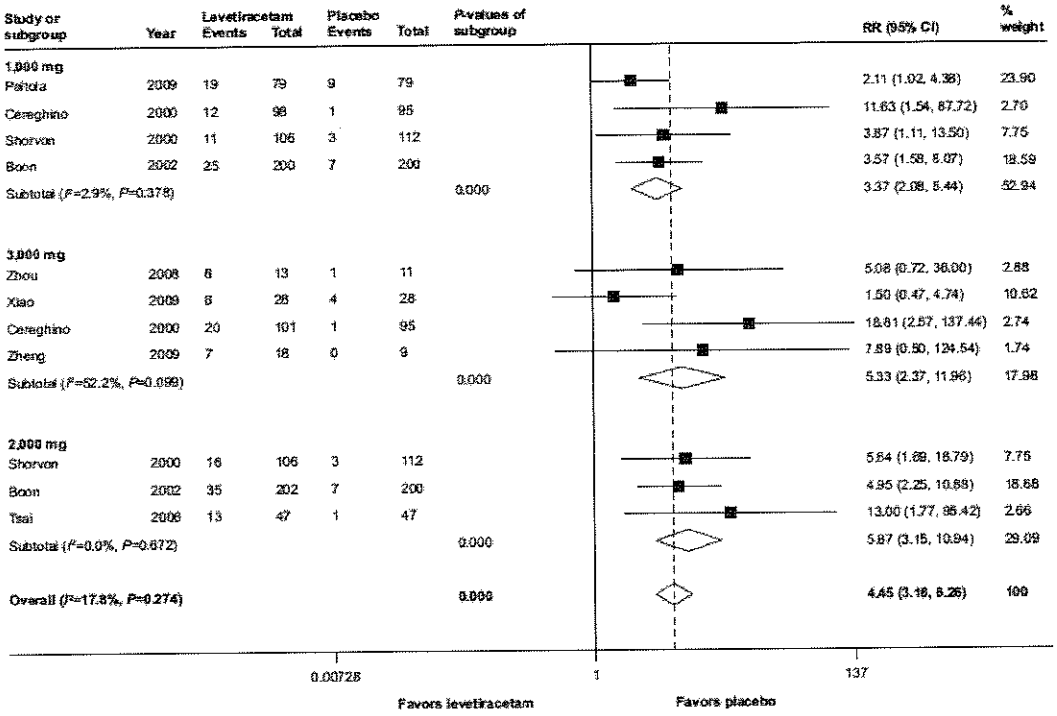
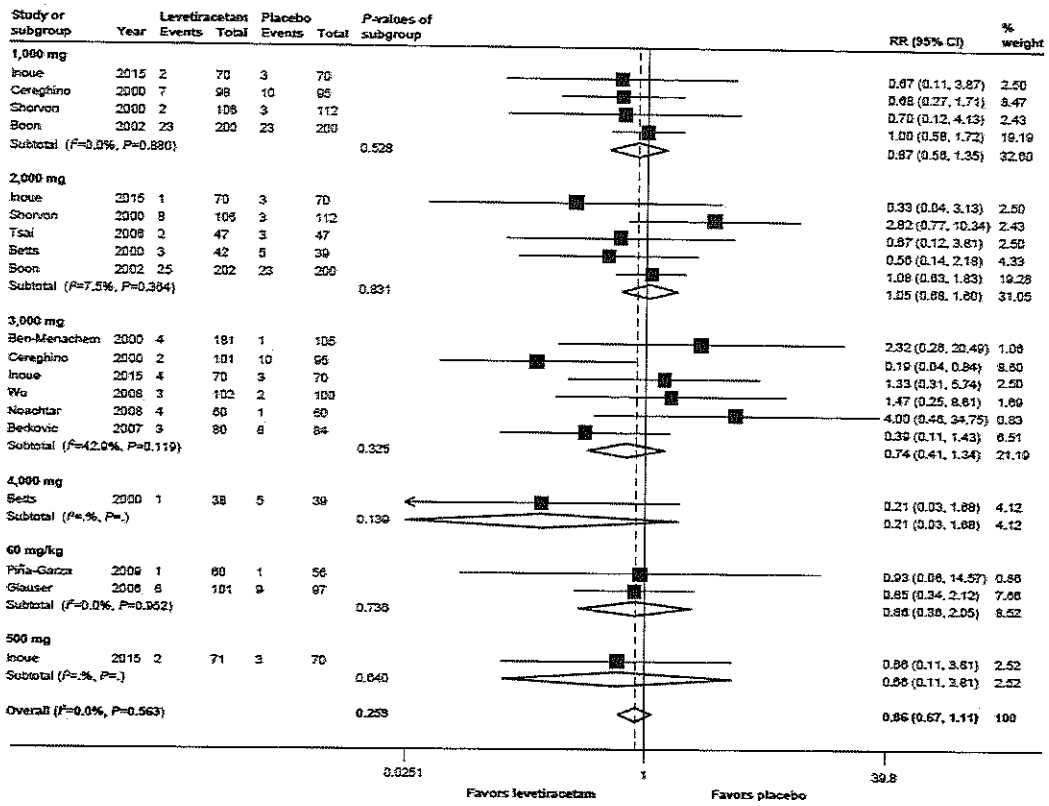


Figura 6. Forest plot eventos adversos graves. Levetiracetam versus placebo



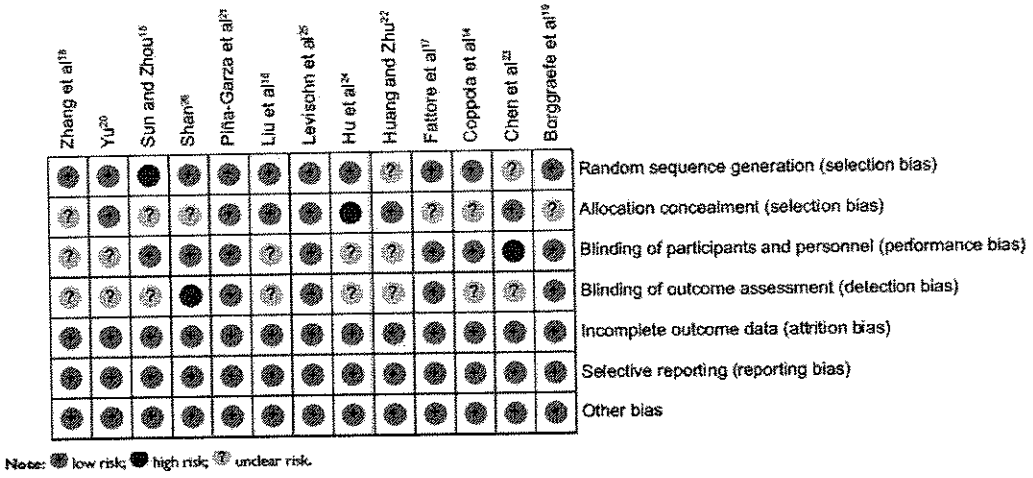
Diante dos resultados apresentados, pode-se concluir que levetiracetam é um medicamento antiepilético eficaz para adultos (doses de 1000 a 3000 mg/dia) e crianças (dose média de 60 mg/kg/dia) com crises refratárias generalizadas ou de início parcial, com perfil de segurança favorável.[5]

2.6.2.Zhang et al 2018

Zhang e colaboradores avaliariam a eficácia clínica, segurança e tolerabilidade do levetiracetam como terapia mono- ou adjuvante no tratamento de 1013 crianças e adolescentes com epilepsia em uma metanálise de 13 estudos randomizados controlados.[4]

A Figura 7 apresente o risco de viés dos estudos incluídos. E é possível visualizar que os estudos apresentam alto risco de viés.

Figura 7. Risco de viés



Os autores compararam levetiracetam com outros medicamentos antiepilépticos (oxcarbazepina, valproato, sultiame, carbamazepina e placebo), e viram que o levetiracetam apresentou uma taxa comparável de ausência de crises (RR=1,16; IC 95%:1,03 - 1,31; p=0,30). Em relação à redução da frequência de crises em 50% em relação à linha de base, levetiracetam também se mostrou equivalente aos medicamentos mencionados acima (RR=1,08; IC 95%: 1,01 - 1,16; p=0,35).[4]

Figura 8. Forest plot da taxa de ausência de crise

Study or subgroup	Levetiracetam events	Total	Control events	Total	Weight (%)	Risk ratio M-H, random, 95% CI
Oxcarbazepine						
Chen et al[illegible]	37	55	32	48	12.7	1.01 (0.77–1.32)
Coppola et al[illegible]	19	21	13	18	11.5	1.25 (0.91–1.72)
Hu et al[illegible]	29	40	27	41	12.1	1.10 (0.82–1.47)
Shen[illegible]	37	53	30	51	12.1	1.19 (0.89–1.59)
Zhang et al[illegible]	17	41	24	48	7.9	0.83 (0.52–1.31)
Subtotal (95% CI)		**210**		**206**	**58.2**	**1.09 (0.95–1.26)**
Total events	139		125			
Heterogeneity: τ^2=0.00; χ^2=2.85, df=4 (P=0.58); I^2=0						
Test for overall effect: Z=1.26 (P=0.21)						
Placebo						
Fattore et al[illegible]	7	39	0	21	0.4	8.46 (0.51–141.19)
Levitchin et al[illegible]	30	64	3	34	2.1	5.31 (1.75–16.14)
Pilla-Garza et al[illegible]	9	60	3	55	1.7	2.80 (0.80–9.82)
Subtotal (95% CI)		**162**		**111**	**4.2**	**4.28 (1.82–9.46)**
Total events	46		6			
Heterogeneity: τ^2=0.00; χ^2=0.84, df=2 (P=0.66); I^2=0						
Test for overall effect: Z=3.56 (P=0.0004)						
Sultiame						
Borggraefe et al[illegible]	17	21	20	22	13.5	0.89 (0.70–1.14)
Subtotal (95% CI)		**21**		**22**	**13.5**	**0.89 (0.70–1.14)**
Total events	17		20			
Heterogeneity: not applicable						
Test for overall effect: Z=0.92 (P=0.36)						
Valproate						
Liu et al[illegible]	10	50	11	50	4.0	0.91 (0.42–1.95)
Sun and Zhou[illegible]	11	34	5	34	3.2	1.83 (0.77–4.39)
Yu[illegible]	25	30	23	30	13.2	1.09 (0.84–1.40)
Subtotal (95% CI)		**114**		**114**	**20.4**	**1.11 (0.88–1.40)**
Total events	46		40			
Heterogeneity: τ^2=0.00; χ^2=1.65, df=2 (P=0.44); I^2=0						
Test for overall effect: Z=0.87 (P=0.38)						
Carbamazepine						
Huang and Zhu[illegible]	10	27	15	26	5.8	0.64 (0.36–1.16)
Subtotal (95% CI)		**27**		**26**	**5.8**	**0.64 (0.36–1.16)**
Total events	10		15			
Heterogeneity: not applicable						
Test for overall effect: Z=1.47 (P=0.14)						
Total (95% CI)		**534**		**479**	**100**	**1.08 (0.92–1.30)**
Total events	252		207			
Heterogeneity: τ^2=0.04; χ^2=24.53, df=12 (P=0.02); I^2=51%						
Test for overall effect: Z=1.03 (P=0.30)						

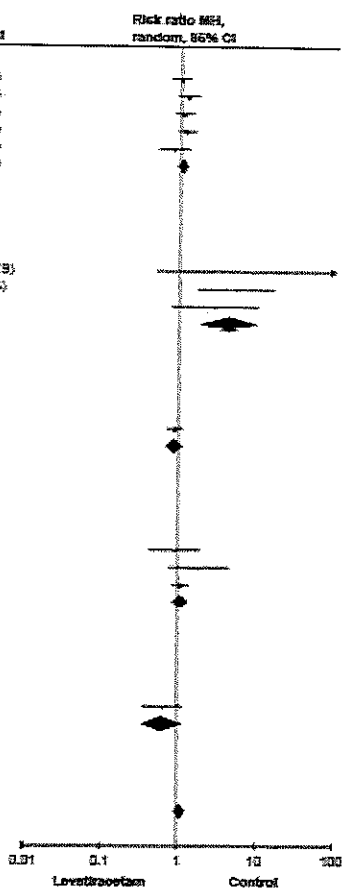
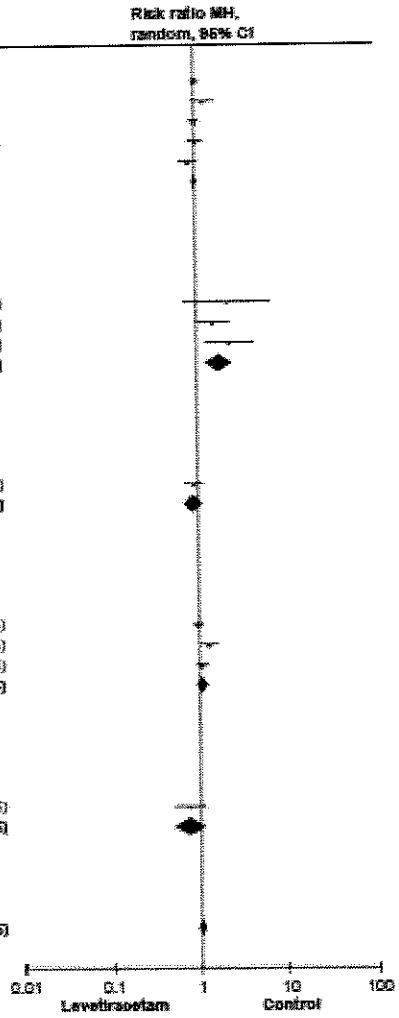


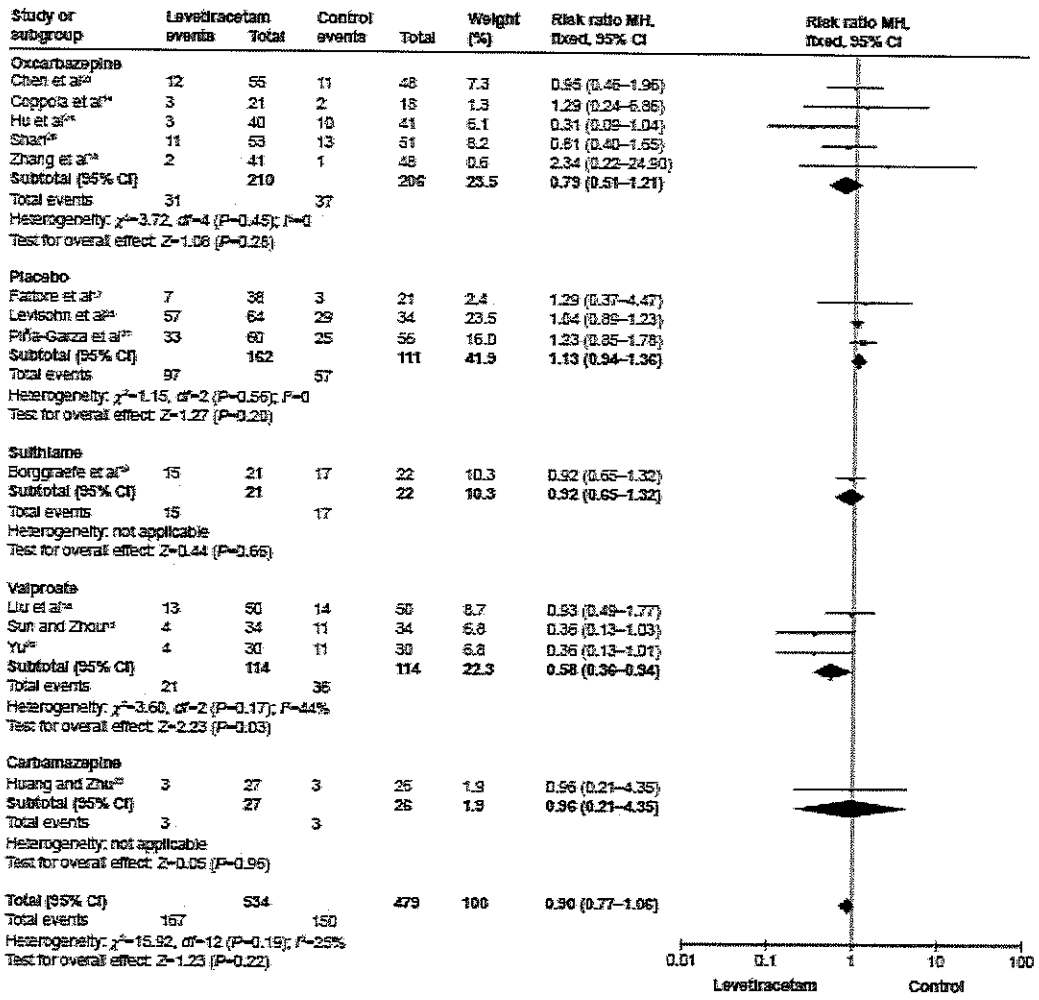
Figura 9. Forest plot da redução da frequência de crises ≥ 50% da linha de base: levetiracetam versus outros medicamentos antiepileticos.

Study or subgroup	Levetiracetam events	Total	Control events	Total	Weight (%)	Risk ratio MH, random, 95% CI
Oxcarbazepine						
Chen et al[22]	50	55	43	48	13.2	1.01 (0.89–1.15)
Coppola et al[14]	19	21	13	18	6.0	1.25 (0.91–1.72)
Hu et al[24]	36	40	37	41	12.4	1.00 (0.86–1.16)
Shan[25]	42	53	40	51	9.9	1.01 (0.83–1.23)
Zhang et al[16]	28	41	39	48	8.0	0.84 (0.66–1.08)
Subtotal (95% CI)		**210**		**206**	**49.6**	**1.00 (0.93–1.08)**
Total events	175		172			
Heterogeneity: τ^2=0.00; χ^2=3.91, df=4 (P=0.42); I^2=0						
Test for overall effect: Z=0.07 (P=0.94)						
Placebo						
Fattore et al[11]	12	38	3	21	0.7	2.21 (0.70–6.96)
Levisohn et al[26]	40	64	14	34	3.7	1.52 (0.97–2.37)
Piña-Garza et al[27]	25	60	10	56	2.1	2.33 (1.23–4.41)
Subtotal (95% CI)		**162**		**111**	**6.5**	**1.79 (1.28–2.63)**
Total events	77		27			
Heterogeneity: τ^2=0.00; χ^2=1.38, df=2 (P=0.50); I^2=0						
Test for overall effect: Z=3.27 (P=0.001)						
Sulthiame						
Bongraefe et al[28]	17	21	20	22	8.2	0.89 (0.70–1.14)
Subtotal (95% CI)		**21**		**22**	**8.2**	**0.89 (0.70–1.14)**
Total events	17		20			
Heterogeneity: not applicable						
Test for overall effect: Z=0.92 (P=0.36)						
Valproate						
Liu et al[29]	43	50	44	50	12.0	0.98 (0.84–1.14)
Sun and Zhou[30]	31	34	24	34	8.3	1.29 (1.02–1.64)
Yu[31]	28	30	26	30	11.2	1.08 (0.91–1.28)
Subtotal (95% CI)		**114**		**114**	**31.8**	**1.08 (0.93–1.26)**
Total events	102		94			
Heterogeneity: τ^2=0.01; χ^2=3.85, df=2 (P=0.15); I^2=48%						
Test for overall effect: Z=1.06 (P=0.29)						
Carbamazepine						
Huang and Zhu[32]	15	27	19	26	4.2	0.76 (0.50–1.15)
Subtotal (95% CI)		**27**		**26**	**4.2**	**0.76 (0.50–1.15)**
Total events	15		19			
Heterogeneity: not applicable						
Test for overall effect: Z=1.31 (P=0.19)						
Total (95% CI)		**534**		**479**	**100**	**1.06 (0.96–1.16)**
Total events	386		332			
Heterogeneity: τ^2=0.01; χ^2=25.87, df=12 (P=0.01); I^2=54%						
Test for overall effect: Z=0.94 (P=0.35)						



Apesar dos pacientes tratados com levetiracetam apresentarem menor incidência de eventos colaterais em comparação com os pacientes tratados com os medicamentos supracitados (RR=0,90; IC 95%: 0,77 - 1,06), a diferença entre eles foi pequena e não foi estatisticamente significativa (p=0,22).[4]

Figura 10. Forest plot de eventos adversos: levetiracetam versus outros medicamentos antiepileticos.



O levetiracetam provou sua eficácia no tratamento monoterapia ou adjuvante em crianças e adultos com epilepsia. São necessários estudos maiores, de longo prazo, bem conduzidos e randomizados duplo-cegos para avaliar sua eficácia, segurança, tolerabilidade e efeitos adversos em crianças de todas as faixas etárias.[4]

2.6.3. Rashid et al 2020

Rashid e colaboradores[6] realizaram uma revisão sistemática de estudos descritivos para avaliar relatos de eventos adversos cutâneos relacionados ao uso de levetiracetam em pacientes com vários tipos de epilepsia. Foram revisados dados de 24 estudos, incluindo 25 pacientes (12 mulheres e 13 homens) com idades entre 40 semanas e 73 anos. Os pacientes receberam entre 500 mg/dia e 3000 mg/dia de levetiracetam.

Entre os pacientes avaliados, houve reações medicamentosas com eosinofilia e síndrome dos sintomas sistêmicos, síndrome de *Steven-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa generalizada aguda, hiperpigmentação generalizada e vasculite leucocitoclástica foram observadas entre os pacientes incluídos.[6]

A cessação imediata do medicamento, fornecendo cuidados de suporte e uso de anti-histamínicos e anti-inflamatórios tópicos parecia ser a base do manejo, e todos os pacientes se recuperaram.[6]

2.7. Síntese dos resultados da bioequivalência do ETIRA®

A fim de verificar se a formulação teste de Levetiracetam sob a forma de comprimido revestido (Levetiracetam 1000mg – Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) seria bioequivalente à formulação de referência (Keppra® 750mg – UCB Farchim SA.) quando administrada em jejum, a Aché patrocinou um ensaio aberto, de dose única, randomizado, cruzado, com dois tratamentos, dois períodos, duas sequências e utilizando sujeitos sadios e de ambos os gêneros com idade variando entre 18-50 anos.[7] Com base neste estudo, a ANVISA concedeu o registro de Etira no Brasil.

Foram randomizados e incluídos nessa análise estatística 40 sujeitos sadios a fim de que o estudo finalizasse com um poder mínimo de 80%. Os parâmetros C_{max_D}, $ASC_{0\text{-}t_D}$, $ASC_{0\text{-}inf_D}$, T_{max}, $ASC_{\%extrap}$, $T_{1/2}$ e K_{el}, foram determinados utilizando o software *WinNonlin* (*Phoenix*) conforme havia sido previsto no protocolo clínico. As análises estatísticas foram executadas no módulo *Bioequivalence Wizard*, que automaticamente calcula os intervalos de confiança e estima todas as estatísticas adicionais necessárias ao estudo.[7]

Considerando os p-valores não foram constatadas diferenças significativas ao nível de 5% de significância para o fator "Período" em nenhum dos parâmetros avaliados - $Ln_C_{max_D}$, $Ln_ASC_{0\text{-}t_D}$ e $Ln_ASC_{0\text{-}inf_D}$. Para os parâmetros $Ln_ASC_{0\text{-}t_D}$ e $Ln_ASC_{0\text{-}inf_D}$ foram observados possíveis efeitos para os fatores "Sequência" e "Tratamento", aos níveis de significância de 10% e 5%, respectivamente. Assim sendo conclui-se que as médias resultantes dos dois tratamentos, para os parâmetros em que se observou possível efeito, apresentam diferenças significativas.[7]

Para concluir pela equivalência de biodisponibilidade entre os tratamentos, empregou-se a seguinte regra para a conclusão: os intervalos, com 90% de confiança (*Shortest C.I.*), construídos para a razão das médias geométricas dos parâmetros C_{max_D} e $ASC_{0\text{-}t_D}$ (teste/comparador) deveriam estar todos compreendidos entre 80.00%-125.00% (dados transformados para o *Ln*) conforme previsto no protocolo clínico. O ensaio ocorreu normalmente, sem nenhuma ocorrência de reação adversa grave.

Devido às concentrações diferentes do medicamento teste (Etira 1000mg) e comparador (Keppra 750mg), durante a etapa estatística do estudo foi realizada a normalização dos parâmetros farmacocinéticos pela dose.[22] Essa correção é possível, pois o levetiracetam apresenta linearidade farmacocinética na extensão de 500 – 5000mg.

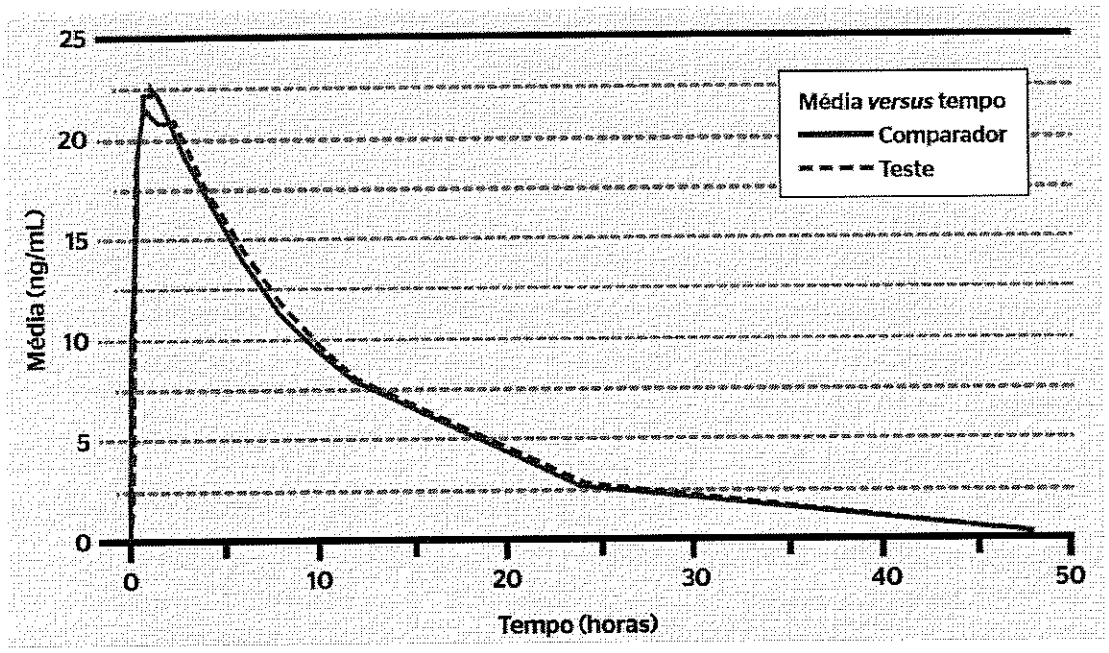
Para obter a conclusão de comparabilidade entre os medicamentos, os extremos do intervalo de confiança construído para as médias geométricas dos parâmetros primários de concentração máxima (Cmax) e área sob a curva (ASC) deveriam estar compreendidos entre 80% e 125%. Os resultados podem ser observados na Tabela 4 e as curvas médias das concentrações plasmáticas versus tempo do levetiracetam depois da administração oral da formulação de teste (tratamento B) e do comparador (tratamento A) podem ser visualizadas na Figura 11.

Tabela 4. Intervalos de confiança (IC) de 90% para a razão entre Etira e o comparador

$C_{máx}$	$ASC_{0\text{-}t}$
93,49% - 106,69%	101,24% - 107,17%
Poder do teste	
99,99%	100%

$ASC_{0\text{-}t}$, área sob a curva do tempo zero até tempo t.

Figura 11. Curvas médias da concentração plasmática versus tempo do levetiracetam após a administração oral da formulação teste (tratamento B) e comparador (tratamento A). Curvas normalizadas pela dose administrada



Dessa forma, pode-se constatar que as curvas farmacocinéticas dos medicamentos ETIRA e comparador são consideradas estatisticamente comparáveis em relação à velocidade (Cmax) e extensão (ASC) de absorção quando administrados em jejum e após normalização da dose, uma vez que os resultados cumpriram com os requisitos da legislação nacional no processo de registro do medicamento.

O estudo concluiu que o Levetiracetam 1000mg (Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) sob a forma de comprimido revestido versus o Keppra® 750mg (UCB Farchim SA.) são bioequivalentes em jejum, recebendo assim o registro do produto.[7]

2.8. Considerações finais

O levetiracetam é um análogo do piracetam, introduzido no mercado em 2000, e que agora é comercializado em mais de 50 países. Com base nos resultados de ensaios pivotais duplo cegos realizados nos Estados Unidos e na Europa, seu uso como terapia adjuvante para crises focais em adultos foi aprovado, e apresenta controle eficaz de crises em adultos, tanto focais quanto generalizadas. Verificou-se que tem efeito antiepiléptico não inferior à carbamazepina.[1]

Na última atualização do PCDT de epilepsia do Ministério da Saúde[1], nota-se que os dados de eficácia e segurança do levetiracetam para tratamento em segunda linha da epilepsia em adultos já estavam bem estabelecidos.

A metanálise de Mbizvo e colaboradores[17], com 11 estudos e 1861 pacientes participantes, concluiu que, comparado a placebo, o levetiracetam (2g/dia) como terapia adjuvante proporcionou redução quatro vezes maior de crises focais em adultos (taxa de resposta de 30%). Em crianças, na dose de 60mg/kg/dia, apresenta o dobro de eficácia em relação a placebo, com taxa de resposta de 25%.[17]

A eficácia e segurança do levetiracetam foram confirmadas na metanálise de Fang e colaboradores[18], na qual o medicamento foi significativamente superior ao placebo na redução na frequência de crises em pelo menos 50% e no índice de pacientes com remissão de crises quando utilizado como terapia adjuvante em epilepsias com múltiplos tipos de crises, além de ter demonstrado frequência muito baixa de efeitos adversos sérios (trombocitopenia, leucopenia, rash cutâneo).

As novas metanálises[4-6] confirmam o perfil de eficácia e segurança de levetiracetam como terapia de segunda linha no tratamento de diversos tipos de epilepsia.

O estudo de bioequivalência, com base no qual a ANVISA concedeu o registro de Etira no Brasil, concluiu que o Levetiracetam 1000mg (Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) sob a forma de comprimido revestido versus o Keppra® 750mg (UCB Farchim SA.) são bioequivalentes em jejum após normalização dos parâmetros farmacocinéticos pela dose durante a etapa estatística, dada a linearidade farmacocinética na extensão de 500mg a 5000mg.[7]

ETIRA® é um tratamento seguro e eficaz no tratamento de epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de 6 anos (12 anos para crises tônico-clônico generalizadas) como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico de primeira linha.

Os comprimidos de 500mg e 1.000mg estão em acordo com as doses preconizadas no PCDT, sendo a dose inicial de 500 mg 2 x/dia; o escalonamento de 500 mg/semana; a dose máxima de 3000 mg/dia e intervalo de dose 2 administrações ao dia. Além disso, comprimidos de 500mg e 1000mg oferecem maior comodidade posológica ao paciente[2] devido à ingestão de menor número de comprimidos por dia, o que auxilia na maior

adesão ao tratamento. Logo, com comprimidos de Etira 500mg com vinco e 1000mg, é possível atender a diferentes concentrações preconizadas em bula (Tabela 5).

Tabela 5. Descrição das doses da bula

Monoterapia para crises focais/parciais com ou sem generalização secundária em > 16 anos		
Dose inicial= 250mg, 2x/dia= meio cp de Etira 500mg, 2x/dia	Aumento após 2 semanas para 500mg, 2x/dia= 1cp de Etira 500mg, 2x/dia	Dose máxima= 1500mg, 2x/dia= 1cp Etira 1000mg + 1cp Etira 500mg, 2x/dia
Terapia adjuvante em > 12 anos e > 50Kg e em adultos		
Dose inicial= 500mg, 2x/dia= 1cp de Etira 500mg, 2x/dia	Aumento de 500mg, 2x/dia= 1cp de Etira 500mg, 2x/dia	Dose máxima= 1500mg, 2x/dia= 1cp Etira 1000mg + 1cp Etira 500mg, 2x/dia OU 3cp de Etira 500mg, 2x/dia
Terapia adjuvante em 6 a 17 anos e < 50Kg		
25Kg	Dose inicial= 250mg, 2x/dia= meio cp de Etira 500mg, 2x/dia	Dose máxima= 750mg, 2x/dia= 1cp Etira 500mg + meio cp Etira 500mg, 2x/dia

OBSERVAÇÃO: crianças com peso inferior a 25Kg devem iniciar o tratamento com levetiracetam solução oral, preferencialmente.

- Os estudos apresentados neste documento, o estudo de bioequivalência e o estudo clínico próprio (citado a seguir) incluem evidências científicas de eficácia e de segurança de levetiracetam nas concentrações 500mg e 100mg para a subpopulação de interesse:Pacientes com epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de 6 anos (12 anos para crises tônico - clônico generalizadas) como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico de primeira linha;
- Crises mioclônicas em pacientes com EMJ, como terapia adjuvante em casos refratários.

Em suma, Etira é destinado ao mesmo estágio da epilepsia em que hoje está determinado o uso de levetiracetam no atual PCDT para o tratamento da Epilepsia, disponibilizando duas novas apresentações de levetiracetam (500 mg com vinco e 1.000 mg) a serem utilizadas exatamente nas mesmas doses diárias de tratamento e indicações hoje preconizadas no SUS.

O modo, o tempo de utilização e a posologia do Etira (levetiracetam) é exatamente a mesma preconizada no atual PCDT para o tratamento da Epilepsia, disponibilizando duas novas apresentações de levetiracetam (500 mg e 1.000 mg). A comparação entre o Etira (Levetiracetam) e as demais marcas e apresentações de levetiracetam adquiridas pelo SUS é a proposta econômica de seu fabricante para redução do atual gasto do SUS com a aquisição de levetiracetam.

2.9. Estudo fase III sobre eficácia e segurança de Etira® como terapia adjunta para epilepsia focal refratária - Estudo *in press*

O medicamento Etira® possui um estudo próprio de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que avalia a eficácia e a segurança do levetiracetam (LEV) em crianças e adultos (4-65 anos) como tratamento adjuvante para crises de início focal em 114 pacientes já tratados com até três FAEs[23]. Este estudo foi submetido e aprovado pela Revista de Neuro-Psiquiatria em agosto de 2020, porém ainda não está publicado.

Conduzido em oito centros de pesquisa no Brasil, sendo três no estado de São Paulo (UNIFESP, HC-FMUSP e USP Ribeirão Preto), um no Rio Grande do Sul (PUC-RS), um no Rio de Janeiro (HUFF), um em Santa Catarina (UFSC), um no Paraná (INC) e um em Pernambuco (IMIP). O protocolo do estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética Independentes de cada um destes centros de pesquisa. O estudo titulado "Efficacy and safety of levetiracetam as an adjunctive therapy for refractory focal epilepsy" foi submetido à Revista Arquivos de Neuro-psiquiatria e aprovado em agosto de 2020.

O período total do estudo compreendeu 30 semanas, subdivididas em três períodos:

- Basal: 8 semanas, sendo mantido o regime terapêutico previamente à inclusão no estudo nas quatro primeiras semanas e nas quatro últimas o estudo tornou-se simples-cego com a adição de placebo.

- Tratamento: período duplo-cego de 16 semanas, os participantes foram randomizados na proporção 1:1 para levetiracetam ou placebo, sendo realizada

titulação progressiva a cada duas semanas de 20 mg/kg/dia até 60 mg/kg/dia em pacientes de 4 a 15 anos de idade e 1.000 mg/dia até 3.000 mg/dia para aqueles acima de 15 anos nas quatro primeiras semanas seguidas de 12 semanas de tratamento na dose máxima tolerada. Caso o participante não tolerasse, a dose poderia retornar para 2.000 mg/dia ou 40 mg/kg/dia. Caso os participantes não tolerassem as doses menores, os participantes eram excluídos do estudo.

- Extensão: período duplo-cego, incluindo participantes que concordaram em continuar no estudo, sendo mantido o tratamento para aqueles do grupo levetiracetam e realizada a conversão para o tratamento ativo para participantes do grupo placebo, iniciando com a titulação a cada duas semanas.

A análise de eficácia primária foi baseada na proporção de pacientes que apresentaram redução ≥50% no número médio de crises epilépticas focais semanais, durante 16 semanas, e a analise secundária de eficácia avaliou a variação do número médio semanal das crises focais (IA), crises focais com comprometimento da consciencia (IB) e crises focais com evolução para crise tônico-clônica bilateral (IC), proporção de participantes com redução de pelo menos 50% no número médio de dias na semana com crises focais, a proporção de participantes sem nenhum tipo de crise epiléptica durante o período e qualidade de vida

Os pacientes foram randomizados para receber placebo ou LEV, titulado a cada duas semanas de 20 mg/kg/dia ou 1.000 mg/dia até 60 mg/kg/dia ou 3.000 mg/dia. LEV foi significativamente superior ao placebo (p = 0,0031), com 38,7% dos participantes no grupo LEV e 14,3% no grupo controle que apresentaram redução das crises focais. LEV apresenta bom perfil de segurança com eventos adversos semelhantes ao placebo. Assim, corroborando com os resultados da literatura, o levetiracetam mostra-se eficaz e seguro para crianças e adultos com epilepsia focal refratária*.

3. Custo minimização

3.1. Métodos

3.1.1. População e subgrupos avaliados

A população do modelo é composta por pacientes com epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de 6 anos (12 anos para crises tônico-clônico generalizadas) como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico de primeira linha.

3.1.2. Contexto local

Atualmente já existe um PCDT para o tratamento de epilepsia no SUS que já inclui o uso de levetiracetam que está descrito em detalhes no item 1.4.1. Considerando este fato, foi considerada como adequado o desenvolvimento de uma análise de minimização de custos.

3.1.3. Perspectiva de análise

A perspectiva utilizada nesta análise foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

3.1.4. Tratamentos em comparação

ETIRA® (levetiracetam) em comprimidos de 500 mg e 1.000 mg e levetiracetam em comprimidos de 250 e 750 mg.

3.1.5. Horizonte temporal

Um ano.

3.1.6. Desfechos de saúde e medidas de efetividade utilizadas no modelo

Considerando que foi desenvolvida uma análise de custo-minimização, na qual se considera que a eficiência das tecnologias é equivalente, foram levados em conta apenas os custos associados a cada tratamento.

3.1.7. Utilização e custos estimados de recursos de saúde

Esse modelo levou em consideração os custos devido ao uso dos medicamentos. Para o caso base foi considerado que o paciente com epilepsia focal e generalizada utilizará 1.000mg duas vezes ao dia, ou seja, 2.000 mg por dia, mesmo custo considerado na submissão do levetiracetam em 2017.

Para o levetiracetam, através da consulta no compras NET foi encontrada a ata de realização do pregão eletrônico nº 00014/2020 (SRP) na qual foi realizada a compra do levetiracetam de 250 mg e 750 mg. A Tabela 6 apresenta os preços publicados.

Tabela 6. Preço do levetiracetam

Miligramas por comprimido	Preço comprimido
250 mg	R$0,83
750 mg	R$4,30

Para o ETIRA® (levetiracetam) foi considerado o preço PMVG 0% sem impostos, com base na tabela CMED de 08/12/2020 (Tabela 7).

Tabela 7. Preço do ETIRA® (levetiracetam)

Miligramas por comprimido	Preço comprimido
500 mg	R$ 2,25
1.000 mg	R$ 4,50

Vale ressaltar que para o cálculo do custo do tratamento não foi considerado o desperdício de comprimidos.

3.1.8. Método de modelagem

Estudos de custo-minimização são indicados, de acordo com o manual de preparação de estudos econômicos do Ministério da Saúde[24], quando há fortes evidências de eficácia equivalente entre alternativas concorrentes e somente quando não se espera que a avaliação de outros parâmetros (efeitos adversos leves, método de uso) afetem significativamente a qualidade de vida dos usuários.

Um estudo prévio bioequivalência utilizado no processo de aprovação da ANVISA demonstrou que Levetiracetam 1000mg (Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) sob a forma de comprimido revestido versus a marca de referência Keppra® 750mg (UCB Farchim SA.) são bioequivalentes em jejum.[7] Por isso foi escolhido para essa análise o

modelo de custo-minimização, e portanto, não será considerado desfechos em saúde nesse modelo.

3.1.9. Premissas do modelo

Foram consideradas as seguintes premissas:

I. De acordo com os estudos previamente apresentados no item 2 deste relatório, as diferentes apresentações e fabricações de leviteracetam são bioequivalentes.
II. A taxa de mortalidade sobre 1 ano de tratamento não foi considerada.
III. No modelo, o desperdício de medicamentos não foi considerado, uma vez que o Ministério da Saúde não considera essa variante.
IV. A quantidade de miligramas por dose foi considerada de acordo com a apresentada no relatório nº 290 da CONITEC[25].
V. Não foram considerados os custos de outros medicamentos antiepiléticos, uma vez que essa proposta é a inclusão de novas apresentações de levetiracetam no PCDT e não dos medicamentos associados.

3.1.10. Métodos analíticos de apoio

A análise de sensibilidade é uma forma de analisar a incerteza dos resultados da análise econômica, sendo realizada com base na modificação de parâmetros clínicos e econômicos básicos no modelo, testando, portanto, a estabilidade das conclusões da análise em relação à variação dos parâmetros do estudo.

A variação de cada parâmetro depende da variação nos dados obtidos de diferentes fontes de dados. A estratégia em estudo, mantendo-se estável ao longo da variação de valores plausíveis para um determinado parâmetro, o resultado do modelo é insensível à variação do parâmetro.

3.1.11. Análises de sensibilidade univariada e probabilística

A Análise de sensibilidade univariada consiste em variar um parâmetro por vez.

A análise de sensibilidade probabilística consiste na variação de múltiplos parâmetros, realizada por meio de uma simulação de Monte Carlo de dez mil interações; os parâmetros do modelo são variados simultaneamente.

A Tabela 8 apresenta os parâmetros variados, suas respectivas faixas de variação e as referências utilizadas como base.

Tabela 8. Parâmetros para análise de sensibilidade

Parametro	Mínimo	Máximo	Distribuição
Dose (mg) por dia	1.000 mg	3.000 mg	Normal

3.2. Resultados

3.2.1. Resultados do caso base

O uso de ETIRA® (levetiracetam) em pacientes com epilepsia focal e generalizada, mostrou uma redução no custo do tratamento por paciente em comparação com o levetiracetam (250 e 750 mg) de R$ 458,44. A Tabela 9 apresenta esses resultados.

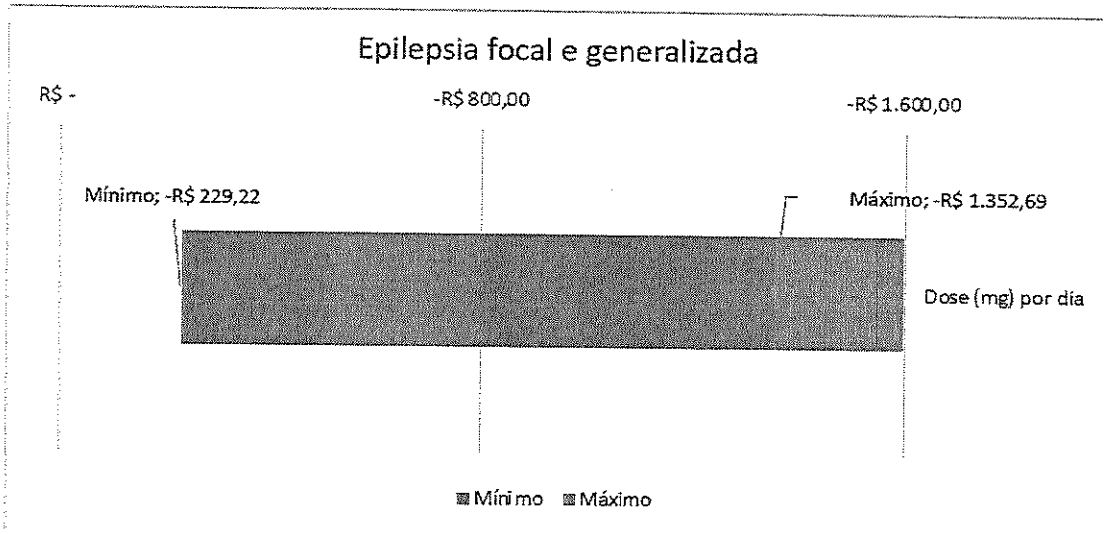
Tabela 9. Resultados do caso base

	ETIRA® (levetiracetam)	Levetiracetam nas apresentações 250 e 750 mg
Dose por dia	2.000	2.000
Quantidade de comprimido por dose (mg)		
250	-	2
500	0	-
750	-	2
1.000	2	-
Custo total por dia	R$ 9,00	R$ 10,25
Dias de tratamento	365	365
Custo anual por paciente	R$ 3.283,54	R$ 3.741,98
Diferença	-R$ 458,44	

3.2.2. Resultados da análise de sensibilidade univariada

O resultado da análise de sensibilidade univariada são apresentados na Figura 12. Considerando 1.000 mg por dia a diferença de custo é de -R$ 229,22 e considerando 3.000 mg por dia a diferença de custo é de -R$ 1.352,69.

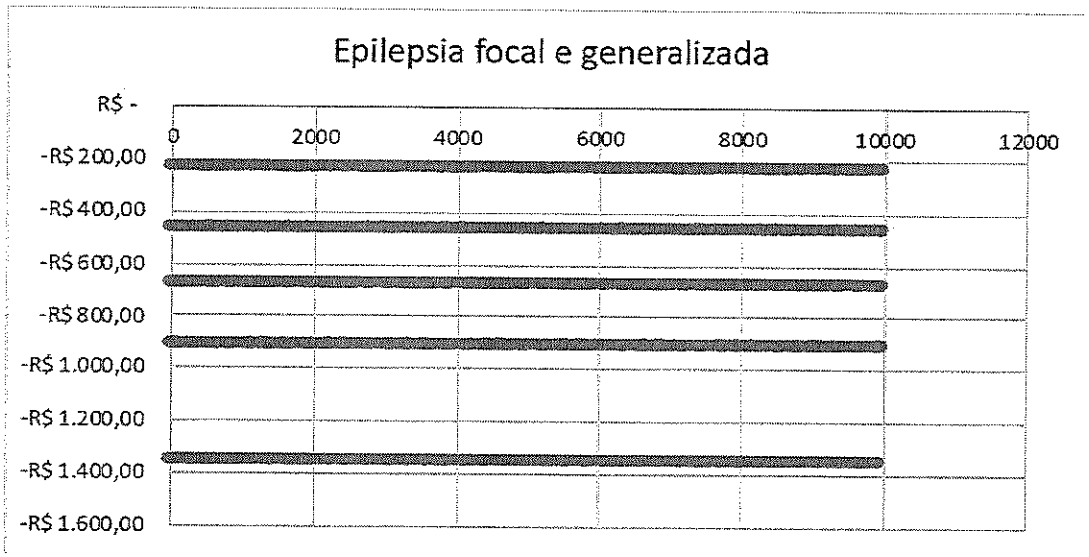
Figura 12. Análise de sensibilidade univariável



3.2.3. Resultados da análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) mostrou redução de custo de ETIRA® (levetiracetam) em relação ao Levetiracetam nas apresentações 250 e 750 mg em 100% das iterações, com mínimo de -R$ 1.352,69 e máximo de -R$ 229,22.

Figura 13. Análise de sensibilidade probabilística



3.3. Conclusões da análise de custo minimização

A incorporação de ETIRA® (levetiracetam),disponível em comprimidos de 500mg e 1000mg[2], para o tratamento desses pacientes com epilepsia focal e generalizada oferece maior comodidade posológica e redução dos custos associados ao tratamento dos pacientes em uso do levetiracetam, quando é o paciente utiliza 1.000 mg ou mais por dose, de pelo menos R$ 458,44 por paciente.

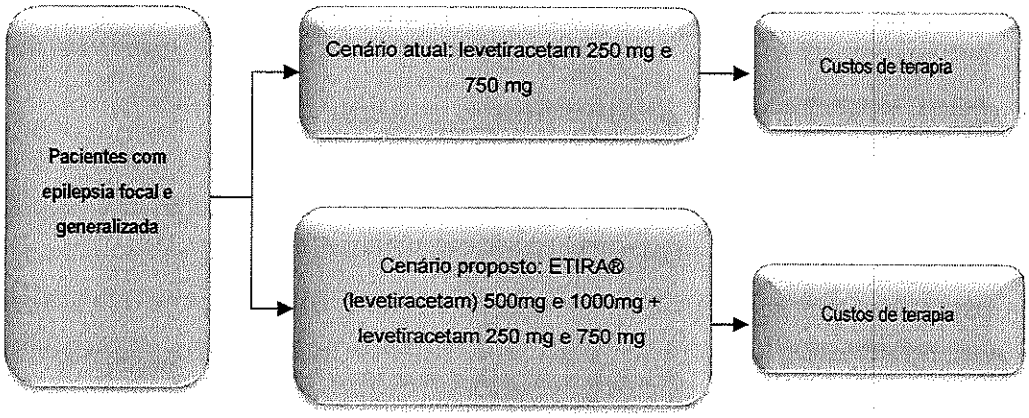
4. Impacto orçamentário

4.1. Métodos

Uma análise de impacto orçamentário foi abordada a partir da perspectiva do sistema de saúde pública brasileiro, incorporando o custo de medicamentos para os custos de terapia.

Para a integração de informações da população de pacientes com epilepsia focal e generalizada com as estimativas de custo direto de forma comparativa entre os dois cenários sendo avaliados, foi desenvolvido um modelo estático (ou determinístico). A modelagem estática é um método amplamente utilizado para a análise de doenças crônicas, consistindo na multiplicação simples do custo individual da nova intervenção pelo número de indivíduos, com indicação de uso dos tratamentos em avaliação[26]. A Figura 14 mostra a árvore de decisão usada para esta análise.

Figura 14. Árvore de decisão

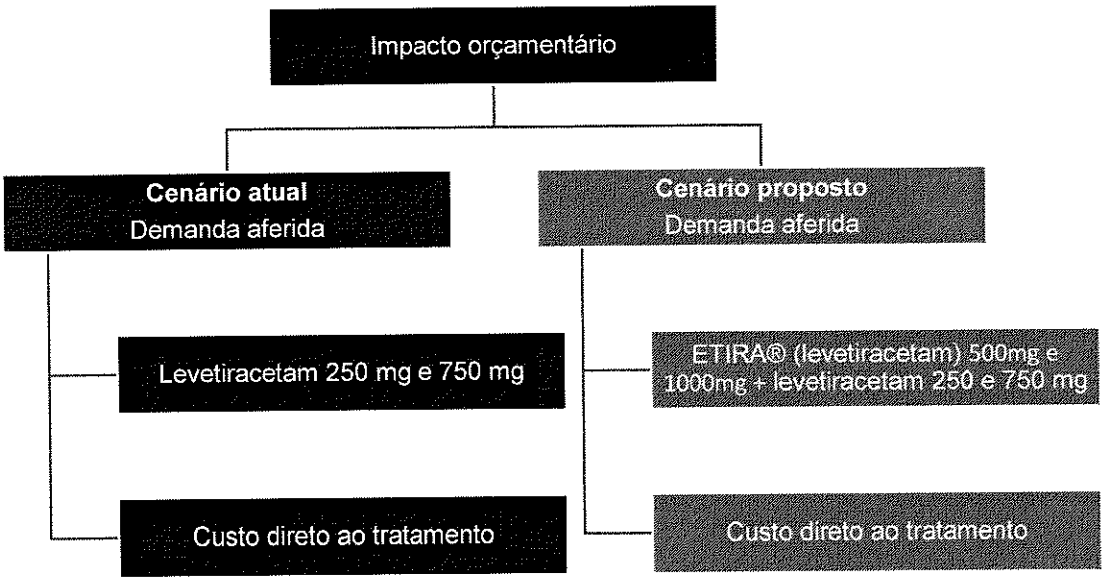


Para popular essa AIO, o cenário básico de entrada considerou três tipos principais de dados:

- A população de pacientes com epilepsia focal e generalizada elegíveis para tratamento
- As quotas de mercado de tratamento
- Os custos diretos associados a aquisição dos medicamentos

Todos os custos são apresentados em Reais. A Figura 15 ilustra a estrutura conceitual do modelo.

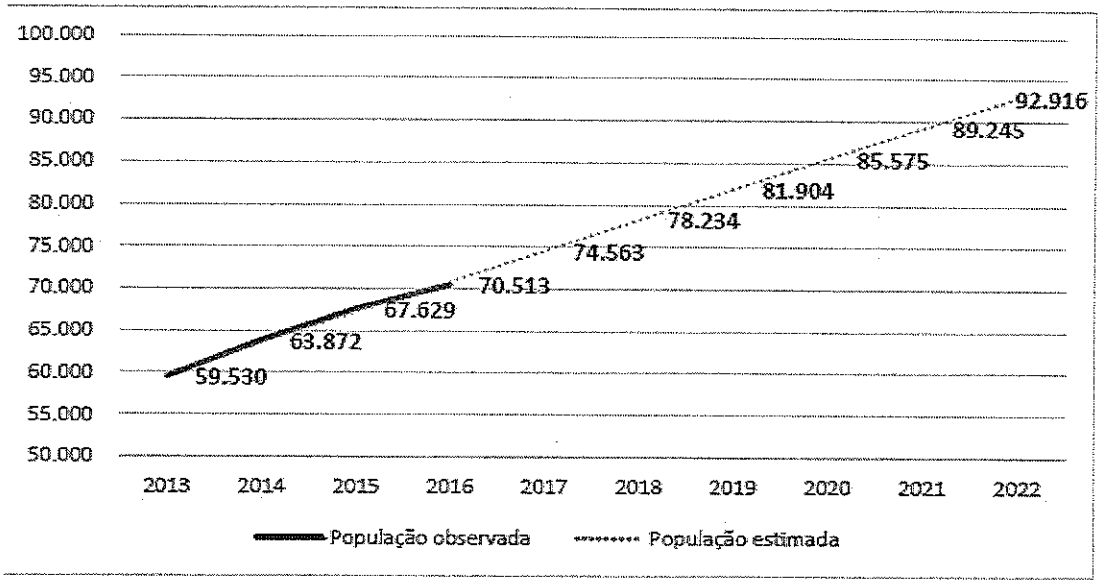
Figura 15. Estrutura conceitual



4.1.1. População de pacientes

Para encontrar a quantidade de pacientes com epilepsia foi realizada a projeção com base nos dados do relatório da CONITEC: Levetiracetam para o tratamento da Epilepsia. Nº 290. Julho/2017[25], na qual o cálculo da população elegível para tratamento partiu dos dados disponíveis no DATASUS. Foi observada a quantidade de pacientes que buscou tratamento pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) entre os anos de 2013 e 2016, durante este período foi observado um crescimento de 18% e assumiu-se que este crescimento continuaria até o quinto ano após a incorporação. A Figura 16 apresenta as quantidades observadas entre 2013 e 2016, além da estimativa feita para os próximos anos[25].

Figura 16. Estimativa da população tratada pelo CEAF[25]



Dentre os pacientes que receberam tratamento pelo CEAF, assumiu-se que todos estão na segunda linha de tratamento e que já obtiveram falha aos tratamentos de primeira linha, composta por medicamentos incluídos no Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF).

Dos pacientes na segunda linha de tratamento foram excluídos 7% que recebem tratamento em monoterapia, conforme observado no estudo de Freitas-Lima, 2013[27] (visto que a proposta de incorporação do levetiracetam contempla apenas pacientes em terapia adjunta) e 12,6% dos pacientes que foram classificados no CID-10 "G40.8 - Outras epilepsias" baseado nos dados de 2016 (já que a proposta de incorporação contempla apenas epilepsia focal e epilepsia generalizada). A Tabela 10 apresenta o cálculo apresentado no relatório da CONITEC e a projeção para os anos utilizados nessa análise.

Tabela 10. Projeção de pacientes com epilepsia focal e generalizada

Ano	CEAF- população em 2ª linha	Pacientes em terapia combinada	Desconsiderando pacientes classificados no CID-10 "G40.8 - Outras epilepsias"	Referência
2013	59.530	55.363	48.387	Relatório CONITEC Nº 290
2014	63.872	59.401	51.916	
2015	67.629	62.895	54.970	
2016	70.513	65.577	57.314	
2017	74.563	69.344	60.606	
2018	78.234	72.758	63.590	
2019	81.904	76.171	66.573	
2020	85.575	79.585	69.557	
2021	89.245	82.998	72.540	
2022	92.916	86.412	75.524	
2023	96.570	89.810	78.494	**Projeção**
2024	100.242	93.225	81.478	
2025	103.914	96.640	84.463	

Com base na perspectiva de *market share* considerado no relatório nº 290, foi feita a estimativa de paciente elegíveis ao tratamento com levetiracetam. Sendo 50% para o primeiro ano e 60% para os anos subsequentes (Tabela 11).

Tabela 11. População alvo: pacientes com epilepsia focal e generalizada que utilizam levetiracetam

	2021	2022	2023	2024	2025	Referência
Estimativa de pacientes com epilepsia focal e generalizada	89.245	92.916	96.570	100.242	103.914	Projeção com base nos dados do relatório da CONITEC: Levetiracetam para o tratamento da Epilepsia. Nº 290. Julho/2017
População elegível de pacientes						
Pacientes em terapia combinada	93%	93%	93%	93%	93%	CONITEC. Levetiracetam para o tratamento da Epilepsia. Nº 290. Julho/2017
Desconsiderando pacientes classificados no CID-10 "G40.8 - Outras epilepsias"	87,40%	87,40%	87,40%	87,40%	87,40%	
Perspectiva de pacientes utilizando levetiracetam	50%	60%	60%	60%	60%	
População alvo	**72.540**	**75.524**	**78.494**	**81.478**	**84.463**	Cálculo

4.1.2. Perspectiva e público-alvo

A perspectiva do Sistema de saúde pública brasileiro (SUS) foi considerada para esta análise e o público-alvo é a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Foram considerados os custos diretos relacionados à aquisição e administração de medicamentos.

4.1.3. Horizonte de tempo

O período avaliado foi de 5 anos, conforme recomendado no ISPOR GRP[28,29]. Como a análise de impacto orçamentário apresenta fluxos financeiros ao longo do tempo, o desconto não foi aplicado aos custos.[26,28,29]

4.1.4. Descrição dos cenários de avaliação

4.1.4.1. Cenário atual

Foi considerado o uso do levetiracetam atualmente disponível no SUS, nas apresentações de 250 mg e de 750 mg.

4.1.4.2. Cenário proposto

Foi considerada a adição das apresentações de 500 mg e 1.000 mg de ETIRA® (levetiracetam) ao arsenal terapêutico do SUS.

A estimativa de participação de mercado das opções de tratamento baseou-se na premissa do fabricante. Ela é apresentada na Tabela 12 com 2 exercícios econômicos distintos. O objetivo de considerar neste exercício uma substituição total e uma substituição parcial (50%) para possibilitar a visualização tanto do maior impacto possível como do impacto médio com a introdução das apresentações de 500 mg com vinco e 1.000 mg do ETIRA® (levetiracetam) em comparação com o uso das apresentações de 250 mg e 750 mg atualmente disponíveis no SUS.

Importante destacar que este exercício de impacto orçamentário é focado no levetiracetam devido a tratar-se da inclusão de novas apresentações deste medicamento em específico. Considerando que tanto o levetiracetam como os demais medicamentos disponíveis no PCDT não necessariamente são substitutivos uns dos outros, os demais medicamentos não foram considerando neste exercício.

Tabela 12. Participação de mercado - Exercício econômico 1 e 2.

	2021	2022	2023	2024	2025
Exercício 1: Substituição total das apresentações de 250 mg e 750 mg					
ETIRA® apresentações 500 mg e 1.000 mg	50%	100%	100%	100%	100%
Levetiracetam apresentações 250 mg e 750 mg	50%	0%	0%	0%	0%
Exercício 2: Substituição parcial das apresentações de 250 mg e 750 mg					
ETIRA® apresentações 500 mg e 1.000 mg	50%	50%	50%	50%	50%
Levetiracetam apresentações 250 e 750 mg	50%	50%	50%	50%	50%

4.1.5. Custos

Os custos considerados no modelo foram os custos de tratamento com os 2 tratamentos avaliados. São exatamente os mesmos custos utilizados no modelo de custo minimização com siderando a dose média de 2.000 mg por dia . Para visualização de custos, consulte a seção 3.1.7 deste relatório.

4.1.6. Análise de sensibilidade

Foi feita uma análise de sensibilidade considerando 1.000 mg por dia e 3.000 mg por dia.

4.2 Resultados

As tabelas a seguir (Tabela 13 e Tabela 14) apresentam os resultados do caso base da análise de impacto orçamentário.

O resultado da análise de sensibilidade está apresentado na Tabela 15.

Tabela 13. Exercício 1: Projeção de pacientes e Impacto orçamentário em 5 anos com 100% de Conversão para Etira

Pacientes em tratamento		2021	2022	2023	2024	2025
Cenário atual	**Pacientes em tratamento com levetiracetam comprimidos de 250 mg e 750 mg**	36.270	45.314	47.096	48.887	50.678
Cenário proposto	**Pacientes em tratamento com ETIRA® - comprimidos de 500 mg e 1.000 mg**	18.135	45.314	47.096	48.887	50.678
	Pacientes em tratamento com Levetiracetam comprimidos de 250 e 750 mg	18.135	0	0	0	0

	2021	2022	2023	2024	2025	Em 5 anos
Cenário atual	R$ 135.721.840,80	R$ 169.565.540,61	R$ 176.233.191,97	R$ 182.934.262,45	R$ 189.635.332,92	R$ 854.090.168,76
Cenário proposto	R$ 127.408.017,55	R$ 148.791.611,72	R$ 154.642.391,24	R$ 160.522.495,61	R$ 166.402.599,98	R$ 757.767.116,09
Impacto orçamentário	**-R$ 8.313.823,26**	**-R$ 20.773.928,89**	**-R$ 21.590.800,73**	**-R$ 22.411.766,84**	**-R$ 23.232.732,94**	**-R$ 96.323.052,67**

Tabela 14. Exercício 2: Projeção de pacientes e Impacto orçamentário em 5 anos com 50% de Conversão para Etira

Pacientes em tratamento		**2021**	**2022**	**2023**	**2024**	**2025**
Cenário atual	**Pacientes em tratamento com levetiracetam comprimidos de 250 mg e 750 mg**	36.270	45.314	47.096	48.887	50.678
Cenário proposto	**Pacientes em tratamento com ETIRA® - comprimidos de 500 mg e 1.000 mg**	18.135	22.657	23.548	24.444	25.339
	Pacientes em tratamento com Levetiracetam comprimidos de 250 e 750 mg	18.135	22.657	23.548	24.444	25.339

	2021	**2022**	**2023**	**2024**	**2025**	**Em 5 anos**
Cenário atual	R$ 135.721.840,80	R$ 169.565.540,61	R$ 176.233.191,97	R$ 182.934.262,45	R$ 189.635.332,92	R$ 854.090.168,76
Cenário proposto	R$ 127.408.017,55	R$ 159.178.576,17	R$ 165.437.791,61	R$ 171.728.379,03	R$ 178.018.966,45	R$ 801.771.730,80
Impacto orçamentário	**-R$ 8.313.823,26**	**-R$ 10.386.964,45**	**-R$ 10.795.400,37**	**-R$ 11.205.883,42**	**-R$ 11.616.366,47**	**-R$ 52.318.437,96**

Tabela 15. Análise de sensibilidade

Miligramas por dia	2021	2022	2023	2024	2025	Em 5 anos
1.000 mg	-R$ 4.156.911,63	-R$ 5.193.482,22	-R$ 5.397.700,18	-R$ 5.602.941,71	-R$ 5.808.183,24	**-R$ 26.159.218,98**
3.000 mg	-R$ 24.531.074,04	-R$ 30.648.161,02	-R$ 31.853.307,13	-R$ 33.064.493,59	-R$ 34.275.680,05	**-R$ 154.372.715,83**

4.3 Limitações

- A estimativa de pacientes é baseada na projeção do número de pacientes considerado no relatório nº 290 da CONITEC[25]

- A quantidade de miligramas por dose foi considerada de acordo com a apresentada no relatório nº 290 da CONITEC[25].

- A taxa de mortalidade não foi aplicada.

- A participação de mercado estimada é baseada em premissas internas do fabricante.

- Não foi considerado os custos de outros medicamentos antiepiléticos, uma vez que essa proposta é a inclusão das apresentações de 500 mg e 1.000 mg do levetiracetam no atual PCDT e não dos medicamentos associados.

4.4 Conclusões e considerações finais

A incorporação de ETIRA® (levetiracetam),disponível em comprimidos de 500mg e 1000mg[2], para o tratamento desses pacientes com epilepsia focal e generalizada oferece maior comodidade posológica e uma potencial redução dos custo total de tratamento dos pacientes em uso do levetiracetam de até R$ 96.323.052,67 ou R$ 52.318.437,96, com substituição de 100% ou 50% para Etira, respectivamente, em 5 anos.

Adendo

Em 2017 a ILAE realizou algumas mudanças na classificação das epilepsias, respeitando o esquema geral da classificação anterior, modificando alguns termos, por julgá-los mais adequados, flexíveis e transparentes. Assim, o termo "parcial" foi substituído por "focal"; a percepção (consciência) passou a ser utilizada como um classificador das crises focais; os termos "discognitivo", "parcial simples", "parcial complexa", "psíquico" e "secundariamente generalizado", da classificação anterior, foram eliminados. Foram incluídos novos tipos de crises focais (automatismos, parada comportamental, hipercinética, autonômica, cognitiva e emocional); foi decidido que as crises atônicas, clônicas, espasmos epilépticos, mioclônicas e tônicas podem ter uma origem tanto focal como generalizada; crises secundariamente generalizadas foram substituídas por crises focais com evolução para crise tônico-clônica bilateral e foram incluídos novos tipos de crises generalizadas (mioclonias palpebrais, ausência mioclônica, mioclônico - atônica, e mioclônico - tônico - clônica).[1]

Estas alterações estão previstas futuramente para que a bula vigente fique atualizada e em conformidade com a literatura científica, porém neste documento utilizamos os termos presentes nas bulas vigentes.

5. Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Submissão Técnica de Avaliação de PCDT. Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de Epilepsia. Published online 2019. Accessed May 22, 2020. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Epilepsia_CP13_2019.pdf

2. ÉTIRA- levetiracetam [BULA]. São Paulo: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.; 27 de fevereiro de 2019.

3. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-497. doi:10.1056/NEJMra050100

4. Zhang L, Wang C, Li W. A meta-analysis of randomized controlled trials on levetiracetam in the treatment of pediatric patients with epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:769-779. doi:10.2147/NDT.S151413

5. Chen D, Bian H, Zhang L. A meta-analysis of levetiracetam for randomized placebo-controlled trials in patients with refractory epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:905-917. doi:10.2147/NDT.S188111

6. Rashid M, Rajan AK, Chhabra M, Kashyap A. Levetiracetam and cutaneous adverse reactions: A systematic review of descriptive studies. *Seizure.* 2020;75:101-109. doi:10.1016/j.seizure.2020.01.002

7. ICF – Instituto de Ciências Farmacêuticas. Estudo de Biodisponibilidade Relativa Entre Duas Formulações de Levetiracetam - Levetiracetam 1000mg (Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) Sob a Forma de Comprimido Revestido versus o Keppra® 750mg (UCB Farchim SA.) Sob a Forma de Comprimido Revestido, Em Participantes de Pesquisa Sadios de Ambos Os Sexos e Em Jejum, Utilizando Técnicas de Cromatografia Líquida. Published online 2017.

8. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res.* 2009;85(1):31-45. doi:10.1016/j.eplepsyres.2009.03.003

9. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000;342(5):314-319. doi:10.1056/NEJM200002033420503

10. Marino Jr. R, Cukiert A, Pinho E. Aspectos epidemiológicos da epilepsia em São Paulo: um estudo da prevalência. *Arq Neuropsiquiatr.* 1986;44(3):243-254. doi:10.1590/S0004-282X1986000300004

11. Fernandes JG, Schimidt I, Monte TL, Tozzil S, Sander JWAS. Prevalence of Epilepsy: the Porto Alegre study. *Epilepsia.* 1992;33((suppl 3)):132.

12. Noronha ALA, Borges MA, Marques LHN, et al. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. *Epilepsia.* 2007;48(5):880-885. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00974.x

13. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2007;369(9566):1000-1015. doi:10.1016/S0140-6736(07)60460-7

14. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2007;369(9566):1016-1026. doi:10.1016/S0140-6736(07)60461-9

15. Jacoby A, Sudell M, Tudur Smith C, et al. Quality-of-life outcomes of initiating treatment with standard and newer antiepileptic drugs in adults with new-onset epilepsy: findings from the SANAD trial. *Epilepsia.* 2015;56(3):460-472. doi:10.1111/epi.12913

16. Rho JM, White HS. Brief history of anti-seizure drug development. Eplepsia Open, 2018.

17. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD001901. doi:10.1002/14651858.CD001901.pub2

18. Fang Y, Wu X, Xu L, et al. Randomized-controlled trials of levetiracetam as an adjunctive therapy in epilepsy of multiple seizure types. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2014;21(1):55-62. doi:10.1016/j.jocn.2013.01.032

19. Zhao T, Feng X, Liu J, Gao J, Zhou C. Evaluate the Efficacy and Safety of Anti-Epileptic Medications for Partial Seizures of Epilepsy: A Network Meta-Analysis. *J Cell Biochem.* 2017;118(9):2850-2864. doi:10.1002/jcb.25936

20. Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD011412. doi:10.1002/14651858.CD011412.pub2

21. Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD010224. doi:10.1002/14651858.CD010224.pub2

22. Patsalos PN. Clinical Pharmacokinetics of Levetiracetam. Clin Pharmacokinet, 2004.

23. Manreza MLG, Pan TA, Carbone EQ, et al. Efficacy and safety of levetiracetam as an adjunctive therapy for refractory focal epilepsy. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 2020. (Artigo submetido e aprovado em agosto de 2020 mas ainda não publicado).

24. Brasil. Ministério da Saúde. *Diretrizes Metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. Ministério Da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. Ed.*-.; 2014.

25. CONITEC. Levetiracetam para o tratamento da Epilepsia. Relatório nº 290. Junho de 2017.

26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário : Manual Para o Sistema de Saúde Do Brasil / Ministério Da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério Da Saúde, 2012.*

27. Freitas-Lima P de, Baldoni A de O, Alexandre V, Pereira LRL, Sakamoto AC. Drug utilization profile in adult patients with refractory epilepsy at a tertiary referral center. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(11):856-861. doi:10.1590/0004-282X20130169

28. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2007;10(5):336-347. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00187.x

29. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2014;17(1):5-14. doi:10.1016/j.jval.2013.08.2291

6. Anexos

As bulas versão profissional de saúde e paciente aprovadas pela ANVISA são apresentadas como **Anexo 01** deste relatório.

ANEXO 01

BULAS PROFISSIONAL DE SAÚDE E PACIENTE

ETIRA
(levetiracetam)

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
comprimidos revestidos
500 mg e 1000 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
Bula de acordo com a Resolução – RDC nº 47/2009

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ETIRA
levetiracetam

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos 500 mg: embalagens com 30 comprimidos.
Comprimidos revestidos 1000 mg: embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de Etira 500 mg contém:
levetiracetam.....500 mg
Excipientes: macrogol, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido de Etira 1000 mg contém:
levetiracetam.....1000 mg
Excipientes: macrogol, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Etira é indicado como monoterapia para o tratamento de crises focais/parciais, com ou sem generalização secundária em pacientes a partir dos 16 anos com diagnóstico recente de epilepsia.

Etira é indicado como terapia adjuvante no tratamento de:

- crises focais/parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia.
- crises mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia mioclônica juvenil.
- crises tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia idiopática generalizada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Crises focais/parciais em adultos e adolescentes a partir de 16 anos com epilepsia

- Monoterapia:

O estudo duplo cego, com grupo paralelo, de não inferioridade, para monoterapia foi realizado comparando-se o levetiracetam (LEV) e carbamazepina (CBZ) de liberação controlada em pacientes de 16 anos de idade ou acima com diagnóstico de epilepsia de início recente. As crises foram parciais não provocadas (tipo IA, IB ou IC com clara origem focal) ou crises tônico-clônicas generalizadas (sem clara origem focal), categorizadas de acordo com a Classificação Internacional das Crises e Epilepsias da Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE). O estudo foi realizado em 85 centros de 13 países (Europa e África do Sul).
Ao final do período de triagem de 1 semana, pacientes elegíveis foram estratificados pelo tipo de crise (IA/IB/IC ou IC/IIE sem clara origem focal) e randomicamente atribuídos para receber CBZ CR (n=291) ou LEV (n=285), por até 121 semanas dependendo da resposta. Conservadoramente, uma formulação de liberação controlada (CR) de carbamazepina foi utilizada para minimizar os eventos adversos.
O tratamento foi iniciado com uma titulação de 2 semanas tanto com carbamazepina CR 200 mg/dia ou levetiracetam 500 mg/dia, seguido por uma estabilização de 1 semana nos níveis da dose alvo (carbamazepina CR 400 mg/dia ou levetiracetam 1000 mg/dia).
Os pacientes que não apresentaram crises durante o período de avaliação de 26 semanas permaneceram com esta dose neste período e nas 26 semanas seguintes como terapia de manutenção. Se um paciente tivesse uma crise durante o período de avaliação, um escalonamento (feito ao longo de 2 semanas com estabilização de 1 semana) para a dose de nível 2 deveria ser feita (carbamazepina CR 800 mg/dia ou levetiracetam 2000 mg/dia). De modo similar, os pacientes que tiveram uma crise durante o período de avaliação da dose de nível 2 puderam passar por outro escalonamento de dose para carbamazepina 1200 mg/dia ou levetiracetam 3000 mg/dia. Nos níveis de dose 2 e 3, o período de avaliação foi constituído por 26 semanas, seguido por um período de manutenção de 26 semanas.
Quinhentos e setenta e nove (579) pacientes foram randomizados. Aproximadamente metade dos pacientes de cada grupo de tratamento completou o estudo (53,6% dos pacientes randomizados com CBZ e 54% dos pacientes randomizados com LEV). A distribuição pela categoria do tipo de crise foi similar em ambos os grupos de tratamento, com cerca de 86,7% dos pacientes classificados por terem experimentado crises focais/parciais com clara origem focal. A maioria dos pacientes permaneceram no nível de dose 1 (81,7% dos pacientes randomizados com CB

e 73,4% dos pacientes randomizados com LEV na população PP – população avaliada por protocolo).
Um desfecho primário definido prospectivamente foi a proporção de pacientes da população PP há 6 meses livres de crises na última dose avaliada.
Cento e setenta e três (73%) dos pacientes PP no braço LEV estavam livres de crises por pelo menos 6 meses na última dose avaliada, comparado com 171 pacientes (72,8%) no braço CBZ. A diferença absoluta ajustada entre LEV e CBZ (IC 95% bicaudal) obtida de um modelo de regressão logística incluindo um fator para uma categoria de crise como a última avaliada (IA/IB/IC *versus* IC/IIE) foi igual a 0,2% (-7,8%; 8,2%). O limite inferior do intervalo de confiança (-7,8%) foi acima do limite de não inferioridade determinado pelo protocolo (-15%) para esta análise de eficácia primária e, portanto, LEV pode ser considerado não inferior a CBZ na proporção de sujeitos livres de crises por pelo menos 6 meses na primeira dose avaliada na população PP. Considerando outro desfecho clinicamente significante, 56,6% e 58,5% dos pacientes de LEV e CBZ, respectivamente, ficaram livres de crises por 1 ano.

- Terapia adjuvante:

A eficácia de levetiracetam como terapia adjuvante (adicionada a outras drogas antiepilépticas) em adultos foi estabelecida em três estudos clínicos multicêntricos, randomizados, duplo cego, placebo controlado, em pacientes que tiveram crises focais/parciais refratárias com ou sem generalização secundária. A formulação em comprimidos foi utilizada em todos esses estudos. Nesses estudos, 904 pacientes foram randomizados com placebo, 1000 mg, 2000 mg ou 3000 mg/dia. Os pacientes inscritos no Estudo 1 ou no Estudo 2 tiveram crises focais/parciais refratárias por pelo menos 2 anos e usaram 2 ou mais fármacos antiepilépticos (FAEs) clássicos. Os pacientes incluídos no Estudo 3 tiveram crises refratárias por pelo menos 1 ano e utilizaram pelo menos um FAE clássico. No período do estudo, pacientes estavam utilizando um regime de dose estável de pelo menos um e poderiam utilizar no máximo dois FAEs. Durante o período basal, pacientes tiveram pelo menos duas crises focais/parciais durante cada período de 4 semanas.

Estudo 1:

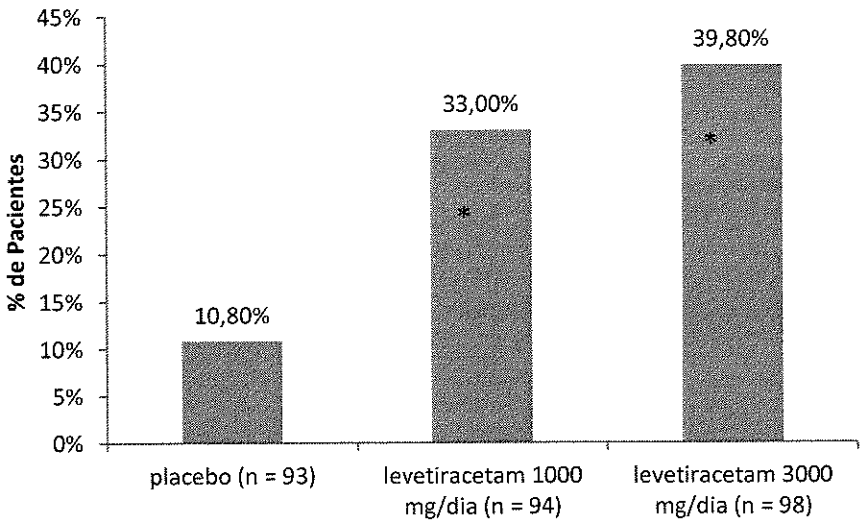
O Estudo 1 foi um estudo duplo cego, placebo controlado, grupo paralelo conduzido em 41 centros nos Estados Unidos comparando levetiracetam 1000 mg/dia (N=98), levetiracetam 3000 mg/dia (N=101) e placebo (N=95) administrado em doses igualmente divididas duas vezes ao dia. Após um período basal prospectivo de 12 semanas, pacientes foram randomizados para um dos três grupos de tratamento descritos acima. Um tratamento de 18 semanas consistiu em um período de 6 semanas seguidos por um período de avaliação de dose fixa de 12 semanas, durante as quais regimes de FAEs se mantiveram constantes. A medida primária de eficácia foi uma comparação entre grupos da redução percentual da frequência das crises focais/parciais semanais em comparação ao placebo ao longo de todo o período de avaliação (considerando as últimas 2 semanas de titulação
+ 12 semanas do período de avaliação). Variáveis secundárias de resultado incluíram a taxa de respondedores (incidência de pacientes com uma redução maior ou igual a 50% a partir do basal na frequência de crises focais/parciais). Os resultados da análise do Estudo 1 estão disponíveis na Tabela 1.

Tabela 1: Redução na média contra placebo na frequência semanal de crises focais/parciais no Estudo 1.

	Placebo (N^a=95)	**Levetiracetam 1000 mg/dia (N^a=98)**	**Levetiracetam 3000 mg/dia (N^a=101)**
n^a	93	94	98
Percentual de redução na frequência de crise parcial contra o placebo	-	20,9%*	27,7%*

* P≤0,001
N^a = n° total de pacientes na população com intenção de tratar (ITT), n^a = n° de pacientes durante o período de avaliação

A porcentagem de pacientes (eixo y) que alcançaram uma redução maior ou igual a 50% nas taxas de crises semanais a partir do basal na frequência de crises focais/parciais ao longo do período de avaliação (considerando as 2 últimas semanas da titulação + 12 semanas do período de avaliação) nos 3 grupos de estudo (eixo x) está representada na figura 1:



*P<0,001 *versus* placebo (regressão logística)

Estudo 2:

O Estudo 2 foi um estudo duplo cego, placebo controlado, cruzado, conduzido em 62 centros na Europa comparando levetiracetam 1000 mg/dia (N=106), levetiracetam 2000 mg/dia (N=106) e placebo (N=112) administrado em doses divididas igualmente duas vezes ao dia.
O primeiro período do estudo (Período A) foi desenhado para ser analisado como um estudo de grupo paralelo. Após um período de base prospectivo de até 12 semanas, os pacientes foram randomizados em um dos três grupos de tratamento descritos acima. Um período de tratamento de 16 semanas consistiu em um período de titulação de 4 semanas, seguidos por um período de avaliação de dose fixa de 12 semanas, durante as quais regimes concomitantes de FAE foram mantidos constantes. O desfecho primário de eficácia foi uma comparação entre a redução percentual na frequência de crises focais/parciais semanais em relação ao placebo durante o período de avaliação. As variáveis secundárias dos resultados incluíram a taxa de resposta (incidência de pacientes com uma redução maior ou igual a 50% a partir do basal na frequência de crise parcial). Os resultados das análises do Período A estão disponíveis na Tabela 2.

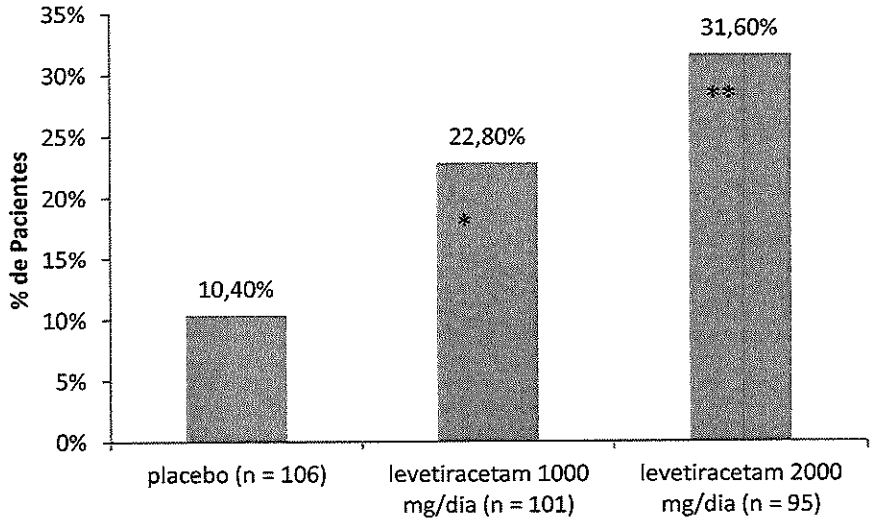
Tabela 2: Redução na média contra placebo na frequência semanal de crises focais/parciais no Estudo 2: Período A.

	Placebo (N^a=112)	**Levetiracetam 1000 mg/dia (N^a=106)**	**Levetiracetam 2000 mg/dia (N^a=106)**
n^a	106	101	95
Percentual de redução na frequência de crise parcial contra o placebo	-	16,4%*	17,7%**

*P=0,006, **P=0,003

N^a = nº de pacientes na população com intenção de tratar (ITT); n^a = nº de pacientes na população com intenção de tratar (ITT) durante o período de avaliação

A porcentagem de pacientes (eixo y) que alcançaram uma redução maior ou igual a 50% nas taxas de crises semanais a partir do basal na frequência de crises focais/parciais ao longo do período de tratamento randomizado (titulação + período de avaliação) nos 3 grupos de estudo (eixo x) está representada na figura 2:



*P=0,019; **P<0,001 *versus* placebo (regressão logística)

- Estudo 3

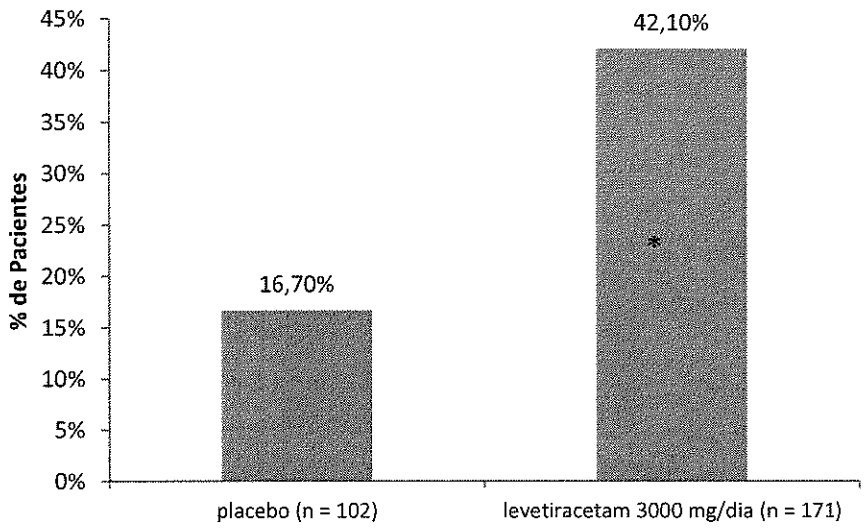
O Estudo 3 foi um estudo duplo cego, placebo controlado, grupo paralelo, conduzido em 47 centros na Europa comparando levetiracetam 3000 mg/dia (N=181) e placebo (N=105) administrados em pacientes com crises focais/parciais refratárias, com ou sem generalização secundária, recebendo somente um FAE concomitante. A droga em estudo foi administrada em duas doses divididas.
Após um período de base de 12 semanas, os pacientes foram randomizados em um dos dois grupos de tratamento descritos acima. O período de tratamento de 16 semanas consistiu em um período de titulação de 4 semanas, seguido por um período de avaliação de 12 semanas com dose fixa de levetiracetam administrado como terapia adjuvante (*add-on*) e um período de 2 semanas para seleção de respondedores, durante o qual doses concomitantes de FAEs foram mantidas constantes. O desfecho primário de eficácia foi a comparação entre grupos da redução percentual da frequência de crises semanais em relação ao placebo ao longo de todo o período randomizado de avaliação *add-on* (considerando 12 semanas de avaliação com dose fixa de levetiracetam administrado como terapia adjuvante + 2 semanas do período de seleção de respondedores). As variáveis de desfecho secundário incluíram a taxa de respondedores (incidência de pacientes com uma redução maior ou igual a 50% a partir do basal na frequência de crises focais/parciais). A Tabela 3 possui os resultados da análise do Estudo 3.

Tabela 3: Redução na média contra placebo na frequência semanal de crises focais/parciais no Estudo 3.

	Placebo (N^a=105)	**Levetiracetam 3000 mg/dia (N^a=181)**
n^a	102	171
Percentual de redução na frequência de crise parcial contra o placebo	-	22,2%*

* P<0,001
N^a= nº total de pacientes na população com intenção de tratar (ITT); n^a= nº de pacientes no período de avaliação *add-on*

A porcentagem de pacientes (eixo y) que alcançaram uma redução maior ou igual a 50% nas taxas de crises semanais a partir do basal na frequência de crises focais/parciais ao longo do período de avaliação *add-on* (considerando 12 semanas de avaliação com dose fixa de levetiracetam administrado como terapia adjuvante + 2 semanas do período de seleção de respondedores) nos 2 grupos de estudo (eixo x) está representada na figura 3:



* P<0,001 *versus* placebo (regressão logística)

Em uma análise agrupada destes três estudos, a porcentagem de pacientes que alcançaram 50% ou mais de redução a partir do basal na frequência de crises focais/parciais por semana em uma dose estável (12/14 semanas) foi de 27,7%, 31,6% e 41,3% para pacientes com 1000, 2000 ou 3000 mg de levetiracetam respectivamente, e 12,6% para pacientes recebendo placebo.

Crises focais/parciais em pacientes pediátricos com epilepsia

- População pediátrica (4 a 16 anos de idade)

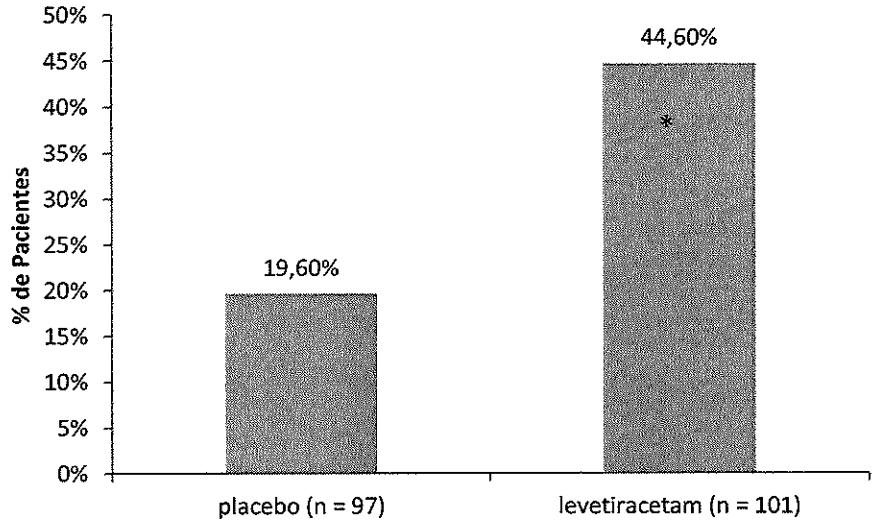
A eficácia de levetiracetam como terapia adjuvante (juntamente com outras drogas antiepilépticas) em pacientes pediátricos foi estabelecida em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, placebo-controlado, conduzido em 60 centros na América do Norte, em crianças de 4 a 16 anos de idade com crises focais/parciais não controladas por fármacos antiepilépticos (FAEs) padrão. Pacientes elegíveis com uma dose estável de 1-2 FAEs, que ainda vivenciaram pelo menos 4 crises focais/parciais durante as 4 semanas antes da triagem, assim como pelo menos 4 crises focais/parciais em cada um dos dois períodos de 4 semanas do período basal, foram randomizados para receber levetiracetam ou placebo. A população inscrita incluiu 198 pacientes (levetiracetam = 101, placebo = 97) com crises refratárias parciais, com ou sem generalização secundária. O estudo consistiu em um período basal de 8 semanas e um período de titulação de4 semanas seguido por um período de avaliação de 10 semanas. O doseamento teve início com uma dose de 20 mg/kg/dia em duas doses divididas. Durante o período de tratamento, as doses de levetiracetam foram ajustadas em incrementos de 20 mg/kg/dia, com intervalos de 2 semanas para a dose alvo de 60 mg/kg/dia. O desfecho primário de eficácia foi a comparação entre grupos do percentual de redução na frequência de crises focais/parciais semanais em relação ao placebo durante todo o período randomizado de 14 semanas (titulação + período de avaliação). As variáveis de desfecho secundário incluíram a taxa de respondedores (incidência de pacientes com redução maior ou igual a 50% a partir do basal na frequência de crises focais/parciais por semana). Na tabela 4 estão disponibilizados os resultados deste estudo:

Tabela 4: Redução na média contra placebo na frequência semanal de crises focais/parciais.

	Placebo (n=97)	**Levetiracetam (n=101)**
Percentual de redução na frequência de crise parcial contra o placebo	-	26,8%*

* P=0,0002

A porcentagem de pacientes (eixo y) que alcançaram uma redução maior ou igual a 50% nas taxas de crises semanais a partir do basal na frequência de crises focais/parciais ao longo de todo o período de tratamento randomizado (titulação + período de avaliação) dentro dos dois grupos de tratamento (eixo x) é apresentada na figura 4.



* P=0,0002 *versus* placebo

Com a continuidade do tratamento de longo prazo, 11,4% dos pacientes ficaram livres de crises por pelo menos 6 meses e 7,2% ficaram livres de crises por pelo menos 1 ano.

Crises mioclônicas em pacientes ≥ 12 anos de idade

A eficácia de levetiracetam como terapia adjuvante (juntamente com outras drogas antiepilépticas) em pacientes de 12 anos de idade ou mais com epilepsia mioclônica juvenil foi estabelecida em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, placebo controlado, conduzido em 37 centros de 14 países. Pacientes elegíveis com uma dose estável de 1 FAE que vivenciaram uma ou mais crises mioclônicas por dia por pelo menos 8 dias durante o período basal de 8 semanas foram randomizados tanto para levetiracetam quanto para placebo. A população inscrita incluiu 120 pacientes (levetiracetam = 60, placebo = 60) com epilepsia idiopática generalizada, que incluiu epilepsia mioclônica juvenil, epilepsia tipo ausência juvenil ou epilepsia com crises tônico-clônicas generalizadas ao despertar. A maioria era de pacientes com epilepsia mioclônica juvenil. Pacientes foram titulados por 4 semanas com uma dose alvo de 3000 mg/dia e tratados com uma dose estável de 3000 mg/dia por 12 semanas (período de avaliação). A droga de estudo foi administrada em duas doses. O desfecho primário de eficácia foi a proporção de pacientes com uma redução de pelo menos 50% no número de dias por semana com uma ou mais crises mioclônicas durante o período de tratamento (titulação + período de avaliação) quando comparado com o basal. Variáveis de desfecho secundário incluíram ausência de crise (crises mioclônicas) e taxa de resposta na frequência de crise mioclônica por semana durante o período de tratamento. A tabela 5 apresenta os resultados deste estudo para o desfecho primário de eficácia.

Tabela 5: Taxa de resposta (redução maior ou igual a 50% a partir do basal) em dias de crise mioclônica por semana

	Placebo (n=60)	Levetiracetam (n=60)
Percentual de respostas	23,3%	58,3%*

* P=0,0002

Com a continuidade do tratamento a longo prazo, 28,6% dos pacientes ficaram livres das crises mioclônicas por pelo menos 6 meses e 21% ficaram livres das crises mioclônicas por pelo menos 1 ano.

Crises tônico-clônicas primárias generalizadas em pacientes ≥ 6 anos de idade

A eficácia de levetiracetam como terapia adjuvante (juntamente com outras drogas antiepilépticas) em pacientes de 6 anos de idade ou mais com epilepsia idiopática generalizada com crises tônico-clônicas primárias generalizadas (PGTC) foi estabelecida em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, placebo controlado, conduzido em 50 centros de 8 países. Pacientes elegíveis com uma dose estável de 1 ou 2 FAEs que vivenciaram pelo menos 3 crises PGTC durante o período basal combinado (pelo menos uma convulsão PGTC durante 4 semanas antes do período basal prospectivo e pelo menos uma crise PGTC durante as 4 semanas do período basal prospectivo) foram randomizados para levetiracetam ou para placebo. O período basal combinado de 8 semanas é referido como "linha basal" no restante desta seção. A população incluída foi de 164 pacientes (levetiracetam = 80, placebo = 84) com epilepsia idiopática generalizada (predominantemente epilepsia mioclônica juvenil, epilepsia ausência juvenil, epilepsia ausência infantil ou crises generalizadas tônico-clônicas ao despertar). Cada uma dessas síndromes de epilepsia idiopática generalizada foi bem representada nesta população de pacientes. Os pacientes foram titulados por 4 semanas com uma dose alvo de 3000 mg/dia para adultos ou uma dose alvo pediátrica de 60 mg/kg/dia e tratados com uma dose estável de 3000 mg/dia (ou 60 mg/kg/dia para crianças) por 20 semanas (período de avaliação). A droga de estudo foi administrada em duas doses igualmente divididas/dia.

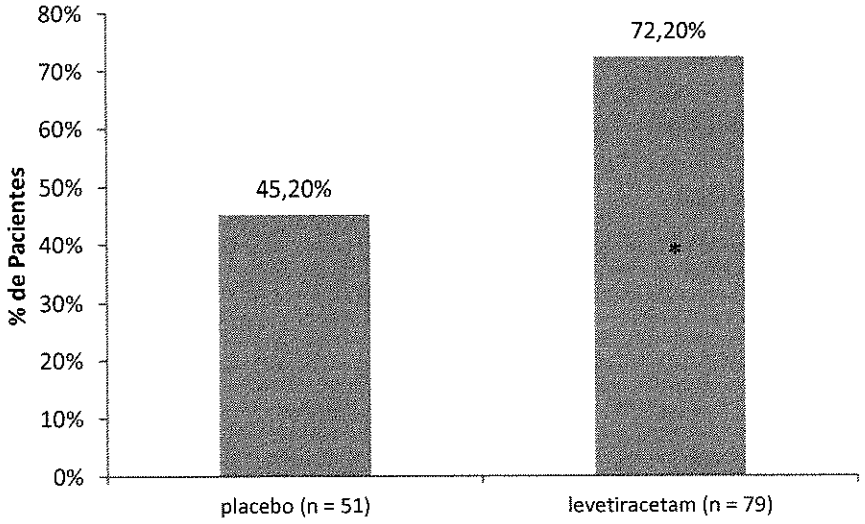
O desfecho primário de eficácia foi a redução percentual a partir do basal na frequência das crises PGTC semanais para os grupos de tratamento com levetiracetam e placebo durante o período de tratamento (titulação + período de avaliação). Houve uma diminuição estatisticamente significativa a partir do basal da frequência de PGTC nos pacientes tratados com levetiracetam em comparação aos pacientes tratados com placebo. A significância estatística *versus* placebo indica um valor p de <0,05.

Tabela 6: Redução percentual média na frequência de crises PGTC por semana

	Placebo (n=84)	**Levetiracetam (n=78)**
Efeito do tratamento na redução percentual da frequência de crises PGTC	-	28,3%*

* P=0,004

A porcentagem de pacientes (eixo y) que alcançaram uma redução maior ou igual a 50% nas taxas de crises semanais a partir do basal na frequência de crises PGTC durante todo o período de tratamento randomizado (titulação + período de avaliação) nos dois grupos de tratamento (eixo x) é apresentada na figura 6.



* estatisticamente significante *versus* placebo

Com a continuidade do tratamento a longo prazo, 47,4% dos pacientes ficaram livres das crises tônico-clônicas por pelo menos 6 meses e 31,5% ficaram livres das crises tônico-clônicas por pelo menos 1 ano.

Referências:

- Clinical study report N01061: A multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, positive controlled trial comparing the efficacy and safety of levetiracetam (1000 to 3000 mg/day oral b.i.d.) to carbamazepine (400 to 1200 mg/day oral b.i.d.), used as monotherapy for up to a maximum of 121 weeks in subjects (≥ 16 years) newly or recently diagnosed as suffering from epilepsy, and experiencing partial or generalized tonic-clonic seizures.
- Clinical study report N132: Evaluation of the efficacy and tolerability of ucb L059 (500 and 1500 mg b.i.d., tablets) add-on treatment in epileptic patients with partial onset seizures: a 38- week double-blind placebo-controlled parallel multicentre trial.
- Clinical study report N051: Evaluation of the efficacy and tolerability of ucb L059 (500 and 1000 mg b.i.d., tablets) add-on treatment in refractory epileptic patients with partial onset seizures: a 32-week double-blind placebo-controlled crossover multicenter trial.
- Clinical study report N138: Evaluation of the efficacy and tolerability of ucb L059 (1500 mg b.i.d., 500 mg tablets) monotherapy in epileptic patients with complex partial onset seizures, having experienced improved seizure control under add-on treatment.
- Clinical study report N159: Evaluation of The Efficacy and Tolerability of Levetiracetam Add-On Treatment in Refractory Pediatric Patients With Partial Onset Seizures: A 28- Week Double- Blind, Placebo-Controlled Multi-Center Trial (4 years to <16 years)
- Clinical study report N166: A double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of levetiracetam (LEV) (oral tablets of 500 mg b.i.d.), at a dose of 3000 mg/day as adjunctive treatment in adolescents (≥ 12 years) and adults (≤ 65 years) suffering from idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures.

- Clinical study report N01057: A double-blind, multicenter, randomized, placebo- controlled study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive treatment with 3000 mg/day (pediatric target dose of 60 mg/kg/day) oral levetiracetam (LEV) (166, 250, and 500 mg tablets), in adult and pediatric subjects (4-65 years) suffering from idiopathic generalized epilepsy with primary generalized tonic-clonic (PGTC)seizures.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

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

- Mecanismo de ação:

O mecanismo de ação do levetiracetam ainda não é elucidado completamente, mas parece ser diferente dos mecanismos antiepilépticos 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 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 proteína 2A da vesícula sináptica, que se correlaciona com a potência da sua proteção anticonvulsivante, no modelo audiogênico de epilepsia em camundongo. Este resultado sugere que a interação entre o levetiracetam e a proteína 2A da vesícula sináptica parece contribuir para o mecanismo de ação antiepiléptica do fármaco.

- Efeitos farmacodinâmicos:

Levetiracetam induz proteção contra a crise em um grande número de modelos animais de crises focais/parciais e primárias generalizadas sem apresentar um efeito pró-convulsivante. O metabólito primário é inativo. No homem, uma atividade em ambas as condições de epilepsia parcial e generalizada (descarga epileptiforme/resposta fotoparoxística) confirmou o perfil farmacológico pré-clínico de largo espectro.

Propriedades farmacocinéticas:

O levetiracetam é um composto altamente solúvel e permeável. O perfil farmacocinético é linear com uma baixa variabilidade intra e inter-individual. Não há alteração da depuração após administração repetida. Não há evidência de qualquer variabilidade relevante relacionada com o sexo, raça ou ritmo circadiano. O perfil farmacocinético é comparável em voluntários saudáveis e em pacientes 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).

- Absorção:

O levetiracetam é rapidamente absorvido após administração por via oral. A biodisponibilidade oral absoluta é próxima a 100%.
Os picos das concentrações plasmáticas ($C_{máx}$) são atingidos aproximadamente 1,1 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 ($C_{máx}$) são habitualmente de 31 e 43 μg/mL, após uma dose única de 1000 mg e de uma dose repetida de 1000 mg duas vezes por dia, respectivamente.

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

- Distribuição:

Não existem dados disponíveis sobre a distribuição nos tecidos em humanos.
Nem o levetiracetam, nem o metabólito 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 metabólito primário, ucb L057, não é suportado pelas isoformas do citocromo hepático P450. A hidrólise do grupo acetamida foi determinável em um vasto número de tecidos incluindo as células sanguíneas. O metabólito ucb L057 é farmacologicamente inativo.
Dois metabólitos menores também foram 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 metabólito primário.
O levetiracetam e seu metabólito primário tem mostrado, *in vitro*, não inibir as isoformas principais do citocromo hepático humano P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2D6, 2C19, 2D6, 2E1 e 1A2), a glucuronil transferase (UGT1A1 e UGT1A6) e as atividades da epóxido-hidroxilase. Além disso, o levetiracetam não afeta a glucuronidação *in vitro* do ácido valproico.
Em hepatócitos humanos em cultura, o levetiracetam teve efeito mínimo ou ausência de efeito sobre a conjugação do etinilestradiol ou CYP1A1/2.
O levetiracetam provocou indução moderada sobre CYP2B6 e CYP3A4 em altas concentrações (680 µg/mL), porém, em concentrações aproximadas do $C_{máx}$ seguindo-se duas doses diárias de 1500 mg, os efeitos não foram considerados biologicamente relevantes. Deste modo, a interação de levetiracetam com outras substâncias, ou vice-versa, é pouco provável.

- Eliminação:

A meia-vida plasmática em adultos foi 7 ± 1 hora e não se alterou com a dose, a 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 intervalo de 48 horas). A excreção via fecal foi responsável por apenas 0,3% da dose.
A excreção urinária cumulativa do levetiracetam e do seu metabólito primário foi responsável por 66% e 24% da dose, respectivamente durante as primeiras 48 horas.
A depuração renal do levetiracetam e do ucb L057 é de 0,6 e 4,2 mL/min/kg, respectivamente, indicando que o levetiracetam é excretado por filtração glomerular com subsequente reabsorção tubular e que o metabólito primário é igualmente excretado por secreção tubular ativa, em adição à filtração glomerular. A eliminação do levetiracetam está correlacionada com a depuração da creatinina.

- Idosos:

Nos idosos, a meia-vida é aumentada em cerca de 40% (10 a 11 horas). Isto está relacionado com a diminuição da função renal nestes indivíduos (vide seção Posologia e Modo de Usar).

- População pediátrica:

- Crianças (4 aos 12 anos)

Após uma administração oral de dose única (20 mg/kg) a crianças epiléticas, a meia-vida do levetiracetam foi de 6 horas. A depuração corporal aparente foi de 1,43 mL/min/kg.
Após uma administração de doses orais repetidas (20 a 60 mg/kg/dia) a crianças epiléticas (4 a 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 meia-vida de eliminação foi de, aproximadamente, 5 horas. A depuração corporal aparente foi de 1,1 mL/min/kg.

Na análise farmacocinética populacional efetuada em pacientes com idades entre 1 mês e 16 anos após administração oral, 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.
Nas análises farmacocinéticas populacionais verificou-se um aumento de cerca de 20% na depuração aparente do levetiracetam quando este foi coadministrado com fármaco antiepiléptico (FAE) indutor enzimático.

- Comprometimento renal:
A depuração corporal aparente de levetiracetam e do seu metabólito primário está correlacionada com a depuração da creatinina. Recomenda-se, além disso, o ajuste da dose diária de manutenção de Etira, com base na depuração de creatinina em pacientes com comprometimento renal moderado e grave (vide seção Posologia e Modo de Usar).
Nos indivíduos adultos em fase anúrica terminal, a meia-vida foi aproximadamente 25 e 3,1 horas, durante períodos inter-diálise e intra-diálise, respectivamente.
A remoção fracional do levetiracetam foi de 51%, durante uma sessão comum de dialálise de 4 horas.

-Comprometimento hepático:

Em indivíduos com comprometimento hepático leve (Child-Pugh A) e moderado (Child-Pugh B), a farmacocinética de levetiracetam permaneceu inalterada. Na maioria dos indivíduos com comprometimento hepático grave (Child-Pugh C), a depuração corpórea total foi de 50% comparado a pacientes normais, mas a diminuição da depuração renal foi responsável pela maior parte da diminuição (vide seção Posologia e Modo de Usar).

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a outros derivados da pirrolidona ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Descontinuação

De acordo com a prática clínica atual, se Etira tiver que ser descontinuado, recomenda-se que a sua descontinuação seja efetuada de forma gradual (exemplo: nos pacientes acima de 6 anos de idade e com peso superior a 25 kg: reduções de 500 mg duas vezes ao dia, a cada duas a quatro semanas).

- Contagem de células sanguíneas

Casos de diminuição na contagem de células sanguíneas (neutropenia, agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia e pancitopenia) foram descritos em associação à administração de levetiracetam. Contagens completas de células sanguíneas são recomendadas em pacientes apresentando fraqueza, pirexia (febre), infecções recorrentes ou distúrbios de coagulação (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

- Insuficiência renal

A administração de levetiracetam em pacientes com comprometimento renal poderá necessitar de um ajuste da dose. Em pacientes com comprometimento grave da função hepática, recomenda-se a avaliação da função renal antes de selecionar a dose (vide seção Posologia e Modo de Usar).

- Suicídio

Foram notificados suicídio, tentativa de suicídio e ideias e comportamento suicida em pacientes tratados com levetiracetam.
Os pacientes devem ser aconselhados a contatar o médico assim que surjam sinais de depressão e/ou ideias e comportamento suicida.
Fertilidade, gravidez e lactação

- Gravidez

Levetiracetam não deve ser usado durante a gravidez a menos que seja clinicamente necessário.

Dados de pós-comercialização de alguns registros de gravidez documentaram os resultados em mais de 1000 mulheres expostas à monoterapia com levetiracetam durante o primeiro trimestre de gravidez. No geral, estes dados não sugerem um aumento substancial no risco de malformações importantes, embora este não possa ser completamente excluído. O tratamento com múltiplos medicamentos antiepilépticos está associado a um risco maior de malformações em comparação à monoterapia e, portanto, esta deve ser considerada.

Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (vide Dados de segurança pré-clínica). Tal como acontece com outros medicamentos antiepilépticos, as alterações fisiológicas durante a gravidez podem afetar a concentração de levetiracetam. Houve relatos de diminuição na concentração de levetiracetam durante a gravidez. Esta diminuição é mais pronunciada durante o terceiro trimestre (até 60% da concentração basal antes da gravidez). A descontinuação dos tratamentos antiepilépticos pode resultar na exacerbação da doença, o que pode ser perigoso para a mãe e para o feto. A gravidez de mulheres em tratamento com Etira deve ser monitorada.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Lactação

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 risco/benefício do tratamento deve ser avaliado tendo em consideração a importância da amamentação.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas. Devido a possíveis sensibilidades individuais diferentes, alguns pacientes poderão apresentar 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 pacientes que executam tarefas especializadas, por exemplo, condução de veículos ou utilização de máquinas.

Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-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 em ratos e em menor grau em camundongos, em níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição em humanos e com possível relevância para o uso clínico foram: alterações hepáticas indicando uma resposta adaptativa, tais como um aumento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltração lipídica e aumento das enzimas hepáticas no plasma.

Carcinogênese

O levetiracetam foi administrado em ratos durante 104 semanas em doses de 50, 300 e 1800 mg/kg/dia. A dose mais alta corresponde a 6 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos (3000 mg) em mg/m^2. Esta dose também levou a uma exposição sistêmica (AUC) de aproximadamente 6 vezes a obtida com a dose diária máxima em humanos. Não houve evidência de carcinogenicidade. Dois estudos foram conduzidos em camundongos. Em um estudo, os camundongos receberam levetiracetam na dieta por 80 semanas em níveis de dose de 60, 240 e 960 mg/kg/dia (a dose mais alta é equivalente a 2 vezes a dose máxima diária em mg/m^2 ou em termos de exposição). No segundo estudo, os camundongos receberam levetiracetam através de sonda oral durante 2 anos em níveis de dose de 1000, 2000 e 4000 mg/kg/dia. Devido à baixa sobrevida com a dose de 4000 mg/kg/dia, neste estudo, a dose mais alta foi reduzida para 3000 mg/kg/dia (equivalente a 12 vezes a dose máxima diária recomendada em humanos).

Nenhum dos estudos mostrou evidência de carcinogenicidade.

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 em mg/m^2) e 1200 mg/kg/dia para fetos.

Foram efetuados quatro estudos de desenvolvimento embrio-fetal em coelhos abrangendo as doses de 200, 600, 800, 1200 e 1800 mg/kg/dia. A dose de 1800 mg/kg/dia induziu uma toxicidade maternal marcada e uma diminuição no peso fetal associada ao aumento de incidência de fetos com anomalias cardiovasculares/esqueléticas. O NOAEL foi < 200 mg/kg/dia para as mães e 200 mg/kg/dia para os fetos (igual à dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m^2).

Foi efetuado um estudo de desenvolvimento peri e pós-natal em ratos com doses de levetiracetam de 70, 350 e 1800 mg/kg/dia. O NOAEL foi ≥ 1800 mg/kg/dia para as fêmeas F0, e para a sobrevivência, crescimento e desenvolvimento da ninhada F1 até o desmame (6 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m^2).

Estudos animais realizados em ratos e cães recém-nascidos e jovens demonstraram que não ocorreram efeitos adversos sobre nenhum dos desfechos padronizados para avaliação do desenvolvimento e de maturação, com doses de até 1800 mg/kg/dia (6-17 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m^2).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Medicamentos antiepilépticos

Dados indicam que levetiracetam não influencia as concentrações séricas de medicamentos antiepilépticos existentes (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina e primidona) e que estes medicamentos antiepilépticos não influenciam a farmacocinética de levetiracetam.

A depuração de levetiracetam foi 22% mais alta em crianças utilizando FAEs indutores enzimáticos comparado com crianças que não estavam utilizando FAEs indutores enzimáticos. O ajuste de dose não é recomendado. Levetiracetam não teve qualquer efeito nas concentrações plasmáticas de carbamazepina, valproato, topiramato ou lamotrigina.

- Probenecida

A probenecida (500 mg quatro vezes ao dia), um agente bloqueador da secreção tubular renal, mostrou inibir a depuração renal do metabólito primário, mas não a do levetiracetam. Contudo, a concentração deste metabólito permanece baixa. Espera-se que outros medicamentos excretados por secreção tubular ativa possam também reduzir a depuração renal do metabólito.
O efeito do levetiracetam sobre o probenecida não foi estudado e o efeito de levetiracetam sobre outros medicamentos secretados ativamente, exemplo, AINEs, sulfonamidas e metotrexato é desconhecido.

- Contraceptivos orais e outras interações farmacocinéticas

Levetiracetam 1000 mg por dia não influenciou a farmacocinética dos contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel); os parâmetros endócrinos (hormônio 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, contraceptivos orais e varfarina não influenciou a farmacocinética do levetiracetam.

- Antiácidos

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

- Laxantes

Foram observados relatos isolados de diminuição de eficácia quando o laxante osmótico macrogol foi administrado concomitantemente a levetiracetam oral. Assim, a administração oral de macrogol não deve ser realizada dentro de 1 hora (antes ou após) da administração 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Características do medicamento:
Etira 500 mg são comprimidos revestidos amarelos, oblongos, biconvexos e com vinco em ambas as faces.
Etira 1000 mg são comprimidos revestidos brancos, oblongos, biconvexos e liso em ambas as faces.

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR Modo de usar

Os comprimidos revestidos devem ser tomados por via oral, engolidos com líquido. Etira pode ser ingerido com ou sem comida. A dose diária é administrada em duas doses igualmente divididas (a cada 12 horas), aproximadamente no mesmo horário de cada dia.

Posologia

- Doses para Monoterapia no tratamento de crises focais/parciais, com ou sem generalização secundária em pacientes a partir dos 16 anos com diagnóstico recente de epilepsia

A dose inicial recomendada é de 250 mg duas vezes ao dia, a qual poderá ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 500 mg duas vezes ao dia, após duas semanas. A dose pode ainda ser aumentada em incrementos de 250 mg duas vezes ao dia, a cada duas semanas, dependendo da resposta clínica. A dose máxima é de 1500 mg duas vezes ao dia.
Não foram conduzidos estudos clínicos para Monoterapia no tratamento de crises focais/parciais, com ou sem generalização secundária em pacientes com menos de 16 anos e diagnóstico recente de epilepsia (vide Resultados de Eficácia).

- Doses para Terapia adjuvante no tratamento de:

- Crises focais/parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia.
- Crises mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos e peso igual ou acima de25 kg, com epilepsia mioclônica juvenil.
- Crises tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia idiopática generalizada.

Terapia adjuvante em adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 a 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg:

A dose terapêutica inicial é de 500 mg/duas vezes ao dia. Esta dose poderá ser iniciada no primeiro dia de tratamento.
Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose diária poderá ser aumentada até o máximo de 1500 mg/duas vezes ao dia. A alteração das doses pode ser efetuada com aumentos ou reduções de 500 mg/duas vezes ao dia, a cada duas a quatro semanas.

Terapia adjuvante em crianças (dos 6 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 ao dia.

Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada até 30 mg/kg duas vezes ao dia. A alteração das doses não deve exceder aumentos ou reduções de 10 mg/kg duas vezes ao dia, a 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 crianças e adolescentes (a partir de 6 anos e com peso inferior a 50 kg):

Peso	Dose inicial: 10 mg/kg duas vezes ao dia	Dose máxima: 30 mg/kg duas vezes ao dia
20 kg [1]	200 mg duas vezes ao dia	600 mg duas vezes ao dia
25 kg	250 mg duas vezes ao dia	750 mg duas vezes ao dia
A partir de 50 kg [2]	500 mg duas vezes ao dia	1500 mg duas vezes ao dia

[1] Crianças com peso igual ou inferior a 25 kg devem, preferencialmente,iniciar o tratamento com Etira (levetiracetam) solução oral.
[2] A posologia em crianças e adolescentes com 50 kg ou mais é igual à dos adultos

A forma farmacêutica comprimido revestido não é adaptada para bebês e crianças com menos de 6 anos Etira (levetiracetam) solução oral é a forma farmacêutica ideal para uso nesta população.

Além disso, as concentrações disponíveis de Etira comprimidos revestidos não são apropriadas para o tratamento inicial em crianças com peso inferior a 25 kg, para pacientes com dificuldade de deglutir comprimidos ou para administração de doses menores que 250 mg Em todas estas situações deve ser utilizada Etira (levetiracetam) solução oral.

Ajustes de dose para populações especiais

- Idosos (a partir de 65 anos)

É recomendado um ajuste de dose em pacientes idosos com alteração da função renal (vide abaixo).

- Pacientes com comprometimento renal

A dose diária de levetiracetam deverá ser individualizada de acordo com a função renal, pois a depuração está relacionada com a função renal. Para crianças com comprometimento renal, as doses de levetiracetam devem ser ajustadas com base na função renal, uma vez que sua depuração está relacionada com a função renal. Esta recomendação é baseada em um estudo com pacientes adultos com comprometimento renal.

Consultar as tabelas a seguir e ajustar a dose conforme indicado. Para usar as tabelas de doseamento, uma estimativa da depuração da creatinina em pacientes (CLcr) em mL/min/1,73 m^2 é necessária.

Para adultos e adolescentes com peso igual ou superior a 50 kg, o CLcr em mL/min pode ser calculado a partir da determinação da creatinina sérica (mg/dL) usando a fórmula seguinte:

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

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

$$CLcr\ (mL/min/1{,}73\ m^2) = \frac{CLcr(mL/min)}{SP\ paciente\ (m^2)} \times 1{,}73$$

Para adolescentes mais novos, crianças e bebês, utilizando a seguinte fórmula (fórmula de Schwartz):

$$CLcr = \frac{Altura(cm) \times ks}{Creatinina\ sérica\ (mg/dL)}$$

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

Ajuste de dose em pacientes com peso superior a 50 kg e comprometimento da função renal:

Grupo	**Depuração de creatinina (mL/min/1,73 m^2)**	**Dosagem e frequência**
Normal	> 80	500 a 1500 mg/ duas vezes ao dia
Leve	50-79	500 a 1000 mg/ duas vezes ao dia
Moderado	30-49	250 a 750 mg/ duas vezes ao dia

Grave	< 30	250 a 500 mg/ duas vezes ao dia
Pacientes em fase terminal de doença renal sujeitos à diálise (1)	-	500 a 1000 mg uma vez ao dia (2)

(1) É recomendada uma dose de ataque de 750 mg no primeiro dia de tratamento com levetiracetam.
Após a diálise, é recomendada uma dose suplementar de 250 a 500 mg.
Ajuste de dose para crianças e adolescentes, a partir de 6 anos, com peso inferior a 50 kg e comprometimento da função renal:

Grupo	**Depuração de creatinina (mL/min/1,73 m²)**	**Dosagem e frequência [1]** **Crianças e adolescents com peso inferior a 50 kg**
Normal	> 80	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 mL/kg) duas vezes ao dia
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 mL/kg) duas vezes ao dia
Moderado	30-49	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 mL/kg) duas vezes ao dia
Grave	< 30	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 mL/kg) duas vezes ao dia
Pacientes em fase terminal de doença renal sujeitos à diálise	-	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 mL/kg) duas vezes ao dia [2 3]

[1] Etira (levetiracetam) solução oral deve ser usado para doses inferiores a 250 mg e para pacientes incapazes de deglutir comprimidos
[2] É recomendada uma dose de ataque de 15 mg/kg (0,15 mL/kg) no primeiro dia de tratamento de levetiracetam.

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

- Pacientes com comprometimento hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose em pacientes com comprometimento hepático leve a moderado. Em pacientes com comprometimento hepático grave, a depuração de creatinina poderá subestimar o comprometimento renal. Portanto, é recomendada uma redução de 50% da dose diária de manutenção, quando a depuração de creatinina for < 60 mL/min/1,73 m².

- Descontinuação do tratamento:

No caso de interrupção do tratamento, tal como para outros medicamentos antiepilépticos, Etira deverá ser descontinuado gradualmente (vide Advertências e Precauções).

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Estudos clínicos

Levetiracetam foi administrado em mais de 3000 indivíduos e pacientes. Mil e vinte e três (1023) pacientes com epilepsia participaram dos estudos clínicos controlados. Dados combinados de segurança desses estudos conduzidos em pacientes adultos mostraram que 46,4% e 42,2% dos pacientes tiveram reações adversas nos grupos levetiracetam e placebo, respectivamente, e que 2,4% e 2% dos pacientes experimentaram reações adversas sérias nos grupos levetiracetam e placebo, respectivamente.
As reações adversas mais comumente reportadas foram sonolência, astenia e tontura. Na análise combinada de segurança não houve evidência da relação dose-resposta, mas a incidência e severidade de reações adversas relacionadas ao Sistema Nervoso Central diminuíram com o tempo. Na monoterapia, 49,8% dos pacientes apresentaram pelo menos uma reação adversa. As reações adversas mais frequentemente relatadas foram fadiga e sonolência.

Um estudo conduzido em pacientes pediátricos (4 a 16 anos) mostrou que 55,4% dos pacientes do grupo levetiracetam e 40,2% dos pacientes do grupo placebo relataram reações adversas. Reações adversas sérias foram relatadas por 0,0% dos pacientes do grupo levetiracetam e 1% dos pacientes do grupo placebo.
Os eventos adversos mais comumente reportados foram sonolência, hostilidade, nervosismo, instabilidade emocional, agitação, anorexia, astenia e dor de cabeça na população pediátrica. Os resultados de segurança em pacientes pediátricos foram consistentes com o perfil de segurança de levetiracetam em adultos, exceto pelas reações adversas de comportamento e psiquiátricas, que foram mais comuns em crianças que em adultos (38,6% *versus* 18,6%). Entretanto, o risco relativo foi similar em crianças se comparado aos adultos.
Um estudo de segurança pediátrico duplo cego, placebo controlado com um desenho de não inferioridade avaliou os efeitos cognitivos e neuropsicológicos de levetiracetam em crianças de 4 a 16 anos de idade com crises focais/parciais. Concluiu-se que levetiracetam não foi diferente (não inferior) do placebo considerando-se a alteração em relação ao basal na pontuação do teste Leiter- R Atenção e Memória (*Memory Screen Composite*) na população por-protocolo. Os resultados relacionados ao funcionamento comportamental e emocional indicaram uma piora nos pacientes tratados com levetiracetam no comportamento agressivo, como mensurado de forma padronizada e sistemática, utilizando um instrumento validado (CBCL – *Achenback Child Behavior Checklist*). Os pacientes, no entanto, que receberam levetiracetam no estudo aberto de acompanhamento de longo prazo não apresentaram piora no funcionamento comportamental e emocional.
Um estudo conduzido em adultos e adolescentes com crises mioclônicas (12 a 65 anos) mostrou que 33,3% dos pacientes do grupo levetiracetam e 30% dos pacientes no grupo placebo relataram reações adversas. As reações adversas mais comumente relatadas foram dor de cabeça e sonolência. A incidência de reações adversas em pacientes com crises mioclônicas foi mais baixa do que em pacientes adultos com crises focais/parciais (33,3% versus 46,4%).
Um estudo conduzido em adultos e crianças (4 a 65 anos) com epilepsia idiopática generalizada com crises tônico-clônicas primárias generalizadas mostrou que 39,2% dos pacientes do grupo levetiracetam e 29,8% dos pacientes do grupo placebo relataram reações adversas. A reação adversa mais comumente relatada foi fadiga.

A incidência de reações adversas relatadas dos estudos clínicos foi:

Reação muito comum (> 1/10):
- Distúrbios do Sistema Nervoso: astenia, sonolência e dor de cabeça
- - Infecções e infestações: nasofaringite
- Distúrbios Cardiovasculares: Aumento da pressão arterial diastólica em crianças;
- - Distúrbios gastrointestinais: vômito
- Distúrbios musculoesqueléticos: Redução da densidade mineral óssea.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10):
- Distúrbios gerais: astenia, fadiga, edema periférico.
- Distúrbios gastrointestinais: diarreia, gastrenterite, perda de apetite, náusea, dor abdominal.
- Distúrbios do sangue: leucopenia, eosinofilia, neutropenia
- Distúrbios hepáticos: aumento do número de enzimas hepáticas.
- Distúrbios musculoesqueléticos: artralgia, dor cervical.
- Distúrbios do Sistema Nervoso: amnésia, ataxia, confusão, tontura, distúrbio de cognição, tremor, parestesia, vertigem.
- Distúrbios Oftálmicos: conjuntivite, diplopia, otalgia.
- Distúrbios psiquiátricos: comportamento anormal, agressividade, depressão, hostilidade, insônia, alteração de humor.
- Distúrbios do metabolismo e nutrição: aumento de apetite, ganho de peso, anorexia
O risco de anorexia é maior quando topiramato é coadministrado com levetiracetam.
- Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: tosse, congestão nasal, faringite, rinite.
- Outros: dor.

Reação incomum (≥ 1/1000 a < 1/100)
- Distúrbios psiquiátricos: ideação suicida, crise epiléptica parcial, sintomas psicóticos.

- Experiência pós-comercialização:

Na experiência pós-comercialização, distúrbios psiquiátricos e do sistema nervoso foram as mais frequentemente relatadas.

Adicionalmente às reações adversas relatadas durante os estudos clínicos e listadas acima, as seguintes reações adversas foram reportadas na experiência pós-comercialização. Os dados são insuficientes para suportar uma estimativa da incidência na população a ser tratada.

- Distúrbios do sangue e do sistema linfático: leucopenia, neutropenia, pancitopenia (com supressão da medula óssea identificada em alguns dos casos) e agranulocitose.
- Distúrbios do sistema imune: reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), reações anafiláticas.
- Distúrbios do metabolismo e nutrição: hiponatremia
- Distúrbios psiquiátricos: comportamento anormal, raiva, ataque de pânico, ansiedade, estado de confusão, alucinação, distúrbios psicóticos, suicídio, tentativa de suicídio e ideação suicida.
- Distúrbios do sistema nervoso: parestesia, coreoatetose, discinesia, letargia, distúrbio de marcha.

- Distúrbios da pele e do sistema subcutâneo: necrólise tóxica epidérmica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme, alopecia e angioedema.

Em vários casos de alopecia, a recuperação foi observada com a descontinuação do levetiracetam.

- Distúrbios do tecido conectivo e musculoesquelético: fraqueza muscular, rabdomiólise e aumento da enzima creatina-fosfoquinase no sangue.
- Distúrbios gastrointestinais: pancreatite.
- Distúrbios hepatobiliares: hepatite, insuficiência hepática.
- Distúrbios do sistema renal e urinário: dano renal agudo.
- Investigações: teste anormal da função hepática, perda de peso. Descrição das reações adversas selecionadas:

A prevalência de rabdomiólise e aumento da enzima creatina-fosfoquinase no sangue é significativamente mais alta em pacientes japoneses em relação aos pacientes não japoneses.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

- Sintomas

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

- Tratamento

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0515

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP 30.138
Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20° andar
São Paulo – SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

CAC
Central de Atendimento a Clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/08/2020	-	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	Implementação imediata – será enviado no HMP 2021	Inclusão Menor de Sulco	31/07/2020	**VP** 1.PARA QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO? 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? **VPS** 1.INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos Revestidos 500 mg e 1000 mg
27/02/2019	0185912/19-9	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Comprimidos Revestidos 500 mg e 1000 mg

ETIRA
(levetiracetam)

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
comprimidos revestidos
500 mg e 1000 mg

BULA PARA PACIENTE
Bula de acordo com a Resolução – RDC nº 47/2009

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ETIRA
levetiracetam

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de 500 mg: embalagem com 15 e 30 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 1000 mg: embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de Etira 500 mg contém:
levetiracetam.....500 mg
Excipientes: macrogol, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido de Etira 1000 mg contém:
levetiracetam.....1000 mg
Excipientes: macrogol, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, talco e dióxido de titânio.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Etira é indicado como monoterapia (não combinado com outros medicamentos antiepilépticos) para o tratamento de crises focais/parciais, com ou sem generalização secundária, em pacientes com 16 anos ou mais e diagnóstico recente de epilepsia.

Etira é indicado como terapia adjuvante (utilizado com outros medicamentos antiepilépticos) para o tratamento de:
- Crises focais/parciais, com ou sem generalização, em adultos, adolescentes e crianças com idade acima de 6 anos e peso igual ou superior a 25 kg, com epilepsia;
- Crises mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia mioclônica juvenil;
- Crises tonicoclônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade e peso igual ou superior a 25 kg com epilepsia idiopática generalizada.

Para bebês e crianças com menos de 25 kg o tratamento deve ser iniciado com Etira (levetiracetam) solução oral.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O mecanismo de ação do levetiracetam não está totalmente esclarecido.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve utilizar Etira se você tem alergia a levetiracetam ou a outros derivados de pirrolidona (ex.: piracetam), ou a qualquer outro componente deste medicamento.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Fale com o seu médico antes de tomar Etira:

- Se você tiver doença renal ou hepática, ou se for idoso, siga as instruções do seu médico. Ele poderá decidir se a sua dose deve ser ajustada.
- Se você detectar um aumento na gravidade das crises (por exemplo, aumento do número), contate o seu médico.
- Um pequeno número de pessoas que iniciaram tratamento com antiepilépticos como levetiracetam teve pensamentos de autoagressão ou suicídio. Se você tiver algum sintoma de depressão ou ideias suicidas, contate de imediato o seu médico.
- Se você tiver transtornos psiquiátricos e mudanças de comportamento como agressividade, agitação, raiva, ansiedade, apatia, depressão, hostilidade, irritabilidade e transtornos psicóticos.

No caso de interrupção do tratamento, tal como para outros medicamentos antiepilépticos, Etira deverá ser descontinuado gradualmente para evitar o aumento das crises. Consulte seu médico sobre como proceder.

Casos de diminuição na contagem de células sanguíneas – neutropenia (redução de neutrófilos), agranulocitose (redução acentuada de granulócitos), leucopenia (redução de glóbulos brancos), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas) e pancitopenia (número reduzidode todas as células do sangue) – foram descritos em associação com a administração de levetiracetam. Contagens completas de células sanguíneas são recomendadas em pacientes apresentando fraqueza, febre, infecções recorrentes ou distúrbios de coagulação (vide item 8. Quais Os Males Que Este Medicamento Pode Me Causar?).

- Pode ser observado o agravamento das crises epilépticas, especialmente ao iniciar o tratamento ou no aumento de dose.

Interações medicamentosas

- Com outros medicamentos antiepilépticos:

Não foi observada interação de levetiracetam com fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, primidona, topiramato e lamotrigina.

- Com probenecida:

O efeito de levetiracetam sobre a eliminação da probenecida não foi estudado. O efeito de levetiracetam sobre medicamentos normalmente eliminados pelos rins, como anti-inflamatórios não esteroidais (ex.: diclofenaco e ibuprofeno), sulfonamidas (ex.: sulfassalazina e sulfametoxazol) e metotrexato não é conhecido.

- Com contraceptivos orais:

Não foi observada interação entre levetiracetam e contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel).

- Com digoxina e varfarina:

Não foi observada interação de levetiracetam com digoxina e varfarina.

- Com antiácidos:

Não há dados a respeito da influência de antiácidos sobre a absorção de levetiracetam.

- Com laxantes:

Foram observados relatos isolados de diminuição de eficácia quando o laxante macrogol foi administrado junto com levetiracetam oral. Assim, a administração oral de macrogol não deve ser realizada dentro de 1 hora (antes ou após) da administração de levetiracetam.

- Com alimentos e álcool:

Os alimentos não alteram significativamente o nível de levetiracetam no sangue. O levetiracetam pode

ser ingerido com ou sem alimentos. Como medida de precaução, não ingira bebidas alcoólicas durante o tratamento com Etira.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Gravidez e Amamentação
Etira não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja clinicamente necessário. O risco potencial de malformações hereditárias não pode ser completamente excluído. O tratamento com múltiplos medicamentos antiepilépticos está associado com um maior risco de malformações hereditárias em comparação com a monoterapia, portanto, esta pode ser considerada.
Estudos em animais revelaram efeitos indesejáveis na reprodução.

Como acontece com outros medicamentos antiepilépticos, alterações durante a gravidez podem afetar a concentração do levetiracetam. Houve relatos de diminuição de concentração do levetiracetam durante a gravidez. Esta diminuição é maior durante o terceiro trimestre. A descontinuação do tratamento com antiepilépticos pode resultar em piora da doença, que pode ser prejudicial à mãe e ao bebê. Mulheres em tratamento com Etira devem ser monitoradas pelo médico.
Se estiver grávida, ou achar que está grávida, informe ao seu médico.

O levetiracetam é eliminado no leite materno, por isso, a amamentação não é recomendada durante o tratamento. Entretanto, se o tratamento com Etira for necessário durante a amamentação, você e seu médico deverão decidir se o uso de Etira e a amamentação devem continuar.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Etira pode reduzir a sua capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas, dado que Etira pode fazê-lo sentir-se sonolento ou apresentar outros sintomas relacionados ao sistema nervoso central, no início do tratamento ou após um aumento da dose. Desta forma, recomenda-se cautela aos pacientes na execução destas atividades.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Características do medicamento:
Etira 500 mg são comprimidos revestidos amarelos, oblongos, biconvexos e com vinco em ambas as faces.
Etira 1000 mg são comprimidos revestidos brancos, oblongos, biconvexos e lisos em ambas as faces.

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de usar
Engolir os comprimidos de Etira com uma quantidade suficiente de líquido (exemplo: um copo com água). A dosagem diária deve ser administrada em duas doses igualmente divididas (a cada 12 horas), aproximadamente no mesmo horário de cada dia.
Etira pode ser ingerido com ou sem alimentos. Após a administração oral, o gosto amargo de levetiracetam pode ser sentido.

Posologia
- Doses para Monoterapia (não combinado com outros medicamentos antiepilépticos) no tratamento de crises focais/parciais, com ou sem generalização secundária em pacientes a partir dos 16 anos com diagnóstico recente de epilepsia:

A dose inicial recomendada é de 250 mg duas vezes ao dia, a qual pode ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 500 mg duas vezes ao dia, após duas semanas. Esta dose pode ser aumentada ainda em mais 250 mg duas vezes ao dia, a cada duas semanas, dependendo da sua resposta clínica. A dose máxima é de 1500 mg duas vezes ao dia. Seu médico deverá lhe orientar sobre ajustes de dose.

Não foram conduzidos estudos clínicos para Monoterapia no tratamento de crises focais/parciais, com ou sem generalização secundária em pacientes com menos de 16 anos e diagnóstico recente de epilepsia.

- **Doses para Terapia adjuvante (combinado com outros medicamentos antiepilépticos) no tratamento de:**

- Crises focais/parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos e peso igual ou superior a 25 kg, com epilepsia.
- Crises mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia mioclônica juvenil.
- Crises tonicoclônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade e peso igual ou superior a 25 kg, com epilepsia idiopática generalizada.

Terapia adjuvante em adultos e adolescentes (12 aos 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg:

A dose terapêutica inicial é de 500 mg/duas vezes ao dia. Esta dose pode ser iniciada no primeiro dia de tratamento. Dependendo da sua resposta clínica e tolerância, a dose diária pode ser aumentada para até o máximo de 1500 mg/duas vezes ao dia. Estes ajustes de dose podem ser realizados com aumentos ou reduções de 500 mg/duas vezes ao dia, a cada duas a quatro semanas. Seu médico deverá lhe orientar sobre ajustes de dose.

Terapia adjuvante em crianças (6 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 ao dia. Dependendo da sua resposta clínica e tolerância, a sode pode ser aumentada até 30 mg/kg duas vezes ao dia. Estes ajustes de dose não podem ser realizados com aumentos ou decréscimos maiores que 10 mg/kg duas vezes ao dia, a cada duas semanas. A menor dose eficaz deve ser usada. O médico deverá orientar sobre ajuste de dose.

O médico irá prescrever a forma farmacêutica, apresentação e concentração mais apropriadas para você, de acordo com seu peso, idade e dosagem.

Etira comprimidos não é adaptado para administração a bebês e crianças com menos de 6 anos. Para estas populações, Etira (levetiracetam) solução oral é mais apropriado.

Além disso, as concentrações disponíveis de Etira em comprimidos não são apropriadas para o tratamento inicial de crianças com peso inferior a 25 kg, para pacientes com dificuldade de deglutir comprimidos e para administração de doses menores de 250 mg. Nestas situações deve ser utilizado Etira (levetiracetam) solução oral.

Ajuste de dose para populações especiais:
Nos casos em que o ajuste de dose for necessário, o médico indicará a dose de levetiracetam adequada.

- Idosos:
O ajuste de dose é recomendado em pacientes idosos com função renal reduzida.
- Insuficiência renal (dos rins):
Uma vez que o levetiracetam é eliminado pelos rins, a dose diária de levetiracetam deve ser individualizada de acordo com a sua função renal. Para crianças com comprometimento da função renal, esta recomendação se baseia em um estudo realizado em pacientes adultos com insuficiência renal. Seu médico irá determinar como está sua função renal para verificar se é necessário ajustar sua dose.
- Insuficiência hepática (do fígado):
Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. Em pacientes com insuficiência hepática grave, o ajuste de dose é recomendado.

Duração do tratamento:
O tratamento com Etira deve ser continuado durante o tempo que o seu médico indicar.
Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Interrupção do tratamento:
No caso de interrupção do tratamento, tal como para outros medicamentos antiepilépticos, Etira deverá ser descontinuado gradualmente. Seu médico irá orientar sobre a interrupção gradual de Etira.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso tenha se esquecido de tomar Etira:
Contatar o seu médico se você se esqueceu de tomar uma ou mais doses.
Não tome uma dose em dobro para compensar um comprimido que você se esqueceu de tomar.
Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou do seu médico, ou do cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- astenia (fraqueza)sonolência;
- dor de cabeça;
- nasofaringite (inflamação aguda ou crônica da mucosa nasal da nasofaringe);
- aumento da pressão arterial diastólica em crianças;
- vômito;
- redução da densidade mineral óssea.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- anorexia* (perda de apetite), aumento de peso;
- comportamento anormal, agressividade, depressão, hostilidade, insônia, alteração de humor;

- astenia, fadiga, edema periférico;
- amnésia (perda de memória), coordenação anormal/ataxia (impedimento dos movimentos coordenados), confusão, tontura, distúrbio de cognição, tremor, parestesia (formigamento / dormência). vertigem (sensação de estar rodando);
- diplopia (visão dupla), visão borrada, conjuntivite;
- artralgia (dor nas articulações), dor no pescoço;
- infecção;
- tosse, congestão nasal, faringite, rinite;
- diarreia, gastrenterite, perda de apetite, náusea, dor abdominal.

* O risco de anorexia é mais alto quando o topiramato é administrado com levetiracetam.

Reações adversas com frequências não conhecidas:
- pancitopenia (número reduzido de todas as células do sangue e plaquetas), com supressão da medula óssea em alguns casos;
- agranulocitose (redução acentuada de granulócitos, um tipo de glóbulo branco);
- leucopenia (redução de glóbulos brancos);
- neutropenia (redução de neutrófilos, um tipo de glóbulo branco);
- Reação ao medicamento com eosinofilia (redução do número de eosinófilos, um tipo de glóbulo branco) e sintomas sistêmicos, reações anafiláticas;
- hiponatremia (baixa concentração de sódio no sangue);
- suicídio, tentativa de suicídio e ideação suicida, distúrbios psicóticos, alterações do comportamento, alucinação, ira, ansiedade, confusão, ataque de pânico;
- coreoatetose (associação de movimentos involuntários contínuos, uniformes e lentos e rápidos), discinesia (movimentos repetitivos involuntários), letargia, alteração na maneira de andar;
- teste anormal da função hepática, falência hepática, hepatite;
- alopecia (perda de cabelo), síndrome de Stevens-Johnson (erupção extensa com bolhas e descamação da pele), necrólise epidérmica tóxica (forma mais grave da síndrome de Stevens-Johnson), eritema multiforme (erupção cutânea, que pode formar bolhas e assemelha-se a alvos pequenos) e angioedema;
- fraqueza muscular, rabdomiólise (destruição de fibras musculares) e aumento da enzima creatinofosfoquinase no sangue;
- pancreatite (inflamação do pâncreas);
- dano renal agudo.

A prevalência de rabdomiólise e aumento da enzima creatinofosfoquinase no sangue é significativamente mais alta em pacientes japoneses em relação aos pacientes não japoneses.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações adversas indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Os efeitos secundários possíveis de uma superdose com levetiracetam são sonolência, agitação, agressão, diminuição do nível de consciência, depressão da respiração e coma.
Contate o seu médico se você tomou mais comprimidos do que deveria.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0515

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20° andar
São Paulo-SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 31/07/2020.

CAC
Central de Atendimento a Clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
24/08/2020	-	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	Implementação imediata – será enviado no HMP 2021	Inclusão Menor de Sulco	31/07/2020	**VP** 1.PARA QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO? 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? **VPS** 1.INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos Revestidos 500 mg e 1000 mg
27/02/2019	0185912/19-9	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Comprimidos Revestidos 500 mg e 1000 mg

achē
mais vida para você

ETIRA® (levetiracetam) para o tratamento da epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia: Parecer técnico-científico, custo-minimização e impacto orçamentário

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

São Paulo, 14 de dezembro de 2020

Resumo executivo

Objetivo: O levetiracetam comprimidos de 250mg e 750 mg e solução oral 100 mg/mL, compõe o arsenal terapêutico disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) descrito no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Epilepsia publicado em Março de 2019[1], tendo as seguintes indicações descritas: Pacientes com epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de 6 anos (12 anos para crises tônico - clônico generalizadas) como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico de primeira linha; Crises mioclônicas em pacientes com epilepsia mioclônica junevil (EMJ), como terapia adjuvante em casos refratários; Tratamento de crises epilépticas em pacientes com microcefalia causada pelo vírus Zika, como terapia adjuvante (somente a apresentação em solução oral), no caso de falha terapêutica de outros antiepilépticos preconizados no PCDT[1].

A proposta deste documento é o pedido de incorporação de ETIRA® (levetiracetam),disponível em comprimidos de 500mg com vinco e 1000mg[1] , como terapia adjuvante para o tratamento desses pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia por oferecer maior comodidade posológica[2,3] e potencial redução dos custos associados ao tratamento dos pacientes em uso do levetiracetam sem modificação do esquema de administração hoje preconizado no PCDT.

O levetiracetam foi incluído no PCDT de epilepsia, conforme recomendação dos relatórios de recomendação nº 248 – Fevereiro de 2017, nº 281 – Julho de 2017 e nº 290 – Julho de 2017 da CONITEC;

O Etira (levetiracetam) é destinado à mesma fase ou estágio da epilepsia em que hoje está determinado o uso de levetiracetam no atual PCDT para o tratamento da Epilepsia, disponibilizando novas apresentações de levetiracetam a serem utilizadas exatamente nas mesmas doses diárias de tratamento e indicações hoje preconizadas no SUS.

O diferencial de Etira (levetiracetam) é a disponibilização de duas novas concentrações de levetiracetam. No PCDT as apresentações disponíveis são as de 250 mg e 750 mg. Etira é levetiracetam disponível nas apresentações de comprimidos com 500 mg (com vinco) e 1.000 mg, sendo seu objetivo oferecer maior comodidade posológica ao

paciente (pela possibilidade de redução do número de comprimidos diários a depender da dose utilizada), e principalmente redução de custo de tratamento para o SUS.

Assim, o objetivo da inclusão de Etira (levetiracetam) no atual PCDT não é modificar a posologia de levetiracetam atualmente preconizada para o tratamento da Epilepsia nem substituir imediatamente o levetiracetam já disponível no SUS (250 mg e 750 mg); o objetivo é incluir novas concentrações (500mg e 1000mg) no portfólio para facilitar a posologia dos tratamentos, já que as doses de levetiracetam variam de 500 mg a 3000 mg ao dia, dividido em duas tomadas diárias, e principalmente para oferecer redução de custos ao SUS com tal inclusão.

Para a presente proposta foi realizada uma atualização da revisão dos dados de eficácia e segurança já considerados na composição do atual PCDT[1], como também apresentar os dados bioequivalência do ETIRA® apresentados à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para seu registro, bem como a avaliação dos aspectos econômicos relacionados a inclusão de ETIRA® através da apresentação de uma análise de custo-minimização e da análise de impacto orçamentário.

Síntese do parecer técnico científico: Foi realizada busca estruturada no Medline (Pubmed), EMBASE, Lilacs e Cochrane, em 22 de maio de 2020, para atualizar a evidência de eficácia e segurança do levetiracetam. Para isso foram utilizados os termos "*Epilepsy*", "*levetiracetam*", "*systematic review*" e "*MetaAnalysis*". Foram incluídas revisões sistemáticas e metanálises que avaliariam o uso de levetiracetam no tratamento de pacientes com epilepsia. Não foram incluídos estudos randomizados controlados, estudos observacionais, casos de séries, relatos de casos, cartas, editoriais, revisões narrativas ou estudos em animais. A seguir, também é apresentado pela Aché o estudo de bioequivalência do ETIRA® ao levetiracetam anteriormente registrado na ANVISA. Foram obtidas 383 referências utilizando a estratégia de busca descrita. Destas, oito foram incluídas na análise.

Os resultados dos estudos mostram que o levetiracetam é eficaz no tratamento em monoterapia de crises focais, com ou sem generalização secundária ou terapia adjuvante de crises focais com ou sem generalização secundária, crises mioclônicas e crises tônico-clônicas primárias generalizadas em pacientes com epilepsia, sobretudo por reduzir em mais de 50% os episódios de crises e aumentar o intervalo sem crises em comparação ao placebo e outros medicamentos antiepilépticos, ter um perfil de segurança favorável e ser um medicamento bem estabelecido no mercado[4–6].

O estudo de bioequivalência, realizado comparativamente com Keppra®, concluiu que o Levetiracetam 1000mg (Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) sob a forma de comprimido revestido versus o Keppra® 750mg (UCB Farchim SA.) são bioequivalentes em jejum após normalização dos parâmetros farmacocinéticos pela dose durante a etapa estatística, dada a linearidade farmacocinética na extensão de 500mg a 5000mg.[7] ETIRA® é um tratamento seguro e eficaz no tratamento de crises mioclônicas em pacientes com EMJ, como terapia adjuvante em casos refratários.

Os comprimidos de 500 mg e 1.000 mg, estão em acordo com as doses preconizadas no PCDT, com a faixa terapêutica de doses variando entre 500 a 3.000 mg por dia, divididas em duas tomadas. Além disso, as apresentações em comprimidos de 500 mg e 1000 mg oferecem maior comodidade posológica ao paciente[2,3] devido à possibilidade de ingestão de menor número de comprimidos por dia, o que auxilia na maior adesão ao tratamento.[3]

Análise de custo-minimização: A incorporação de ETIRA® (levetiracetam), disponível em comprimidos de 500mg e 1000mg[2], para o tratamento desses pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia oferece maior comodidade posológica e redução dos custos associados ao tratamento dos pacientes em uso do levetiracetam de R$ 1.352,29 por paciente.

Análise de impacto orçamentário: A incorporação de ETIRA® (levetiracetam),disponível em comprimidos de 500mg e 1000mg[2], para o tratamento desses pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia oferece maior comodidade posológica e uma potencial redução dos custos associados ao tratamento dos pacientes em uso do levetiracetam,se considerarmos 50% da população total, de até R$ 16.165.554,94 em 5 anos.

Sumário

Resumo executivo 2
Lista de tabelas 7
Lista de figuras 8
1. Introdução 1
1.1. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença 1
1.2. Aspectos epidemiológicos da doença 4
1.3. Prevenção e diagnóstico 4
1.4. Profilaxia e tratamentos recomendados 6
1.4.1. Tecnologias e tratamentos existentes no SUS 7
1.5. Descrição da tecnologia 9
1.5.1. Indicação aprovada 9
1.5.2. Apresentação farmacêutica 9
1.5.3. Composição 9
1.5.4. Mecanismo de ação 10
1.5.5. Contraindicações 10
1.5.6. Posologia e modo de usar 10
2. Parecer técnico científico 13
2.1. Objetivo 13
2.2. Estratégia de busca do levetiracetam 14
2.3. Seleção dos estudos do levetiracetam 15
2.4. Caracterização dos estudos selecionados do levetiracetam 16
2.5. Avaliação crítica dos estudos selecionados do levetiracetam 23
2.6. Síntese dos resultados do levetiracetam 36
2.6.1. Chen et al. 2019 36
2.6.2. Zhang et al 2018 40
2.6.3. Rashid et al 2020 44
2.7. Síntese dos resultados da bioequivalência do ETIRA® 45
2.8. Considerações finais 47
3. Custo minimização 50
3.1. Métodos 50
3.1.1. População e subgrupos avaliados 50
3.1.2. Contexto local 50
3.1.3. Perspectiva de análise 50
3.1.4. Tratamentos em comparação 50
3.1.5. Horizonte temporal 50

3.1.6. Desfechos de saúde e medidas de efetividade utilizadas no modelo..... 50
3.1.7. Utilização e custos estimados de recursos de saúde..... 51
3.1.8. Método de modelagem..... 51
3.1.9. Premissas do modelo..... 52
3.1.10. Métodos analíticos de apoio..... 52
3.1.11. Análises de sensibilidade univariada e probabilística..... 52
3.2. Resultados..... 53
3.2.1. Resultados do caso base..... 53
3.2.2. Resultados da análise de sensibilidade univariada..... 54
3.2.3. Resultados da análise de sensibilidade probabilística..... 55
3.3. Conclusões da análise de custo minimização..... 56
4. Impacto orçamentário..... 57
4.1. Métodos..... 57
4.1.1. População de pacientes..... 58
4.1.2. Perspectiva e público-alvo..... 61
4.1.3. Horizonte de tempo..... 61
4.1.4. Descrição dos cenários de avaliação..... 61
4.1.5. Custos..... 62
4.1.6. Análise de sensibilidade..... 62
4.2. Resultados..... 62
4.3 Limitações..... 66
4.4 Conclusões e considerações finais..... 67
Adendo..... 67
5. Referências..... 68
6. Anexos..... 71

Lista de tabelas

Tabela 1. Estratégia de busca 14
Tabela 2. Caracterização dos estudos incluídos 17
Tabela 3. Preço do levetiracetam 51
Tabela 4. Preço do ETIRA® (levetiracetam) 51
Tabela 5. Parâmetros para análise de sensibilidade 53
Tabela 6. Resultados do caso base 54
Tabela 8. População alvo: pacientes com epilepsia focal e generalizada que utilizam levetiracetam 60
Tabela 9. Participação de mercado 62
Tabela 10. Projeção de pacientes 5 anos 63
Tabela 11. Estimativa de impacto orçamentário por 5 anos 64
Tabela 12. Análise de sensibilidade 65

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma PRISMA 16
Figura 2. Risco de viés 37
Figura 3. *Forest plot* de redução de 50% das crises em comparação à da linha de base. Levetiracetam versus placebo 38
Figura 4. Florest plot ausência de crises convulsivas. Levetiracetam versus placebo. 39
Figura 5. *Forest plot* de redução de 75% das crises em comparação à da linha de base. Levetiracetam versus placebo 39
Figura 6. Forest plot eventos adversos graves. Levetiracetam versus placebo 40
Figura 7. Risco de viés 41
Figura 8. Forest plot da taxa de ausência de crise 42
Figura 9. Forest plot da redução da frequência de crises ≥ 50% da linha de base: levetiracetam versus outros medicamentos antiepileticos. 43
Figura 10. Forest plot de eventos adversos: levetiracetam versus outros medicamentos antiepileticos. 44
Figura 11. Análise de sensibilidade univariável 55
Figura 12. Análise de sensibilidade probabilística 55
Figura 13. Árvore de decisão 57
Figura 14. Estrutura conceitual 58
Figura 15. Estimativa de pacientes[20] 59

1. Introdução

1.1. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença

A epilepsia é uma doença que se caracteriza por uma predisposição permanente do cérebro em originar crises epilépticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais dessas crises.[1]

A epilepsia está associada a maior mortalidade (risco de acidentes e traumas, crises prolongadas e morte súbita), risco aumentado de comorbidades psiquiátricas (sobretudo depressão e ansiedade) e a inúmeros problemas psicossociais (perda da carteira de habilitação, desemprego, isolamento social, efeitos adversos dos fármacos, disfunção sexual e estigma social).[1]

Define-se uma crise epiléptica como é a ocorrência transitória de sinais ou sintomas clínicos secundários a uma atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica. A definição de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epiléptica. Do ponto de vista prático, a epilepsia pode ser definida por uma das seguintes condições:

- Ao menos duas crises não provocadas (ou reflexas) ocorrendo com intervalo maior que 24 horas;
- Uma crise não provocada (ou reflexa) e probabilidade de novas crises ocorrerem nos próximos 10 anos, similar ao risco de recorrência geral (pelo menos 60%) após duas crises não provocadas;
- Diagnóstico de uma síndrome epiléptica.

O diagnóstico de epilepsia deve ser feito seguindo níveis de classificação, iniciando pelo tipo de crise apresentada e, juntando-se a outras características clínicas e eletroencefalográficas (EEG), classifica-se o paciente dentro de uma síndrome epiléptica, conforme explanado a seguir:[1]

Classificação das crises epilépticas

A classificação das crises epilépticas possui a separação entre crises epilépticas de manifestações clínicas iniciais focais ou generalizadas. A Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), importante associação internacional promotora e disseminadora do conhecimento sobre esta doença, atua como referência para as classificações das crises epilépticas que serão abordadas.[1]

As crises generalizadas têm origem em algum ponto da rede neural que é capaz de recrutar
rapidamente outras redes neurais bilaterais. As crises de início generalizado são subdivididas em:

- motoras (tônico-clônicas, clônicas, tônicas, mioclônicas, mioclônico-tônico-clônicas, mioclônico-atônicas, atônicas, espasmos epilépticos); e
- não motoras.

As clássicas crises de ausência, que se subdividem ainda em típicas, atípicas, mioclônicas e ausências com mioclonias palpebrais.[1]

As crises epilépticas focais iniciam-se de forma localizada numa área específica do cérebro, e suas manifestações clínicas dependem do local de início e propagação da descarga epileptogênica para outras áreas.[1]

Dois aspectos fundamentais são considerados na subdivisão das crises de início focal: alteração ou não da consciência durante a crise (percepção dos eventos por parte do paciente) e tipo de manifestação da crise (motoras e não motoras). As crises focais motoras são representadas pelos automatismos, crises atônicas, crises clônicas, espasmos epilépticos, crises hipercinéticas, crises mioclônicas e crises tônicas; as não motoras são as crises autonômicas, parada comportamental, cognitivas, emocionais e sensoriais). Por fim, uma crise focal, quando propagada para todo o córtex cerebral, pode terminar numa crise tônico-clônica generalizada, sendo então denominada crise focal com generalização secundária.[1]

Algumas crises podem ser classificadas como "de início desconhecido, sejam elas motoras (espasmos epilépticos, crises tônico - clônicas) ou não motoras (parada comportamental). Há ainda um lugar para classificar a crise em "inclassificável", seja por informações inadequadas, ou por impossibilidade de colocá-la em outras categorias.[1]

Classificação das síndromes epilépticas

Uma síndrome epiléptica é um conjunto de características clínicas e eletroencefalográficas incorporados ao tipo de crise do paciente, tais como idade de início e remissão (quando aplicável), fatores precipitantes de crises, variação ao longo do dia e prognóstico. Podem estar associadas a comorbidades específicas, intelectuais e psiquiátricas, além de achados específicos de eletroencefalograma (EEG) e imagem.

O EEG não é obrigatório (nem essencial) para diagnosticar epilepsia, pois o diagnóstico de epilepsia é feito com base na descrição da crise epiléptica.[1]

As epilepsias podem ser causadas por lesões estruturais, alterações genéticas, erros inatos do metabolismo, doenças neurocutâneas (esclerose tuberosa, *Sturge-Weber*), doenças cromossômicas (*Angelman*, cromossomo 20 em anel, síndrome 4P), doenças mitocondriais, infecciosas, metabólicas ou autoimunes, além de condições adquiridas ao longo da vida (trauma, AVC etilismo). As causas lesionais mais frequentes das epilepsias focais sintomáticas são esclerose temporal mesial, neoplasias cerebrais primárias, traumatismo craniano, doenças cerebrovasculares, anomalias vasculares e malformações do desenvolvimento cerebral, incluindo hamartomas hipotalâmicos.[1]

A etiologia da epilepsia de um determinado indivíduo pode ser "desconhecida", devido às limitações dos métodos de investigação. A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.[1]

1.2. Aspectos epidemiológicos da doença

Estima-se que a prevalência mundial de epilepsia ativa esteja em torno de 0,5% a 1,0% da população. A prevalência da epilepsia difere com as diferentes idades, gêneros, grupos étnicos e fatores socioeconômicos. Nos países desenvolvidos, a prevalência da epilepsia aumenta proporcionalmente com o aumento da idade, enquanto nos países em desenvolvimento geralmente atinge picos na adolescência e idade adulta[8].

A probabilidade geral de um indivíduo ser afetado pela epilepsia ao longo da vida é de cerca de 3%[9]. No Brasil, Marino e colaboradores encontraram uma prevalência da doença de 11,9/1.000 na Grande São Paulo[10], enquanto Fernandes e colaboradores descreveram 16,5 indivíduos com epilepsia ativa para cada 1.000 habitantes em Porto Alegre[11]. Num levantamento porta-a-porta realizado em três áreas de duas cidades do Sul do Brasil, Noronha e colaboradores encontraram uma prevalência de epilepsia ativa de 5,4/1.000 habitantes. A prevalência foi maior em classes sociais menos favorecidas (7,5/1.000) e em idosos (8,5/1.000). Este estudo apurou ainda uma grande lacuna no tratamento da epilepsia nas áreas estudadas, com mais de 1/3 dos indivíduos com epilepsia em tratamento inadequado[12].

1.3. Prevenção e diagnóstico

Na maioria dos casos, o diagnóstico de uma crise epiléptica pode ser feito clinicamente por meio da obtenção de uma história detalhada e de um exame físico geral, com ênfase nas áreas neurológica e psiquiátrica. Muitas vezes, o auxílio de uma testemunha ocular é importante para que a crise seja descrita em detalhes. A ocorrência de uma aura (manifestação sensorial inicial de uma crise), bem como fatores precipitantes da crise, deve ser registrada. Idade de início, frequência de ocorrência das crises, e intervalos entre as crises (o mais curto e o mais longo obtido na história do paciente) devem ser caracterizados, muitas vezes com o auxílio de um diário de crises. A história deve cobrir ainda a existência de eventos pré e perinatais, crises no período neonatal, crises febris, qualquer crise não provocada e história de epilepsia na família. Trauma craniano, infecção ou intoxicações prévias também devem ser investigados.[1]

É fundamental também o diagnóstico diferencial correto com outros distúrbios paroxísticos da consciência, como síncopes e crises não epilépticas psicogênicas, bem

como manifestações neurológicas focais súbitas, como isquemia cerebral aguda e enxaqueca.[1]

Os exames complementares devem ser orientados pelos achados da história e do exame físico. O principal exame é o EEG, cujo papel é auxiliar o médico a estabelecer um diagnóstico acurado. O EEG é capaz de, quando alterado, identificar o tipo e a localização da atividade epileptiforme e orientar na classificação da síndrome epiléptica e na escolha do fármaco antiepiléptico (FAE).[1]

Como já mencionado, o EEG não é obrigatório (nem essencial) para diagnosticar epilepsia. O diagnóstico de epilepsia é feito com bases na descrição da crise epiléptica. É importante que, quando realizado, o tempo de registro seja de no mínimo 30 minutos e que seja utilizado o Sistema Internacional 10-20 para colocação de eletrodos.[1]

Exames de imagem (ressonância magnética (RM) do encéfalo e tomografia computadorizada (TC) de crânio) devem ser solicitados na suspeita de causas estruturais, que podem estar presentes nos pacientes com epilepsia focal. O diagnóstico de uma lesão subjacente pode definir mais precocemente refratariedade ao tratamento medicamentoso e embasar a indicação de tratamento cirúrgico para a epilepsia do paciente.[1]

Em torno de 75% dos paciente avaliados em centros terciários, especializados em epilepsias refratárias, apresentam anormalidades à RM do encéfalo. Metade dos pacientes com epilepsia apresenta anormalidades estruturais detectadas por exame de imagem. A RM do encéfalo é auxiliar na investigação e condução dos casos de pacientes refratários a medicamentos (persistência de crises epilépticas apesar do uso de dois FAE de primeira linha, em doses adequadas), sobretudo em pacientes com epilepsias focais, para os quais a presença de uma lesão cerebral é forte preditor de refratariedade à monoterapia medicamentosa. Não há necessidade de solicitar TC de crânio previamente a uma RM de encéfalo. Os seguintes procedimentos também são auxiliares em casos de crises refratárias:

- Diário de registro de crises;
- Relatório médico, com descrição dos fármacos e doses máximas previamente utilizadas; e
- Testes psicométricos, na suspeita de efeitos cognitivos negativos provocados pelo uso de FAE.[1]

1.4. Profilaxia e tratamentos recomendados

O objetivo do tratamento da epilepsia é propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos, buscando, idealmente, uma remissão total das crises.[1]

Os fármacos antiepilépticos (FAE) são a base do tratamento da epilepsia. Os tratamentos não medicamentosos são viáveis apenas em casos selecionados, e são indicados após a falha dos antiepilépticos.

Deve-se buscar um fármaco antiepiléptico com um mecanismo de ação eficaz sobre os mecanismos de geração e propagação, específicos das crises do paciente, individualmente. Os principais mecanismos de ação dos fármacos antiepilépticos são: bloqueio dos canais de sódio, aumento da inibição GABAérgica, bloqueio dos canais de cálcio e ligação à proteína SV2A da vesícula sináptica.[1]

A decisão de iniciar um tratamento antiepiléptico baseia - se fundamentalmente em três critérios:

- risco de recorrência de crises;
- consequências da continuação das crises para o paciente; e
- eficácia e efeitos adversos do fármaco escolhido para o tratamento.[1]

O risco de recorrência de crises varia de acordo com o tipo de crise e com a síndrome epiléptica do paciente, e é maior naqueles com descargas epileptiformes no EEG, transtornos neurológicos congênitos, crises sintomáticas agudas prévias, pacientes com lesões cerebrais e pacientes com paralisia de Todd. Recorrência das crises epilépticas são inaceitáveis para pacientes que necessitam dirigir, continuar empregados ou são responsáveis por pessoas mais vulneráveis, nestes indivíduos, é racional optar por tratamento mesmo após uma primeira crise. A decisão de iniciar tratamento fica bem mais fortalecida após a ocorrência de duas ou mais crises epilépticas não provocadas com mais de 24 horas de intervalo.[1]

1.4.1.Tecnologias e tratamentos existentes no SUS

Os fármacos antiepilépticos de 1ª (ditos tradicionais), 2ª (ditos recentes) e 3ª (ditos novos) linhas, apresentados na tabela abaixo, têm eficácia equivalente, porém o perfil de efeitos adversos e de interações medicamentosas é mais favorável aos fármacos antiepilépticos mais recentes. Por outro lado, por serem recentes, ainda não se conhecem os eventuais efeitos adversos do uso destes fármacos por longo prazo. No estudo SANAD confirma-se que o principal fator que influencia significativamente a QV dos pacientes com epilepsia são a persistência de crises, os efeitos adversos do fármaco e a falha do tratamento inicial[13–15].

Tabela 1. Classificação dos fármacos antiepilépticos, por geração[16]

Geração FAE	FAE
Primeira geração	Bromoprida
	Carbamazepina
	Fenitoína
	Primidona
	Etossuximida
	Fenobarbital
	Valproato
Segunda geração	Levetiracetam
	Gabapentina
	Clobazam
	Clonazepam
	Lamotrigina
	Oxcarbazepina
	Pregabalina
	Topiramato
	Zonisamida
Terceira geração	Eslicarbazepina
	Lacosamida
	Retigabina
	Vigabatrina

Os medicamentos que constam no PCDT de epilepsia[1] publicado em 2019 são:

- Ácido valproico/valproato de sódio;
- Carbamazepina;
- Clobazam;
- Clonazepam;
- Etossuximida;

- Fenitoína;
- Fenobarbital;
- Gabapentina;
- Lamotrigina;
- **Levetiracetam**;
- Primidona;
- Topiramato;
- Vigabatrina.

No Brasil, além do tratamento medicamentoso, o SUS disponibilizados aos pacientes com epilepsia os seguintes tratamentos[1]:

- Tratamento cirúrgico;
- Estimulação do nervo vago;
- Dieta cetogênica

1.5. Descrição da tecnologia

1.5.1.Indicação aprovada

ETIRA® (Levetiracetam) é indicado como monoterapia para o tratamento de crises focais/parciais, com ou sem generalização secundária em pacientes a partir dos 16 anos com diagnóstico recente de epilepsia. [2]

ETIRA® (Levetiracetam) atua como terapia adjuvante no tratamento de:[2]
- crises focais /parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia.

- crises mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia mioclônica juvenil.

- crises tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia idiopática generalizada.

1.5.2.Apresentação farmacêutica

Forma farmacêutica: comprimidos revestidos.
Via de administração: oral.
Apresentações comercializadas: Comprimidos revestidos de 500 mg: embalagem com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos de 1000 mg: embalagem com 30 comprimidos. [2]
Características do medicamento:
Etira 500 mg são comprimidos revestidos amarelos, oblongos, biconvexos e com vinco em ambas as faces.
Etira 1000 mg são comprimidos revestidos brancos, oblongos, biconvexos e liso em ambas as faces.

1.5.3.Composição

Cada comprimido de Étira 500 mg contém: levetiracetam (500 mg)

Excipientes: macrogol, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido de Étira 1000 mg contém: levetiracetam (1000 mg)

Excipientes: macrogol, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, talco e dióxido de titânio. [2]

1.5.4.Mecanismo de ação

O mecanismo de ação do levetiracetam ainda não é elucidado completamente, mas parece ser diferente dos mecanismos antiepilépticos 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 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 proteína 2A da vesícula sináptica, que se correlaciona com a potência da sua proteção anticonvulsivante, no modelo audiogênico de epilepsia em camundongo. Este resultado sugere que a interação entre o levetiracetam e a proteína 2A da vesícula sináptica parece contribuir para o mecanismo de ação antiepiléptica do fármaco. [2]

1.5.5.Contraindicações

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a outros derivados da pirrolidona ou a qualquer um dos excipientes. [2]

1.5.6.Posologia e modo de usar

Os comprimidos revestidos devem ser tomados por via oral, engolidos com líquido. ETIRA® pode ser ingerido com ou sem comida. A dose diária é administrada em duas doses igualmente divididas (a cada 12 horas), aproximadamente no mesmo horário de cada dia. [2]

- Doses para Monoterapia no tratamento de crises parciais/focais, com ou sem generalização secundária em pacientes a partir dos 16 anos com diagnóstico recente de epilepsia:

A dose inicial recomendada é de 250 mg duas vezes ao dia, a qual poderá ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 500 mg duas vezes ao dia, após duas semanas. A dose pode ainda ser aumentada em incrementos de 250 mg duas vezes ao dia, a cada duas semanas, dependendo da resposta clínica. A dose máxima é de 1500 mg duas vezes ao dia. [2]

Não foram conduzidos estudos clínicos para Monoterapia no tratamento de crises parciais/focais, com ou sem generalização secundária em pacientes com menos de 16 anos e diagnóstico recente de epilepsia. [2]

- Doses para Terapia adjuvante no tratamento de:[2]

- Crises parciais/focais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia.
- Crises mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia mioclônica juvenil.
- Crises tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia idiopática generalizada.

Terapia adjuvante em adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 a 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg:

A dose terapêutica inicial é de 500 mg/duas vezes ao dia. Esta dose poderá ser iniciada no primeiro dia de tratamento. Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose diária poderá ser aumentada até o máximo de 1500 mg/duas vezes ao dia. A alteração das doses pode ser efetuada com aumentos ou reduções de 500 mg/duas vezes ao dia, a cada duas a quatro semanas. [2]

Terapia adjuvante em crianças (dos 6 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 ao dia.

Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada até 30 mg/kg duas vezes ao dia. A alteração das doses não deve exceder aumentos ou reduções de 10 mg/kg duas vezes ao dia, a 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 crianças e adolescentes (a partir de 6 anos e com peso inferior a 50 kg):

Peso	Dose inicial: 10 mg/kg duas vezes ao dia	Dose máxima: 30 mg/kg duas vezes ao dia
20 kg [1]	200 mg duas vezes ao dia	600 mg duas vezes ao dia
25 kg	250 mg duas vezes ao dia	750 mg duas vezes ao dia
A partir de 50 kg [2]	500 mg duas vezes ao dia	1500 mg duas vezes ao dia

[1] Crianças com peso igual ou inferior a 25 kg devem, preferencialmente, iniciar o tratamento com Etira (levetiracetam) solução oral.

[2] A posologia em crianças e adolescentes com 50 kg ou mais é igual à dos adultos

A forma farmacêutica comprimido revestido não é adaptada para bebês e crianças com menos de 6 anos Etira (levetiracetam) solução oral é a forma farmacêutica ideal para uso nesta população.

Além disso, as concentrações disponíveis de Etira comprimidos revestidos não são apropriadas para o tratamento inicial em crianças com peso inferior a 25 kg, para pacientes com dificuldade de deglutir comprimidos ou para administração de doses menores que 250 mg. Em todas estas situações deve ser utilizada Etira (levetiracetam) solução oral.

2. Parecer técnico científico

2.1. Objetivo

Atualmente no Sistema Único de Saúde (SUS) o levetiracetam comprimidos de 250 e 750 mg e solução oral 100 mg/mL compõe o arsenal terapêutico para o tratamento de: epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de 6 anos (12 anos para crises tônico-clônico generalizadas) como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico de primeira linha; Crises mioclônicas em pacientes com EMJ, como terapia adjuvante em casos refratários; Tratamento de crises epilépticas em pacientes com microcefalia causada pelo vírus Zika (neste caso somente a solução oral), como terapia adjuvante, no caso de falha terapêutica de outros antiepilépticos preconizados no PCDT de epilepsia[1].

O Etira (levetiracetam) é destinado à mesma fase ou estágio da epilepsia em que hoje está determinado o uso de levetiracetam no atual PCDT para o tratamento da Epilepsia, disponibilizando novas apresentações de levetiracetam a serem utilizadas exatamente nas mesmas doses diárias de tratamento e indicações hoje preconizadas no SUS.

A proposta desse dossiê é o pedido de incorporação do ETIRA® (levetiracetam) nas concentrações de 500 mg e 1.000 mg para o tratamento dos pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia sem modificação do esquema de administração hoje preconizado no PCDT. Para isso serão demonstrados os dados de eficácia e segurança atualizados do levetiracetam, além de demonstrar a bioequivalência do ETIRA® (levetiracetam) ao levetiracetam atualmente disponibilizado no SUS.

Para atingir este propósito, foi feita uma atualização da evidência de eficácia e segurança do levetiracetam, segundo a pergunta de pesquisa a seguir baseada no acrônimo PICOs (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design*) no mesmo formato do atual PCDT de epilepsia[1] e com foco na literatura do levetiracetam:

---

[1] As indicações para uso de levetiracetam que constam no Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de epilepsia do Ministério da Saúde, atualizado em 2017, são:

P - Epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia

I – Levetiracetam

C - Aberto

O – Eficácia e segurança

S – Revisões sistemáticas e metanálises

Pergunta clínica: levetiracetam é eficaz e seguro para tratar pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia?

O estudo de bioequivalência do ETIRA® que foi utilizado na aprovação do medicamento junto à ANVISA também foi analisado e será apresentado neste relatório[7].

2.2. Estratégia de busca do levetiracetam

Foi realizada busca estruturada no Medline (Pubmed), EMBASE, Lilacs e Cochrane Library para a avaliação do levetiracetam, em 11/12/2020, com base na busca realizada para a construção do atual PCDT de epilepsia[1]. A Tabela 2 apresenta a estratégia de busca detalhada.

Tabela 2. Estratégia de busca

Base	Estratégia	Resultado
Medline (Pubmed)	"Epilepsy"[Majr] AND ("levetiracetam"[MeSH Terms] OR levetiracetam) AND ((systematic[sb] OR MetaAnalysis[ptyp])	55
EMBASE	'epilepsy'/exp AND 'levetiracetam'/exp AND ('systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp)	132
Lilacs	(tw:(epilepsy)) AND (tw:(levetiracetam)) AND (tw:(MetaAnalysis)) OR (tw:(systematic))	122
Cochrane Library	epilepsy AND levetiracetam AND (systematic review OR MetaAnalysis)	73
Outras Fontes		1
TOTAL	**383**	

• Pacientes com epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de 6 anos (12 anos para crises tônico-clônico generalizadas) como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico de primeira linha;
• Crises mioclônicas em pacientes com EMJ, como terapia adjuvante em casos refratários.

2.3. Seleção dos estudos do levetiracetam

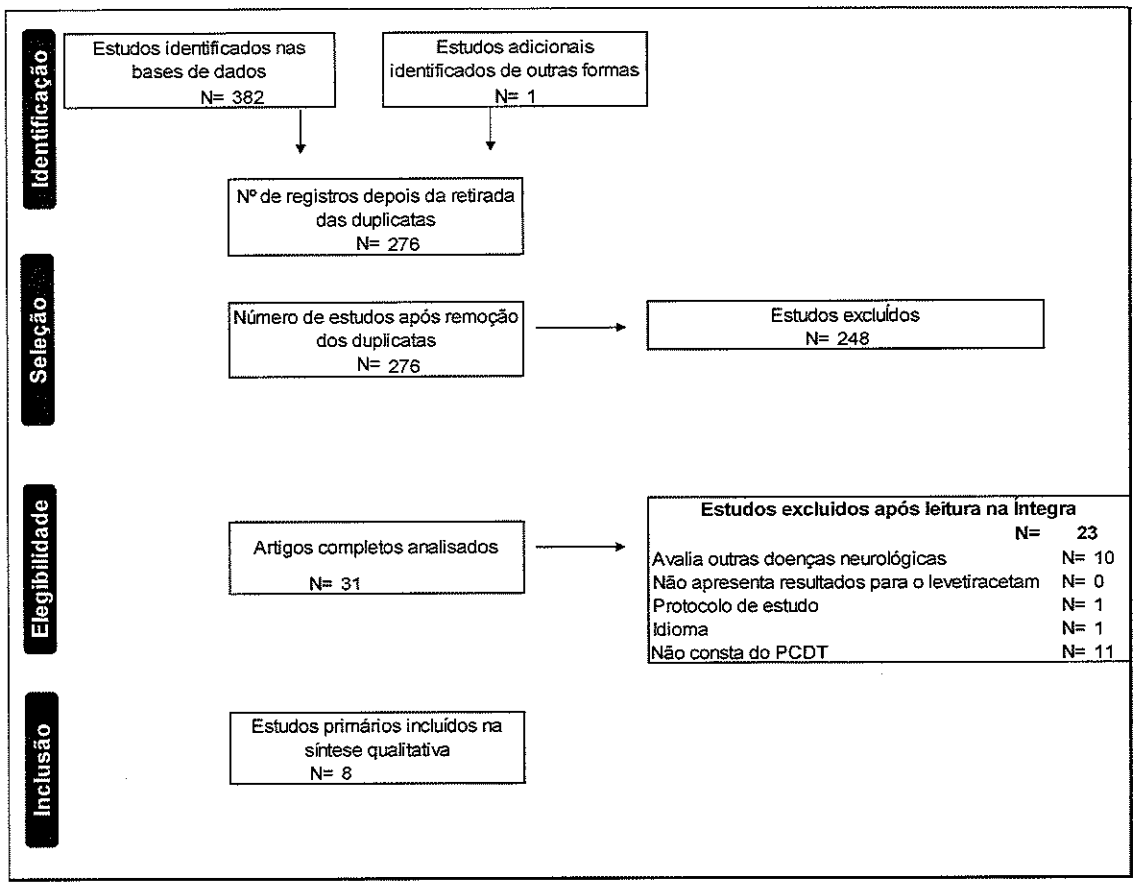
Os estudos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e de não-inclusão, conforme descrito abaixo.

- **Critérios de inclusão:**
  - Estudos que incluem a subpopulação de interesse do PCDT: pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia[1];
  - Estudos que comparam levetiracetam, independente da marca, com placebo ou outros antiepilépticos;
  - Revisões sistemáticas com ou sem metanálises.

- **Critérios de não-inclusão:**
  - Estudos randomizados controlados, estudos observacionais, casos de séries ou relatos de casos;
  - Resumos de congresso, cartas, editorias, revisões narrativas e/ou estudos em animais.

Um total de 383 referências foram obtidas utilizando-se a estratégia de busca descrita. Com a retirada das duplicatas, analisou-se o título e resumo de 276 referências e, posteriormente, texto completo de 31 referências (Figura 1). Destas, oito publicações foram incluídas na análise, sendo que duas metanálises[17,18] e três network metanálises[19–21] estão apresentada no PCDT atual de epilepsia[1]. Portanto, há somente três publicações que podem ser consideradas como novas, e que serão apresentadas a seguir[4–6].

Figura 1. Fluxograma PRISMA



2.4. Caracterização dos estudos selecionados do levetiracetam

Os resultados dos estudos novos selecionados estão apresentados na Tabela 2 a seguir.

Tabela 3. Caracterização dos estudos incluídos

ESTUDO	DELINEAMENTO	POPULAÇÃO	RESULTADOS
Mbizvo et al., 2012[17] *Inglaterra*	**Metanálise (11 estudos randomizados controlados)** **Objetivo:** avaliar a eficácia do levetiracetam, adicionado aos cuidados habituais, no tratamento da epilepsia focal resistente a medicamentos. **Dose:** 1.000 – 4.000 mg/dia em adultos e 60 mg/kg/dia em crianças. Tratamento variou de 12 a 24 semanas. **Desfechos de eficácia:** redução de 50% ou mais na frequência de crises focais (resposta); redução inferior a 50% na frequência de convulsões não focais (não resposta),efeitos cognitivos e qualidade de vida (eGect). **Desfechos de segurança:** retirada do tratamento; efeitos adversos (incluindo uma análise específica de mudanças no comportamento).	Pacientes (adultos e crianças) com epilepsia focal resistente a medicamentos. 1.861 pacientes incluídos: 1.565 adultos e 296 crianças	**Redução de 50% ou mais no resultado da frequência de crises focais (risco relativo, por intenção de tratar)** *Levetiracetam vs. placebo* 60 mg/kg/dia: RR=1,91 (IC 95%: 1,38 - 2,63); 1000 mg: RR=2,49 (IC 95%: 1,78 - 3,50).; 2000 mg: RR= 4,91 (IC 95%: 2,75 - 8,77).; 3000 mg: RR= 2,59 (IC 95%: 2,01 - 3,33). **Redução inferior a 50% na frequência de convulsões não focais (não resposta) (risco relativo)** *Levetiracetam vs. placebo* 60 mg/kg/dia: RR=0,68 (IC 95%: 0,56 - 0,81); 1000 mg: RR=0,78 (IC 95%: 0,71 - 0,85); 2000 mg: RR=0,68 (IC 95%: 0,60 - 0,77); 3000 mg: RR=0,67 (IC 95%: 0,60 - 0,74); **Mudanças comportamentais** As mudanças de comportamento foram insignificantes em adultos (1% afetado; RR=1,79; IC 99%: 0,59 - 5,41), mas significativas em crianças (23% afetadas; RR=1,90; IC 99%: 1,16 - 3,11). **Qualidade de vida** Os resultados do eGect cognitivo e da QV sugeriram que o levetiracetam teve um eGect positivo na cognição e em alguns aspectos da QV em adultos. Nas crianças, o levetiracetam não pareceu alterar a função cognitiva, mas havia evidências de piora em certos aspectos do comportamento infantil. A qualidade geral das evidências utilizadas foi alta. **Retirada do medicamento** Adultos não foram significativamente mais propensos a retirar o levetiracetam (RR=0,98; IC 95%: 0,73 - 1,32). O mesmo foi observado para as crianças (RR=0,80; IC 95%: 0,43 - 1,46).

			Eventos adversos Mais comuns para adultos: sonolência (RR=1,51; IC 99%: 1,06 - 2,17) e infecção (RR=1,76; IC 99%: 1,03 - 3,02). Nenhum efeito adverso individual foi significativamente associado ao levetiracetam em crianças.
Fang Y., 2014[18] *China*	**Metanálise (13 estudos randomizados controlados)** **Objetivo:** coletar e sintetizar sistematicamente as evidências atuais sobre a eficácia e tolerabilidade do levetiracetam como terapia adjuvante para adultos e crianças que sofrem de epilepsia idiopática e secundária de vários tipos de crises. **Dose:** 1.000 mg – 4.000 mg em adultos e 40 mg/kg/dia - 60 mg/kg/dia em crianças. **Desfechos de eficácia:** redução de 50% na frequência das crises, ausência de crises. **Desfecho de segurança:** eventos adversos.	Pacientes (adultos e crianças) que sofrem de epilepsia de diferentes tipos de crises (2.736 pacientes no total).	**Redução de 50% na frequência de crises** Levetiracetam vs. Placebo: OR=3,36; IC 95%: 2,78 - 4,07 p <0,00001) **Ausência de crises** Levetiracetam vs. Placebo: OR=4,72; IC 95%: 2,96 - 7,54; p <0,00001). **Eventos adversos** A incidência de reações adversas não foi significativamente diferente entre o grupo levetiracetam e o grupo placebo. Os eventos adversos de incidência relativamente alta no grupo levetiracetam incluíram sonolência, agitação, tontura, astenia e infecção. A incidência de reações adversas graves, como erupção cutânea e glóbulos brancos e diminuição de plaquetas, foi bastante baixa.
Weston et al., 2016[21] *Inglaterra*	**Network Metanálise (50 estudos, incluindo estudos prospectivos, estudos de coorte estabelecidos em registros de gravidez e estudos clínicos**	Pacientes mulheres com epilepsia que faziam uso de medicamentos antiepilépticos (3.402 pacientes no total).	**Malformações congênitas maiores** Levetiracetam e lamotrigina possuem os menores riscos de malformações quando comparados a outros antiepilépticos. Baseada em 3 estudos selecionados, a prevalência de malformações presentes em crianças expostas ao levetiracetam (N= 817) foi de 1,77% (IC 95%: 0,98 - 2.79; $I^2$45,5%, p= 0,16).

	randomizados.) **Objetivo:** avaliar os efeitos da exposição pré-natal às drogas antiepilépticas na prevalência de malformações congênitas na criança. **Dose:** não apresentada. **Desfechos de eficácia:** malformações congênitas maiores (malformações do tubo neural, malformações cardíacas, fenda orofacial / malformação craniofacial, malformações esqueléticas ou dos membros).		
Nevitt et al., 2017[20] *Inglaterra*	**Network Metanálise (77 publicações, 36 elegíveis)** **Objetivo:** comparar o tempo para a retirada do tratamento alocado, remissão e primeira convulsão de 10 medicamentos antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, valproato de sódio, fenobarbitona, oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, levetiracetam e zonisamida) atualmente usados como monoterapia em crianças e adultos com crises parciais (crises parciais simples, parciais complexas	Pacientes (adultos e crianças) com crises parciais ou convulsões tônico-clônicas de início generalizado (com ou sem outros tipos generalizados de convulsões). Pelo menos um desfecho de 12.391 pacientes (de um total de 17.961 elegíveis).	**Tempo para adquirir remissão de crises por 6 meses e 12 meses** Poucas diferenças notáveis foram mostradas para os tipos de crises parciais ou generalizadas entre os medicamentos avaliados. **Tempo para primeira crise após a randomização** Para pacientes com crises parciais; fenobarbitona teve desempenho significativamente melhor do que os atuais tratamentos de primeira linha (carbamazepina e lamotrigina), e a carbamazepina teve desempenho significativamente melhor que o valproato de sódio, gabapentina e lamotrigina. A fenitoína também apresentou desempenho significativamente melhor que a lamotrigina. Em geral, os primeiros tratamentos licenciados (fenitoína e fenobarbitona) tiveram melhor desempenho do que os outros tratamentos, em todos os tipos de crise. **Tempo de retirada do estudo** Levetiracetam teve desempenho estatisticamente melhor do que os atuais

	ou secundárias complexas) ou tonico-clônicas generalizadas com ou sem outros tipos de crises generalizadas (ausência, mioclonia). **Dose:** não relatada. **Desfechos de eficácia:** tempo para adquirir remissão de crises por 6 e 12 meses, tempo para primeira crise após a randomização, tempo de retirada do estudo.		tratamentos de primeira linha (carbamazepina e lamotrigina) em pacientes com crises parciais.
Zhao et al., 2017[19] *China*	**Network Metanálise (90 publicações)** **Objetivo:** avaliar a eficácia e segurança de 17 medicamentos antiepiléticos para crises parciais de epilepsia. **Dose:** não relatada. **Desfechos de eficácia:** resposta de 50%, estado livre de crises. **Desfecho de segurança:** eventos adversos (como tontura, sonolência, dor de cabeça, fadiga e náusea).	Pacientes (adultos e crianças acima de 6 anos) que apresentavam epilepsia refratária, tratados em monoterapia.	**Resposta de 50%** A maioria dos medicamentos estudados provou ser significativamente mais eficaz que o placebo, exceto brivaracetam e carisbamato. **Estado livre de crises** Apenas levetiracetam e Oxcarbazepina foram estatisticamente mais eficazes que o placebo em relação ao estado livre de crises (OR=0,27; IC 955%: 0,10 - 0,68 e OR=0,13; IC 95%: 0,02 - 0,85; respectivamente). **Eventos adversos graves** Levetiracetam tem perfil de segurança aceitável, com baixo incidência de eventos adversos grave e dores de cabeça. No entanto, a náusea parecia ter maior probabilidade de ocorrer em pacientes tratados com este medicamento.
Zhang L.,2018[4]	**Metanálise (13 estudos randomizados controlados)**	Pacientes (crianças e adolescentes) com qualquer tipo de epilepsia	**Taxa detalhada de 100% sem convulsões** Levetiracetam não mostrou superioridade em relação a outros medicamentos (oxcarbazepina, valproato, sultiame, carbamazepina e

China	**Objetivo**: avaliar a eficácia clínica, segurança e tolerabilidade do levetiracetam como terapia mono ou adjuvante no tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia. **Dose:** máximo de 30 – 60 mg/kg/dia. **Desfechos de eficácia:** taxa detalhada de 100% sem convulsões, taxa de resposta de 50%. **Desfecho de segurança:** taxa de eventos adversos.	que faziam uso de levetiracetam em monoterapia ou como tratamento adjuvante. (1013 pacientes no total).	placebo): RR=1,09; IC 95: 0,92 - 1,30;p=0,30). **Taxa de resposta de 50%** A redução da frequência de crises em 50% em relação à linha de base entre o levetiracetam e outros medicamentos pareceu equivalente (RR=1,05; IC 95%: 0,95 - 1,15; p=0,35). **Taxa de eventos adversos** Os eventos adversos foram leves e transitórios. Os sintomas mais comuns foram irritabilidade e sonolência, além de dor de cabeça, tontura, erupção cutânea e diminuição do apetite. No entanto, cinco estudos relataram efeitos adversos graves o suficiente para interromper o tratamento com levetiracetam.
Chen et al., 2019[5] *China*	**Metanálise (17 estudos randomizados controlados)** **Objetivo:** investigar o perfil de eficácia e segurança do levetiracetam como terapia complementar em pacientes com epilepsia refratária. **Dose:** 1.000-3.000 mg/dia em adultos e até 60 mg/kg/dia em crianças. **Desfechos de eficácia:** taxa de resposta (redução de 50% da linha de base) e ausência de crises (redução de 100% da linha de base).	Pacientes (adultos e crianças) que sofrem de epilepsia refratária generalizada ou de início parcial (3.205 pacientes no total).	**Taxa de resposta (50% da linha de base)** Levetiracetam vs. placebo (1000 - 3000 mg/dia em adultos): RR=2,00 para 1.000 mg / dia, RR=2,68 para 2.000 mg/dia, RR=2,18 para 3.000 mg/dia). Levetiracetam vs. placebo (60 mg/kg/dia para crianças): RR=2,00. **Ausência de crises (100% da linha de base)** Levetiracetam vs. placebo (1.000 3.000 mg/dia em adultos): RR=5,84 para 1.000 mg/dia, RR=4,55 para 2.000 mg/dia, RR=4,57 para 3.000 mg/dia. Levetiracetam vs. placebo (60 mg/k/dia em crianças): RR=4,52. **Eventos adversos** Os pacientes tratados com levetiracetam tiveram uma ocorrência significativamente maior que o placebo para sonolência, astenia, tontura, infecção, nasofaringite, ansiedade e irritabilidade; no entanto, a maioria dos estudos relatou que esses eventos adversos foram leves e transitórios.

	Desfecho de segurança: eventos adversos graves durante o tratamento induzido por intervenções e término prematuro relacionado a intervenções.		
Rashid et al., 2019[6] *Índia*	**Revisão sistemática (24 estudos descritivos)** **Objetivo:** identificar e avaliar criticamente todos os casos relatados de reações adversas cutâneas induzidas por levetiracetam e descrever possíveis manifestações clínicas, manejos e resultados do tratamento da doença. **Dose:** 500 mg/dia – 3.000 mg/dia. **Desfecho de segurança:** (incidência de eventos adversos cutâneos induzidos pelo uso de levetiracetam).	Pacientes (adultos e crianças) com qualquer tipo de epilepsia que fizessem uso de levetiracetam (25 pacientes no total).	***Incidência de eventos adversos cutâneos*** Reações relatadas nos pacientes: reações medicamentosas com eosinofilia e síndrome dos sintomas sistêmicos, síndrome de Steven-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa generalizada aguda, hiperpigmentação generalizada e vasculite leucocitoclástica. A cessação imediata de levetiracetam, fornecendo cuidados de suporte e uso de anti-histamínicos e anti-inflamatórios tópicos parecia ser a base do manejo, e todos os pacientes se recuperaram.

2.5. Avaliação crítica dos estudos selecionados do levetiracetam

Cinco estudos já foram previamente avaliados na última atualização do PCDT de epilepsia do Ministério da Saúde[1], portanto, nesta sessão será apresentada a avaliação crítica dos três novos estudos[4–6].

O estudo de Zhang e colaboradores[4] apresentou qualidade baixa.

ZHANG ET AL., 2018
1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes PICO? *Para "Sim"* □ População; □ Intervenção; □ Comparador; □ Desfechos. Opcional (recomendado) □ Tempo de acompanhamento. (X) Sim ( ) Não
2. O relatório da revisão contém uma declaração explicita de que os métodos da revisão foram definidos antes da condução da revisão e justificando quaisquer desvios significativos do protocolo? *Para "Parcialmente sim"* Os autores afirmam que há um guia ou protocolo por escrito que inclui as seguintes questões: □ Questão da revisão; □ Estratégia de busca; □ Critérios de inclusão e exclusão; □ Avaliação do risco de viés. *Para "Sim"* Um protocolo similar ao do "parcialmente sim", mas que tenha sido registrado e especificado: □ Um plano de metanálise/síntese, se adequado; □ Um plano para investigar causas de heterogeneidade; □ Justificativa para quaisquer desvios do protocolo. ( ) Sim (X) Parcialmente sim ( ) Não
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção de desenhos dos estudos para inclusão na revisão? *Para "Sim", a revisão deve atender UM dos seguintes:* □ Explicação para incluir apenas Estudos Randomizados Controlados (ERC); □ OU explicação para incluir apenas estudos não randomizados; □ OU explicação para incluir tanto estudos clínicos randomizados quanto estudos não randomizados. ( ) Sim (X) Não
4. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?

Para "Parcialmente sim" (todos os seguintes):
□ Pesquisou em pelo menos duas bases de dados (relevantes para a questão de pesquisa);
□ Forneceu a chave de pesquisa ou estratégia de busca;
□ Justificou restrições de publicações (ex: idioma).

Para "Sim", também deve atender todos os seguintes:
□ Pesquisou as referências dos estudos incluídos;
□ Pesquisou os registros dos estudos;
□ Incluiu/consultou especialistas no conteúdo;
□ Quando relevante, procurou por literatura cinzenta;
□ Conduziu busca 24 meses após a revisão.

( ) Sim
(X) Parcialmente sim
( ) Não

5. Os autores da revisão realizaram a seleção de estudos em duplicata?

Para "Sim", deve atender qualquer UM dos seguintes critérios:
□ Pelo menos dois revisores independentes concordaram sobre a seleção de estudos elegíveis e obtiveram um consenso sobre quais estudos incluir;
□ OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos elegíveis e obtiveram boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor.

( ) Sim
(X) Não

6. Os autores da revisão realizaram a seleção de dados em duplicata?

Para "Sim", deve atender qualquer UM dos seguintes critérios:
□ Pelo menos dois revisores alcançaram consenso sobre quais dados extrair dos estudos incluídos;
□ OU dois revisores extraíram os dados de uma amostra de estudos elegíveis e obtiveram boa concordância (pelo menos 80%), sendo o restante extraído por um revisor.

(X) Sim
( ) Não

7. Os autores forneceram uma lista dos estudos excluídos e a justificativa para suas exclusões?

Para "Parcialmente sim":
□ Forneceu uma lista de todos os potenciais estudos relevantes que foram lidos em forma de texto completo, mas excluídos da revisão;

Para "Sim", também deve ter:
□ Justificou a exclusão de cada potencial estudo relevante.

( ) Sim
( ) Parcialmente sim
(X) Não

8. Os autores descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?

Para "Parcialmente sim" (todos os seguintes):
□ Descreveu população;
□ Descreveu intervenção;
□ Descreveu comparadores;
□ Descreveu desfechos;
□ Descreveu o desenho do estudo.

Para "Sim", também deve atender todos os seguintes:
□ Descreveu população em detalhes;

□ Descreveu intervenção em detalhes (incluindo doses, quando relevantes);
□ Descreveu comparadores em detalhes (incluindo doses, quando relevantes);
□ Descreveu configuração do estudo;
□ Duração do acompanhamento.

( ) Sim
(X) Parcialmente sim
( ) Não

9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RV) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?

ERC
Para "Parcialmente sim" deve ter avaliado o risco de viés de:
□ Alocação;
□ Falta de cegamento de pacientes e pesquisadores ao avaliar os resultados (desnecessário para desfechos objetivos, como mortalidade por todas as causas).

Para "Sim", também deve ter avaliado o risco de viés da:
□ Sequência de alocação que não era verdadeiramente aleatória;
□ Seleção do resultado relatado entre várias medições ou análises de um desfecho especificado.

(X) Sim
( ) Parcialmente sim
( ) Não

Estudos não randomizados
Para "Parcialmente sim" deve ter avaliado o risco de viés de:
□ Confundimento;
□ Seleção;

Para "Sim", também deve ter avaliado o risco de viés da:
□ Métodos utilizados para averiguar exposições e resultados;
□ Seleção do resultado relatado entre várias medições ou análises de um desfecho especificado;

( ) Sim
( ) Parcialmente sim
( ) Não

10. Os autores da revisão indicaram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?

□ Deve ter informado sobre as fontes de financiamento de cada estuo incluído.
Nota: Informações de que os revisores procuraram por essas informações, mas "não encontraram" também qualifica.

( ) Sim
(X) Não

11. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados?

ECR
Para "Sim":
□ Os autores justificaram a combinação dos dados em uma metanálise;
□ E usaram uma técnica ponderada apropriada para combinar os resultados dos estudos, ajustando para a heterogeneidade, se presente;
□ E investigaram as causas de qualquer heterogeneidade.

(X) Sim
( ) Não
( ) Nenhuma metanálise realizada

Estudos não randomizados
Para "Sim":
□ Os autores justificaram a combinação dos dados em uma metanálise;
□ E usaram uma técnica ponderada apropriada para combinar os resultados dos estudos, ajustando para a heterogeneidade, se presente;
□ E eles estatisticamente combinaram as estimativas de efeito dos ENR que foram ajustadas para Confundimento, ao invés de usarem dados brutos, ou justificando a combinação dos dados brutos quando estimativas de efeito não estavam disponíveis;
□ E relataram estimativas de resumo separadamente para ECR e ENR quando ambos foram incluídos na revisão.

( ) Sim
( ) Não
( ) Nenhuma metanálise realizada

12. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?

Para "sim"
□ Incluiu apenas ECR com baixo risco de viés;
□ OU, se a estimativa agrupada foi baseada em ERC e/ou ENR com variáveis riscos de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas de efeito resumidas.

(X) Sim
( ) Não
( ) Nenhuma metanálise realizada

13. Os autores da revisão responderam pelo risco de viés em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?

Para "sim":
□ Incluiu apenas ERC com baixo risco de viés;
□ OU, se ERC (com risco de viés moderado ou alto) ou ENR foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do risco de viés nos resultados.

( ) Sim
(X) Não

14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discutiram qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?

Para "sim":
□ Não houve heterogeneidade significativa nos resultados;
□ OU se houve heterogeneidade, os autores realizaram uma investigação das fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto disso no resultado da revisão.

(X) Sim
( ) Não

15. Se uma síntese quantitativa foi realizada, os autores da revisão conduziram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?

Para "sim"
□ Realizou testes gráficos ou estatísticos para viés de publicação e discutiu a probabilidade e a magnitude do impacto do viés de publicação;

( ) Sim
(X) Não
( ) Nenhuma metanálise realizada

16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão?
Para "sim" □ Os autores não relataram interesses concorrentes; □ OU os autores descreveram suas fontes de financiamento e como gerenciaram potenciais conflitos de interesse (X) Sim ( ) Não
AVALIAÇÃO FINAL: QUALIDADE BAIXA

O estudo de Chen e colaboradores[5] apresentou qualidade moderada.

CHEN ET AL., 2019
1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes PICO? *Para "Sim"* □ População; □ Intervenção; □ Comparador; □ Desfechos. Opcional (recomendado) □ Tempo de acompanhamento. (X) Sim ( ) Não
2. O relatório da revisão contém uma declaração explicita de que os métodos da revisão foram definidos antes da condução da revisão e justificando quaisquer desvios significativos do protocolo? *Para "Parcialmente sim"* Os autores afirmam que há um guia ou protocolo por escrito que inclui as seguintes questões: □ Questão da revisão; □ Estratégia de busca; □ Critérios de inclusão e exclusão; □ Avaliação do risco de viés. *Para "Sim"* Um protocolo similar ao do "parcialmente sim", mas que tenha sido registrado e especificado: □ Um plano de metanálise/síntese, se adequado; □ Um plano para investigar causas de heterogeneidade; □ Justificativa para quaisquer desvios do protocolo. ( ) Sim (X) Parcialmente sim ( ) Não
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção de desenhos dos estudos para inclusão na revisão? *Para "Sim", a revisão deve atender UM dos seguintes:* □ Explicação para incluir apenas Estudos Randomizados Controlados (ERC); □ OU explicação para incluir apenas estudos não randomizados; □ OU explicação para incluir tanto estudos clínicos randomizados quanto estudos não randomizados. ( ) Sim (X) Não
4. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura? *Para "Parcialmente sim" (todos os seguintes):* □ Pesquisou em pelo menos duas bases de dados (relevantes para a questão de pesquisa); □ Forneceu a chave de pesquisa ou estratégia de busca; □ Justificou restrições de publicações (ex: idioma). *Para "Sim", também deve atender todos os seguintes:* □ Pesquisou as referências dos estudos incluídos; □ Pesquisou os registros dos estudos; □ Incluiu/consultou especialistas no conteúdo; □ Quando relevante, procurou por literatura cinzenta; □ Conduziu busca 24 meses após a revisão.

( ) Sim
(X) Parcialmente sim
( ) Não

5. Os autores da revisão realizaram a seleção de estudos em duplicata?

Para "Sim", deve atender qualquer UM dos seguintes critérios:
□ Pelo menos dois revisores independentes concordaram sobre a seleção de estudos elegíveis e obtiveram um consenso sobre quais estudos incluir;
□ OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos elegíveis e obtiveram boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor.

( ) Sim
(X) Não

6. Os autores da revisão realizaram a seleção de dados em duplicata?

Para "Sim", deve atender qualquer UM dos seguintes critérios:
□ Pelo menos dois revisores alcançaram consenso sobre quais dados extrair dos estudos incluídos;
□ OU dois revisores extraíram os dados de uma amostra de estudos elegíveis e obtiveram boa concordância (pelo menos 80%), sendo o restante extraído por um revisor.

(X) Sim
( ) Não

7. Os autores forneceram uma lista dos estudos excluídos e a justificativa para suas exclusões?

Para "Parcialmente sim":
□ Forneceu uma lista de todos os potenciais estudos relevantes que foram lidos em forma de texto completo, mas excluídos da revisão;

Para "Sim", também deve ter:
□ Justificou a exclusão de cada potencial estudo relevante.

( ) Sim
( ) Parcialmente sim
(X) Não

8. Os autores descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?

Para "Parcialmente sim" (todos os seguintes):
□ Descreveu população;
□ Descreveu intervenção;
□ Descreveu comparadores;
□ Descreveu desfechos;
□ Descreveu o desenho do estudo.

Para "Sim", também deve atender todos os seguintes:
□ Descreveu população em detalhes;
□ Descreveu intervenção em detalhes (incluindo doses, quando relevantes);
□ Descreveu comparadores em detalhes (incluindo doses, quando relevantes);
□ Descreveu configuração do estudo;
□ Duração do acompanhamento.

( ) Sim
(X) Parcialmente sim
( ) Não

9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RV) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?

ERC

Para "Parcialmente sim" deve ter avaliado o risco de viés de:
□ Alocação;
□ Falta de cegamento de pacientes e pesquisadores ao avaliar os resultados (desnecessário para desfechos objetivos, como mortalidade por todas as causas).

Para "Sim", também deve ter avaliado o risco de viés da:
□ Sequência de alocação que não era verdadeiramente aleatória;
□ Seleção do resultado relatado entre várias medições ou análises de um desfecho especificado.

(X) Sim
( ) Parcialmente sim
( ) Não

Estudos não randomizados
Para "Parcialmente sim" deve ter avaliado o risco de viés de:
□ Confundimento;
□ Seleção;

Para "Sim", também deve ter avaliado o risco de viés da:
□ Métodos utilizados para averiguar exposições e resultados;
□ Seleção do resultado relatado entre várias medições ou análises de um desfecho especificado;

( ) Sim
( ) Parcialmente sim
( ) Não

10. Os autores da revisão indicaram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?

□ Deve ter informado sobre as fontes de financiamento de cada estuo incluído.
Nota: Informações de que os revisores procuraram por essas informações, mas "não encontraram" também qualifica.

( ) Sim
(X) Não

11. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados?

ECR
Para "Sim":
□ Os autores justificaram a combinação dos dados em uma metanálise;
□ E usaram uma técnica ponderada apropriada para combinar os resultados dos estudos, ajustando para a heterogeneidade, se presente;
□ E investigaram as causas de qualquer heterogeneidade.

(X) Sim
( ) Não
( ) Nenhuma metanálise realizada

Estudos não randomizados
Para "Sim":
□ Os autores justificaram a combinação dos dados em uma metanálise;
□ E usaram uma técnica ponderada apropriada para combinar os resultados dos estudos, ajustando para a heterogeneidade, se presente;
□ E eles estatisticamente combinaram as estimativas de efeito dos ENR que foram ajustadas para Confundimento, ao invés de usarem dados brutos, ou justificando a combinação dos dados brutos quando estimativas de efeito não estavam disponíveis;
□ E relataram estimativas de resumo separadamente para ECR e ENR quando ambos foram incluídos na revisão.

( ) Sim

( ) Não
( ) Nenhuma metanálise realizada

12. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?

Para "sim"
□ Incluiu apenas ECR com baixo risco de viés;
□ OU, se a estimativa agrupada foi baseada em ERC e/ou ENR com variáveis riscos de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas de efeito resumidas.

(X) Sim
( ) Não
( ) Nenhuma metanálise realizada

13. Os autores da revisão responderam pelo risco de viés em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?

Para "sim":
□ Incluiu apenas ERC com baixo risco de viés;
□ OU, se ERC (com risco de viés moderado ou alto) ou ENR foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do risco de viés nos resultados.

(X) Sim
( ) Não

14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discutiram qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?

Para "sim":
□ Não houve heterogeneidade significativa nos resultados;
□ OU se houve heterogeneidade, os autores realizaram uma investigação das fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto disso no resultado da revisão.

(X) Sim
( ) Não

15. Se uma síntese quantitativa foi realizada, os autores da revisão conduziram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?

Para "sim"
□ Realizou testes gráficos ou estatísticos para viés de publicação e discutiu a probabilidade e a magnitude do impacto do viés de publicação;

( ) Sim
(X) Não
( ) Nenhuma metanálise realizada

16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão?

Para "sim"
□ Os autores não relataram interesses concorrentes;
□ OU os autores descreveram suas fontes de financiamento e como gerenciaram potenciais conflitos de interesse

(X) Sim
( ) Não

AVALIAÇÃO FINAL: QUALIDADE MODERADA

O estudo de Rashid e colaboradores[6] apresentou qualidade muito baixa.

RASHID et al., 2019
1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes PICO? *Para "Sim"* □ População; □ Intervenção; □ Comparador; □ Desfechos. Opcional (recomendado) □ Tempo de acompanhamento. (X) Sim ( ) Não
2. O relatório da revisão contém uma declaração explicita de que os métodos da revisão foram definidos antes da condução da revisão e justificando quaisquer desvios significativos do protocolo? *Para "Parcialmente sim"* Os autores afirmam que há um guia ou protocolo por escrito que inclui as seguintes questões: □ Questão da revisão; □ Estratégia de busca; □ Critérios de inclusão e exclusão; □ Avaliação do risco de viés. *Para "Sim"* Um protocolo similar ao do "parcialmente sim", mas que tenha sido registrado e especificado: □ Um plano de metanálise/síntese, se adequado; □ Um plano para investigar causas de heterogeneidade; □ Justificativa para quaisquer desvios do protocolo. ( ) Sim (X) Parcialmente sim ( ) Não
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção de desenhos dos estudos para inclusão na revisão? *Para "Sim", a revisão deve atender UM dos seguintes:* □ Explicação para incluir apenas Estudos Randomizados Controlados (ERC); □ OU explicação para incluir apenas estudos não randomizados; □ OU explicação para incluir tanto estudos clínicos randomizados quanto estudos não randomizados. ( ) Sim (X) Não
4. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura? *Para "Parcialmente sim" (todos os seguintes):* □ Pesquisou em pelo menos duas bases de dados (relevantes para a questão de pesquisa); □ Forneceu a chave de pesquisa ou estratégia de busca; □ Justificou restrições de publicações (ex: idioma). *Para "Sim", também deve atender todos os seguintes:* □ Pesquisou as referências dos estudos incluídos; □ Pesquisou os registros dos estudos; □ Incluiu/consultou especialistas no conteúdo; □ Quando relevante, procurou por literatura cinzenta; □ Conduziu busca 24 meses após a revisão.

( ) Sim
(X) Parcialmente sim
( ) Não

5. Os autores da revisão realizaram a seleção de estudos em duplicata?

Para "Sim", deve atender qualquer UM dos seguintes critérios:
□ Pelo menos dois revisores independentes concordaram sobre a seleção de estudos elegíveis e obtiveram um consenso sobre quais estudos incluir;
□ OU dois revisores selecionaram uma amostra de estudos elegíveis e obtiveram boa concordância (pelo menos 80%) com o restante selecionado por um revisor.

( ) Sim
(X) Não

6. Os autores da revisão realizaram a seleção de dados em duplicata?

Para "Sim", deve atender qualquer UM dos seguintes critérios:
□ Pelo menos dois revisores alcançaram consenso sobre quais dados extrair dos estudos incluídos;
□ OU dois revisores extraíram os dados de uma amostra de estudos elegíveis e obtiveram boa concordância (pelo menos 80%), sendo o restante extraído por um revisor.

(X) Sim
( ) Não

7. Os autores forneceram uma lista dos estudos excluídos e a justificativa para suas exclusões?

Para "Parcialmente sim":
□ Forneceu uma lista de todos os potenciais estudos relevantes que foram lidos em forma de texto completo, mas excluídos da revisão;

Para "Sim", também deve ter:
□ Justificou a exclusão de cada potencial estudo relevante.

( ) Sim
( ) Parcialmente sim
(X) Não

8. Os autores descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?

Para "Parcialmente sim" (todos os seguintes):
□ Descreveu população;
□ Descreveu intervenção;
□ Descreveu comparadores;
□ Descreveu desfechos;
□ Descreveu o desenho do estudo.

Para "Sim", também deve atender todos os seguintes:
□ Descreveu população em detalhes;
□ Descreveu intervenção em detalhes (incluindo doses, quando relevantes);
□ Descreveu comparadores em detalhes (incluindo doses, quando relevantes);
□ Descreveu configuração do estudo;
□ Duração do acompanhamento.

( ) Sim
(X) Parcialmente sim
( ) Não

9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RV) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?

ERC
Para "Parcialmente sim" deve ter avaliado o risco de viés de:
□ Alocação;
□ Falta de cegamento de pacientes e pesquisadores ao avaliar os resultados (desnecessário para desfechos objetivos, como mortalidade por todas as causas).

Para "Sim", também deve ter avaliado o risco de viés da:
□ Sequência de alocação que não era verdadeiramente aleatória;
□ Seleção do resultado relatado entre várias medições ou análises de um desfecho especificado.

( ) Sim
( ) Parcialmente sim
( ) Não

Estudos não randomizados
Para "Parcialmente sim" deve ter avaliado o risco de viés de:
□ Confundimento;
□ Seleção;

Para "Sim", também deve ter avaliado o risco de viés da:
□ Métodos utilizados para averiguar exposições e resultados;
□ Seleção do resultado relatado entre várias medições ou análises de um desfecho especificado;

( ) Sim
( ) Parcialmente sim
(X) Não

10. Os autores da revisão indicaram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?

□ Deve ter informado sobre as fontes de financiamento de cada estuo incluído.
Nota: Informações de que os revisores procuraram por essas informações, mas "não encontraram" também qualifica.

( ) Sim
(X) Não

11. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados?

ECR
Para "Sim":
□ Os autores justificaram a combinação dos dados em uma metanálise;
□ E usaram uma técnica ponderada apropriada para combinar os resultados dos estudos, ajustando para a heterogeneidade, se presente;
□ E investigaram as causas de qualquer heterogeneidade.

( ) Sim
( ) Não
( ) Nenhuma metanálise realizada

Estudos não randomizados
Para "Sim":
□ Os autores justificaram a combinação dos dados em uma metanálise;
□ E usaram uma técnica ponderada apropriada para combinar os resultados dos estudos, ajustando para a heterogeneidade, se presente;
□ E eles estatisticamente combinaram as estimativas de efeito dos ENR que foram ajustadas para Confundimento, ao invés de usarem dados brutos, ou justificando a combinação dos dados brutos quando estimativas de efeito não estavam disponíveis;
□ E relataram estimativas de resumo separadamente para ECR e ENR quando ambos foram incluídos na revisão.

( ) Sim
( ) Não
(X) Nenhuma metanálise realizada

12. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?

Para "sim"
□ Incluiu apenas ECR com baixo risco de viés;
□ OU, se a estimativa agrupada foi baseada em ERC e/ou ENR com variáveis riscos de viés, os autores realizaram análises para investigar o possível impacto de risco de viés em estimativas de efeito resumidas.

( ) Sim
( ) Não
(X) Nenhuma metanálise realizada

13. Os autores da revisão responderam pelo risco de viés em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?

Para "sim":
□ Incluiu apenas ERC com baixo risco de viés;
□ OU, se ERC (com risco de viés moderado ou alto) ou ENR foram incluídos, a revisão forneceu uma discussão sobre o provável impacto do risco de viés nos resultados.

( ) Sim
(X) Não

14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discutiram qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?

Para "sim":
□ Não houve heterogeneidade significativa nos resultados;
□ OU se houve heterogeneidade, os autores realizaram uma investigação das fontes de qualquer heterogeneidade nos resultados e discutiram o impacto disso no resultado da revisão.

( ) Sim
(X) Não

15. Se uma síntese quantitativa foi realizada, os autores da revisão conduziram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?

Para "sim"
□ Realizou testes gráficos ou estatísticos para viés de publicação e discutiu a probabilidade e a magnitude do impacto do viés de publicação;

( ) Sim
( ) Não
(X) Nenhuma metanálise realizada

16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão?

Para "sim"
□ Os autores não relataram interesses concorrentes;
□ OU os autores descreveram suas fontes de financiamento e como gerenciaram potenciais conflitos de interesse

(X) Sim
( ) Não

AVALIAÇÃO FINAL: QUALIDADE MUITO BAIXA

2.6. Síntese dos resultados do levetiracetam

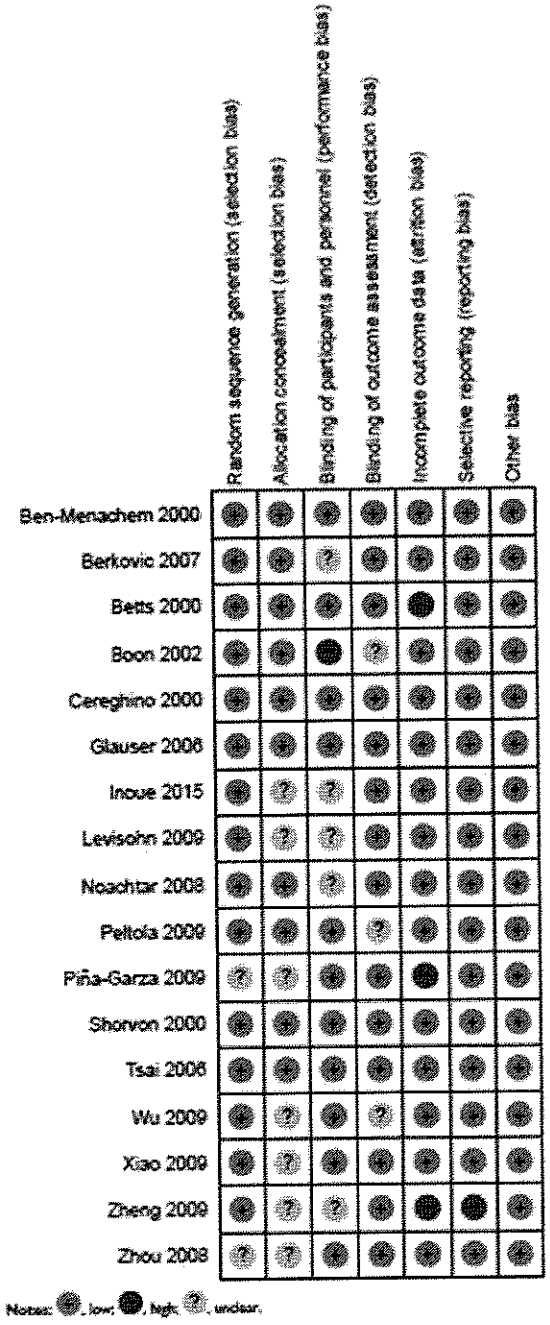
Três novos estudos[4–6] foram adicionados desde a última atualização do PCDT de epilepsia.

2.6.1.Chen et al. 2019

Chen e colaboradores realizaram uma metanálise para investigar o perfil de eficácia e segurança do levetiracetam como terapia complementar em 3205 pacientes com epilepsia refratária oriundos de 17 estudos randomizados controlados (14 estudos com pacientes adultos e 3 estudos com crianças).[5]

A Figura 2 apresenta o risco de viés dos estudos incluídos. E vemos que a maioria dos estudos apresentam baixo nível de viés.

Figura 2. Risco de viés

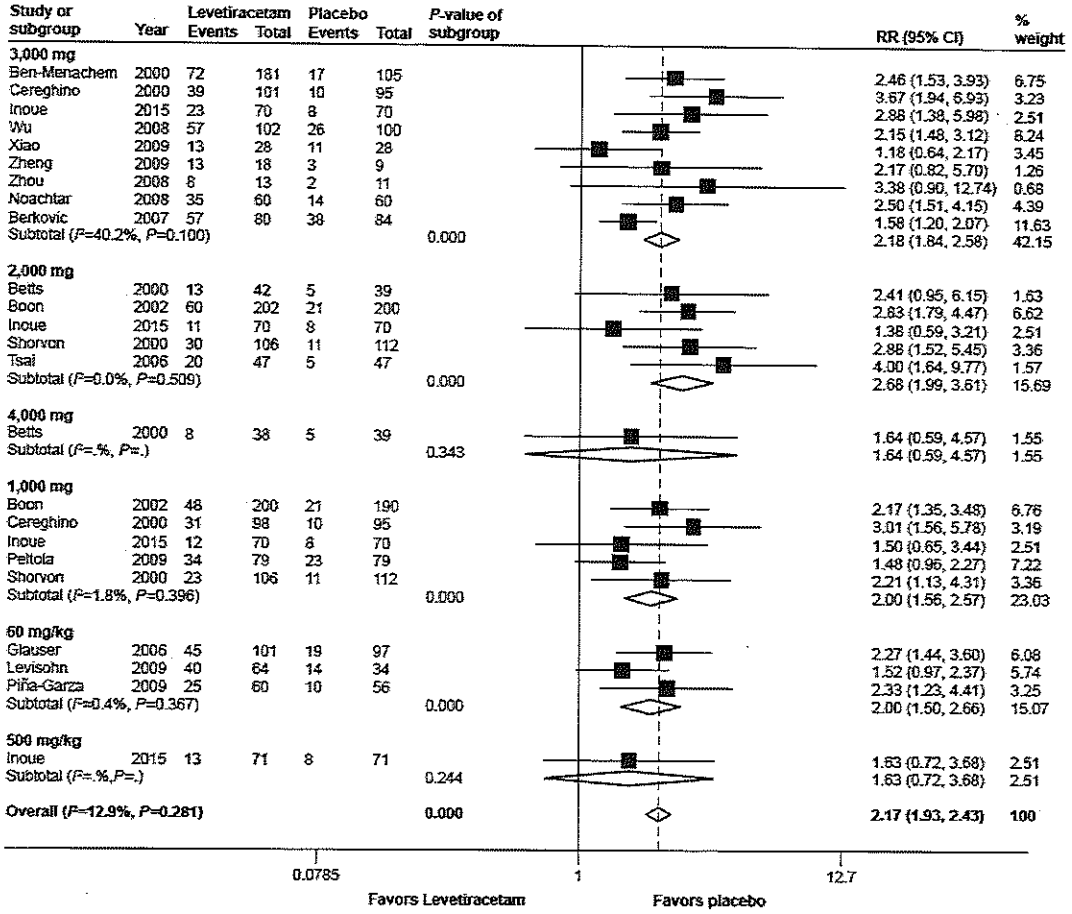


As estimativas combinadas de taxas de risco (RRs) para 50%, 75% e 100% de redução em relação à linha de base foram calculadas usando o modelo de efeito fixo ou modelo de efeito aleatório. Eventos adversos graves e retiradas induzidas por intervenções e os efeitos colaterais mais comuns foram analisados.[5]

Em termos de redução de 50% das crises em comparação à da linha de base, as estimativas combinadas sugeriram que o levetiracetam é um medicamento antiepilético

eficaz em doses que variam de 1000 a 3000 mg/dia para adultos (RR=2,00 para 1000 mg/dia, RR=2,68 para 2000 mg/dia, RR=2,18 para 3000 mg/dia) e 60 mg/kg/dia para crianças (RR=2,00) em comparação ao placebo.[5]

Figura 3. *Forest plot* de redução de 50% das crises em comparação à da linha de base. Levetiracetam versus placebo



Da mesma forma, quanto à ausência de crises convulsivas, o levetiracetam teve uma vantagem sobre o placebo em doses entre 1000 e 3000 mg/dia para adultos (RR=5,84 para 1000 mg/dia, RR=4,55 para 2000 mg/dia e RR=4,57 para 3000 mg/dia) 60 mg/kg/dia para crianças (RR=4,52). Em relação ao perfil de segurança, os pacientes tratados com levetiracetam tiveram uma ocorrência significativamente maior que o placebo para os seguintes eventos: sonolência, astenia, tontura, infecção, nasofaringite, ansiedade e irritabilidade. No entanto, a maioria dos estudos relatou que esses eventos adversos foram leves e transitórios.[5]

Figura 4. Florest plot ausência de crises convulsivas. Levetiracetam versus placebo

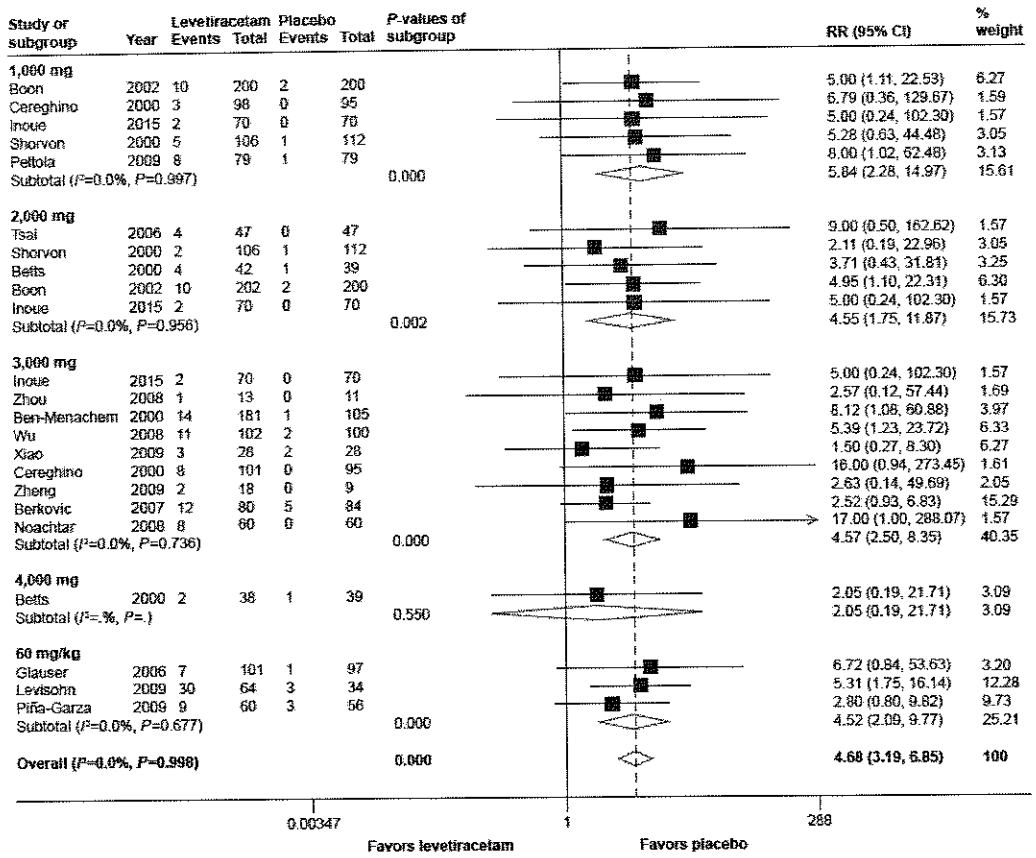


Figura 5. *Forest plot* de redução de 75% das crises em comparação à da linha de base. Levetiracetam versus placebo

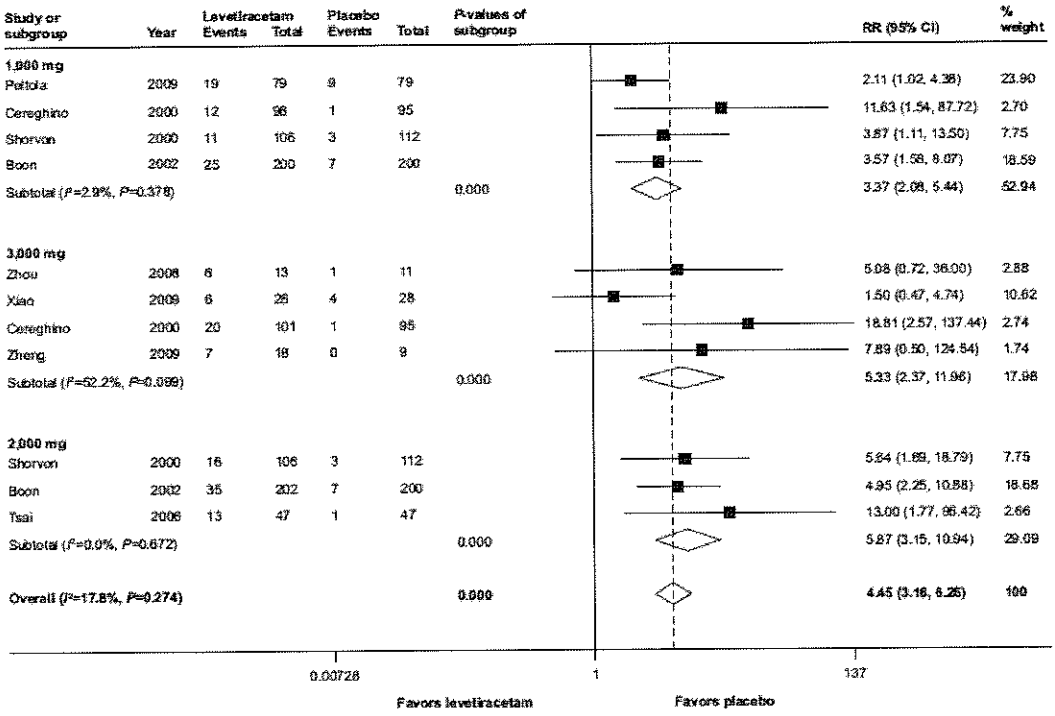
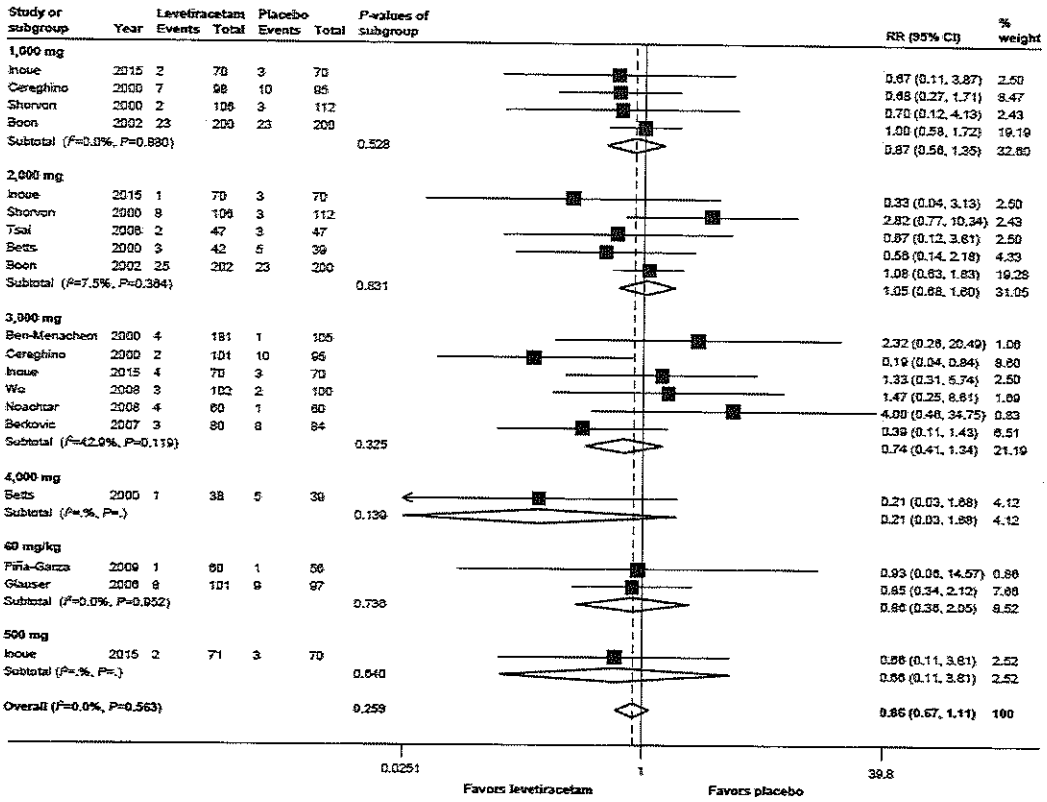


Figura 6. Forest plot eventos adversos graves. Levetiracetam versus placebo



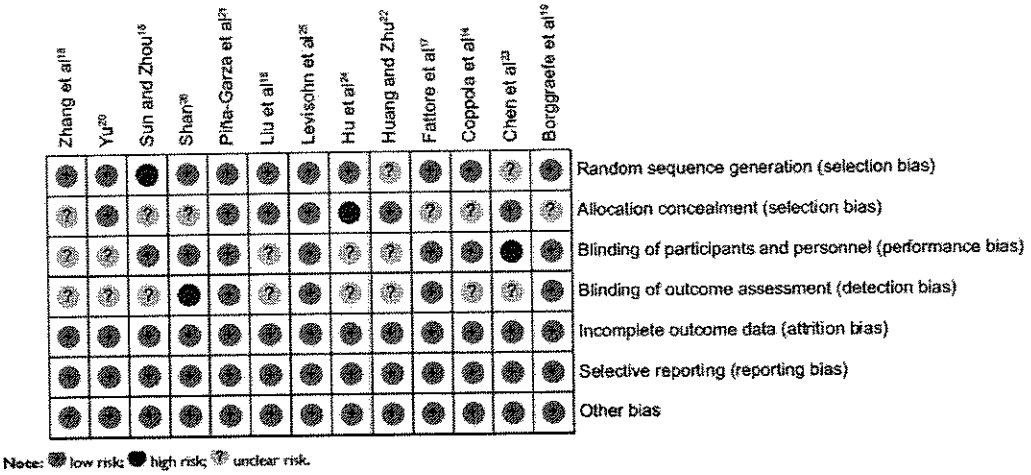
Diante dos resultados apresentados, pode-se concluir que levetiracetam é um medicamento antiepilético eficaz para adultos (doses de 1000 a 3000 mg/dia) e crianças (dose média de 60 mg/kg/dia) com crises refratárias generalizadas ou de início parcial, com perfil de segurança favorável.[5]

2.6.2.Zhang et al 2018

Zhang e colaboradores avaliariam a eficácia clínica, segurança e tolerabilidade do levetiracetam como terapia mono- ou adjuvante no tratamento de 1013 crianças e adolescentes com epilepsia em uma metanálise de 13 estudos randomizados controlados.[4]

A Figura 7 apresente o risco de viés dos estudos incluídos. E é possível visualizar que os estudos apresentam alto risco de viés.

Figura 7. Risco de viés



Os autores compararam levetiracetam com outros medicamentos antiepilépticos (oxcarbazepina, valproato, sultiame, carbamazepina e placebo), e viram que o levetiracetam apresentou uma taxa comparável de ausência de crises (RR=1,16; IC 95%:1,03 - 1,31; p=0,30). Em relação à redução da frequência de crises em 50% em relação à linha de base, levetiracetam também se mostrou equivalente aos medicamentos mencionados acima (RR=1,08; IC 95%: 1,01 - 1,16; p=0,35).[4]

Figura 8. Forest plot da taxa de ausência de crise

Study or subgroup	Levetiracetam events	Levetiracetam Total	Control events	Control Total	Weight (%)	Risk ratio M-H, random, 95% CI
Oxcarbazepine						
Chen et al[22]	37	55	32	48	12.7	1.01 [0.77–1.32]
Coppola et al[14]	19	21	13	18	11.3	1.25 [0.91–1.72]
Hu et al[24]	29	40	27	41	12.1	1.10 [0.82–1.47]
Shen[25]	37	53	30	51	12.1	1.19 [0.85–1.59]
Zhang et al[26]	17	41	24	48	7.9	0.83 [0.52–1.31]
Subtotal (95% CI)		**210**		**206**	**56.2**	**1.08 [0.95–1.28]**
Total events	139		126			
Heterogeneity: τ^2=0.00; χ^2=2.95, df=4 (P=0.56); I^2=0						
Test for overall effect: Z=1.26 (P=0.21)						
Placebo						
Pattore et al[27]	7	38	0	21	0.4	8.46 [0.51–141.19]
Levisohn et al[28]	30	64	3	34	2.1	5.31 [1.75–16.14]
Pifa-Gazza et al[29]	9	60	3	56	1.7	2.80 [0.80–9.82]
Subtotal (95% CI)		**162**		**111**	**4.2**	**4.28 [1.82–8.45]**
Total events	46		6			
Heterogeneity: τ^2=0.00; χ^2=0.84, df=2 (P=0.66); I^2=0						
Test for overall effect: Z=3.56 (P=0.0004)						
Sulthiame						
Borggraefe et al[30]	17	21	20	22	13.5	0.89 [0.70–1.14]
Subtotal (95% CI)		**21**		**22**	**13.5**	**0.89 [0.70–1.14]**
Total events	17		20			
Heterogeneity: not applicable						
Test for overall effect: Z=0.92 (P=0.36)						
Valproate						
Liu et al[13]	10	50	11	50	4.0	0.91 [0.42–1.95]
Sun and Zhou[31]	11	34	6	34	3.2	1.83 [0.77–4.39]
Yu[32]	25	30	23	30	13.2	1.09 [0.84–1.40]
Subtotal (95% CI)		**114**		**114**	**20.4**	**1.11 [0.88–1.40]**
Total events	46		40			
Heterogeneity: τ^2=0.00; χ^2=1.55, df=2 (P=0.46); I^2=0						
Test for overall effect: Z=0.87 (P=0.38)						
Carbamazepine						
Huang and Zhu[33]	10	27	15	26	5.8	0.64 [0.36–1.16]
Subtotal (95% CI)		**27**		**26**	**5.8**	**0.64 [0.36–1.16]**
Total events	10		15			
Heterogeneity: not applicable						
Test for overall effect: Z=1.47 (P=0.14)						
Total (95% CI)		**534**		**479**	**100**	**1.09 [0.92–1.30]**
Total events	258		207			
Heterogeneity: τ^2=0.04; χ^2=24.53, df=12 (P=0.02); I^2=51%						
Test for overall effect: Z=1.03 (P=0.30)						

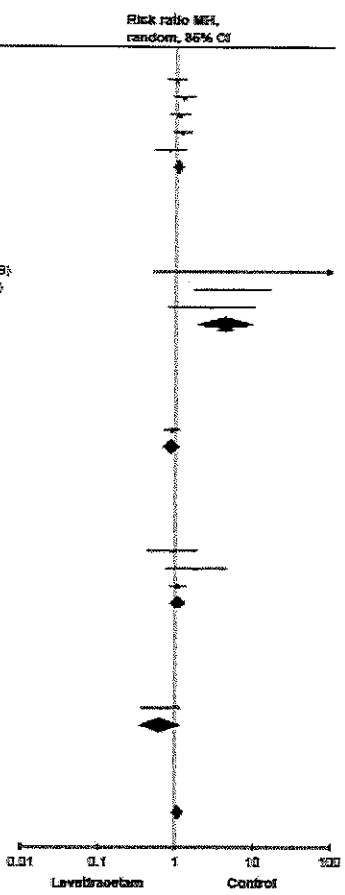
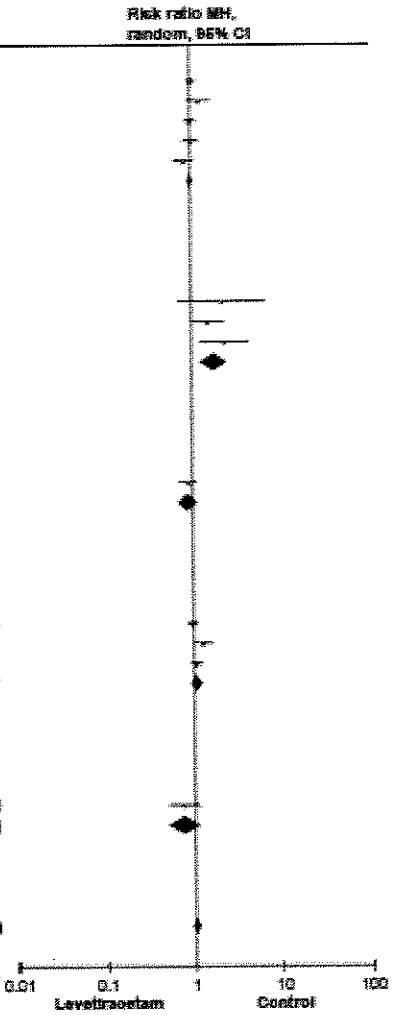


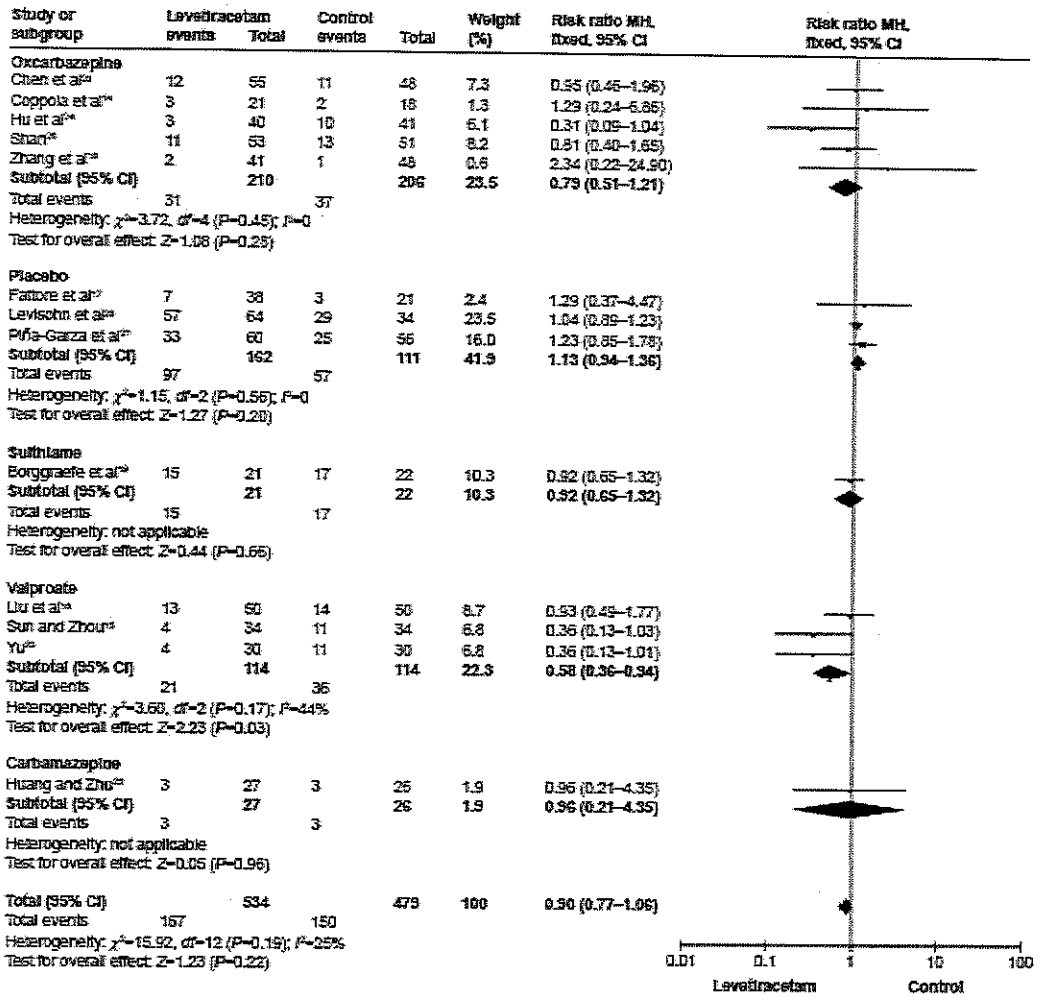
Figura 9. Forest plot da redução da frequência de crises ≥ 50% da linha de base: levetiracetam versus outros medicamentos antiepileticos.

Study or subgroup	Levetiracetam events	Total	Control events	Total	Weight (%)	Risk ratio MH, random, 95% CI
Oxcarbazepine						
Chen et al[22]	50	55	43	48	13.2	1.01 (0.89–1.15)
Coppola et al[15]	19	21	13	18	6.0	1.25 (0.91–1.72)
Hu et al[24]	36	40	37	41	12.4	1.00 (0.86–1.15)
Shan[25]	42	53	40	51	9.9	1.01 (0.83–1.23)
Zhang et al[26]	28	41	39	48	8.0	0.84 (0.66–1.08)
Subtotal (95% CI)		**210**		**206**	**48.8**	**1.00 (0.93–1.08)**
Total events	175		172			
Heterogenity: τ^2=0.00; χ^2=3.91, df=4 (P=0.42); I^2=0						
Test for overall effect: Z=0.07 (P=0.94)						
Placebo						
Fattore et al[27]	12	38	3	21	0.7	2.21 (0.70–6.96)
Levisohn et al[28]	40	64	14	34	3.7	1.52 (0.97–2.37)
Piña-Garza et al[29]	35	60	10	56	2.1	2.33 (1.23–4.41)
Subtotal (95% CI)		**162**		**111**	**6.5**	**1.78 (1.28–2.63)**
Total events	77		27			
Heterogenity: τ^2=0.00; χ^2=1.38, df=2 (P=0.50); I^2=0						
Test for overall effect: Z=3.27 (P=0.001)						
Sulthiame						
Borgognete et al[30]	17	21	20	22	8.2	0.89 (0.70–1.14)
Subtotal (95% CI)		**21**		**22**	**8.2**	**0.89 (0.70–1.14)**
Total events	17		20			
Heterogenity: not applicable						
Test for overall effect: Z=0.92 (P=0.35)						
Valproate						
Liu et al[31]	43	50	44	50	12.0	0.98 (0.84–1.14)
Sun and Zhou[32]	31	34	24	34	8.3	1.29 (1.02–1.64)
Yu[33]	28	30	26	30	11.2	1.08 (0.91–1.28)
Subtotal (95% CI)		**114**		**114**	**31.6**	**1.08 (0.93–1.26)**
Total events	102		94			
Heterogenity: τ^2=0.01; χ^2=3.85, df=2 (P=0.15); I^2=48%						
Test for overall effect: Z=1.06 (P=0.29)						
Carbamazepine						
Huang and Zhu[34]	15	27	19	26	4.2	0.76 (0.50–1.15)
Subtotal (95% CI)		**27**		**26**	**4.2**	**0.76 (0.50–1.15)**
Total events	15		19			
Heterogenity: not applicable						
Test for overall effect: Z=1.31 (P=0.19)						
Total (95% CI)		**534**		**479**	**100**	**1.06 (0.96–1.16)**
Total events	395		332			
Heterogenity: τ^2=0.01; χ^2=25.87, df=12 (P=0.01); I^2=54%						
Test for overall effect: Z=0.94 (P=0.35)						



Apesar dos pacientes tratados com levetiracetam apresentarem menor incidência de eventos colaterais em comparação com os pacientes tratados com os medicamentos supracitados (RR=0,90; IC 95%: 0,77 - 1,06), a diferença entre eles foi pequena e não foi estatisticamente significativa (p=0,22).[4]

Figura 10. Forest plot de eventos adversos: levetiracetam versus outros medicamentos antiepileticos.



O levetiracetam provou sua eficácia no tratamento monoterapia ou adjuvante em crianças e adultos com epilepsia. São necessários estudos maiores, de longo prazo, bem conduzidos e randomizados duplo-cegos para avaliar sua eficácia, segurança, tolerabilidade e efeitos adversos em crianças de todas as faixas etárias.[4]

2.6.3.Rashid et al 2020

Rashid e colaboradores[6] realizaram uma revisão sistemática de estudos descritivos para avaliar relatos de eventos adversos cutâneos relacionados ao uso de levetiracetam em pacientes com vários tipos de epilepsia. Foram revisados dados de 24 estudos, incluindo 25 pacientes (12 mulheres e 13 homens) com idades entre 40 semanas e 73 anos. Os pacientes receberam entre 500 mg/dia e 3000 mg/dia de levetiracetam.

Entre os pacientes avaliados, houve reações medicamentosas com eosinofilia e síndrome dos sintomas sistêmicos, síndrome de *Steven-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, pustulose exantematosa generalizada aguda, hiperpigmentação generalizada e vasculite leucocitoclástica foram observadas entre os pacientes incluídos.[6]

A cessação imediata do medicamento, fornecendo cuidados de suporte e uso de anti-histamínicos e anti-inflamatórios tópicos parecia ser a base do manejo, e todos os pacientes se recuperaram.[6]

2.7. Síntese dos resultados da bioequivalência do ETIRA®

A fim de verificar se a formulação teste de Levetiracetam sob a forma de comprimido revestido (Levetiracetam 1000mg – Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) seria bioequivalente à formulação de referência (Keppra® 750mg – UCB Farchim SA.) quando administrada em jejum, a Aché patrocinou um ensaio aberto, de dose única, randomizado, cruzado, com dois tratamentos, dois períodos, duas sequências e utilizando sujeitos sadios e de ambos os gêneros com idade variando entre 18-50 anos.[7] Com base neste estudo, a ANVISA concedeu o registro de Etira no Brasil.

Foram randomizados e incluídos nessa análise estatística 40 sujeitos sadios a fim de que o estudo finalizasse com um poder mínimo de 80%. Os parâmetros C_{max_D}, $ASC_{0\text{-}t_D}$, $ASC_{0\text{-}inf_D}$, T_{max}, $ASC_{\%extrap}$, $T_{1/2}$ e K_{el}, foram determinados utilizando o software *WinNonlin* (*Phoenix*) conforme havia sido previsto no protocolo clínico. As análises estatísticas foram executadas no módulo *Bioequivalence Wizard*, que automaticamente calcula os intervalos de confiança e estima todas as estatísticas adicionais necessárias ao estudo.[7]

Considerando os p-valores não foram constatadas diferenças significativas, ao nível de 5% de significância para o fator "Período" em nenhum dos parâmetros avaliados - $Ln_C_{max_D}$, $Ln_ASC_{0\text{-}t_D}$ e $Ln_ASC_{0\text{-}inf_D}$. Para os parâmetros $Ln_ASC_{0\text{-}t_D}$ e $Ln_ASC_{0\text{-}inf_D}$ foram observados possíveis efeitos para os fatores "Sequência" e "Tratamento", aos níveis de significância de 10% e 5%, respectivamente. Assim sendo conclui-se que as médias resultantes dos dois tratamentos, para os parâmetros em que se observou possível efeito, apresentam diferenças significativas.[7]

Para concluir pela equivalência de biodisponibilidade entre os tratamentos, empregou-se a seguinte regra para a conclusão: os intervalos, com 90% de confiança (*Shortest C.I.*),

construídos para a razão das médias geométricas dos parâmetros C_{max_D} e $ASC_{0\text{-}t_D}$ (teste/comparador) deveriam estar todos compreendidos entre 80.00%-125.00% (dados transformados para o *Ln*) conforme previsto no protocolo clínico. O ensaio ocorreu normalmente, sem nenhuma ocorrência de reação adversa grave.

Devido às concentrações diferentes do medicamento teste (Etira 1000mg) e comparador (Keppra 750mg), durante a etapa estatística do estudo foi realizada a normalização dos parâmetros farmacocinéticos pela dose. Essa correção é possível, pois o levetiracetam apresenta linearidade farmacocinética na extensão de 500 – 5.000 mg.[22]

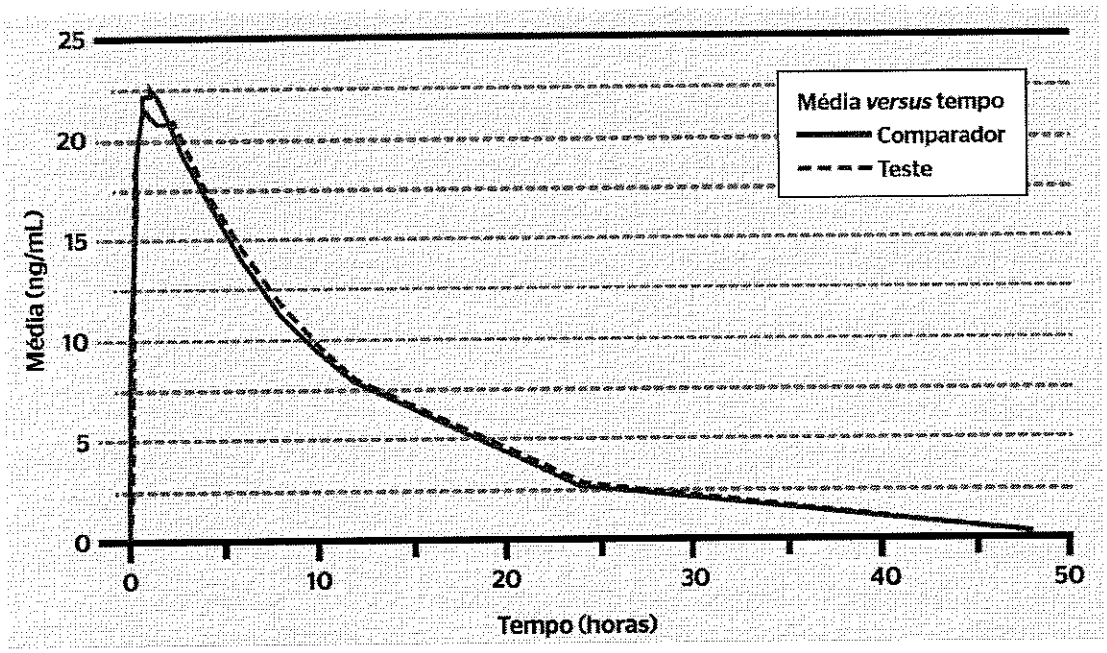
Para obter a conclusão de comparabilidade entre os medicamentos, os extremos do intervalo de confiança construído para as médias geométricas dos parâmetros primários de concentração máxima (Cmax) e área sob a curva (ASC) deveriam estar compreendidos entre 80% e 125%. Os resultados podem ser observados na tabela abaixo e as curvas médias das concentrações plasmáticas versus tempo do levetiracetam depois da administração oral da formulação de teste (tratamento B) e do comparador (tratamento A) podem ser visualizadas na figura abaixo.

Tabela 4. Intervalos de confiança (IC) de 90% para a razão entre Etira e o comparador

$C_{máx}$	$ASC_{0\text{-}t}$
93,49% - 106,69%	101,24% - 107,17%
Poder do teste	
99,99%	100%

$ASC_{0\text{-}t}$, área sob a curva do tempo zero até tempo t.

Figura 11. Curvas médias da concentração plasmática versus tempo do levetiracetam após a administração oral da formulação teste (tratamento B) e comparador (tratamento A). Curvas normalizadas pela dose administrada



Dessa forma, pode-se constatar que as curvas farmacocinéticas dos medicamentos ETIRA e comparador são consideradas estatisticamente comparáveis em relação à velocidade (Cmax) e extensão (ASC) de absorção quando administrados em jejum e após normalização da dose, uma vez que os resultados cumpriram com os requisitos da legislação nacional no processo de registro do medicamento.

O estudo concluiu que o Levetiracetam 1000mg (Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) sob a forma de comprimido revestido versus o Keppra® 750mg (UCB Farchim SA.) são bioequivalentes em jejum, recebendo assim o registro do produto.[7]

2.8. Considerações finais

O levetiracetam é um análogo do piracetam, introduzido no mercado em 2000, e que agora é comercializado em mais de 50 países. Com base nos resultados de ensaios pivotais duplo cegos realizados nos Estados Unidos e na Europa, seu uso como terapia adjuvante para crises focais em adultos foi aprovado, e apresenta controle eficaz de crises em adultos, tanto focais quanto generalizadas. Verificou-se que tem efeito antiepiléptico não inferior à carbamazepina.[1]

Na última atualização do PCDT de epilepsia do Ministério da Saúde[1], nota-se que os dados de eficácia e segurança do levetiracetam para tratamento em segunda linha da epilepsia em adultos já estavam bem estabelecidos.

A metanálise de Mbizvo e colaboradores[17], com 11 estudos e 1861 pacientes participantes, concluiu que, comparado a placebo, o levetiracetam (2g/dia) como terapia adjuvante proporcionou redução quatro vezes maior de crises focais em adultos (taxa de resposta de 30%). Em crianças, na dose de 60mg/kg/dia, apresenta o dobro de eficácia em relação a placebo, com taxa de resposta de 25%.[17]

A eficácia e segurança do levetiracetam foram confirmadas na metanálise de Fang e colaboradores[18], na qual o medicamento foi significativamente superior ao placebo na redução na frequência de crises em pelo menos 50% e no índice de pacientes com remissão de crises quando utilizado como terapia adjuvante em epilepsias com múltiplos tipos de crises, além de ter demonstrado frequência muito baixa de efeitos adversos sérios (trombocitopenia, leucopenia, rash cutâneo).

As novas metanálises[4–6] confirmam o perfil de eficácia e segurança de levetiracetam como terapia de segunda linha no tratamento de diversos tipos de epilepsia.

O estudo de bioequivalência, com base no qual a ANVISA concedeu o registro de Etira no Brasil, concluiu que o Levetiracetam 1000mg (Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) sob a forma de comprimido revestido versus o Keppra® 750mg (UCB Farchim SA.) são bioequivalentes em jejum após normalização dos parâmetros farmacocinéticos pela dose durante a etapa estatística, dada a linearidade farmacocinética na extensão de 500mg a 5000mg.[7]

A terapia adjuvante com ETIRA® é um tratamento seguro e eficaz no tratamento de epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia. As apresentações me comprimidos de 500mg e 1.000mg, oferecem maior comodidade posológica ao paciente[23] devido a ingestão de menos comprimidos por dia.

Os comprimidos de 500mg e 1.000mg estão em acordo com as doses preconizadas no PCDT, sendo a dose inicial de 500 mg 2 x/dia; o escalonamento de 500 mg/semana; a dose máxima de 3000 mg/dia e intervalo de dose 2 administrações ao dia. Além disso, comprimidos de 500mg e 1.000mg oferecem maior comodidade posológica ao paciente[23] devido à ingestão de menor número de comprimidos por dia, o que auxilia na

maior adesão ao tratamento. Logo, com comprimidos de Etira 500mg com vinco e 1000mg, é possível atender a diferentes concentrações preconizadas em bula:

Terapia adjuvante em > 12 anos e > 50Kg e em adultos		
Dose inicial= 500mg, 2x/dia= 1cp de Etira 500mg, 2x/dia	Aumento de 500mg, 2x/dia= 1cp de Etira 500mg, 2x/dia	Dose máxima= 1500mg, 2x/dia= 1cp Etira 1000mg + 1cp Etira 500mg, 2x/dia OU 3cp de Etira 500mg, 2x/dia
Terapia adjuvante em 6 a 17 anos e < 50Kg		
25Kg	Dose inicial= 250mg, 2x/dia= meio cp de Etira 500mg, 2x/dia	Dose máxima= 750mg, 2x/dia= 1cp Etira 500mg + meio cp Etira 500mg, 2x/dia

OBSERVAÇÃO: crianças com peso inferior a 25Kg devem iniciar o tratamento com levetiracetam solução oral, preferencialmente.

Os estudos apresentados neste documento, o estudo de bioequivalência e o estudo clínico próprio (citado a seguir) incluem evidências científicas de eficácia e de segurança de levetiracetam nas concentrações 500mg e 100mg para a subpopulação de interesse:

- Pacientes com epilepsia focal (crises simples ou complexas) e epilepsia primariamente generalizada em adultos e crianças com mais de 6 anos (12 anos para crises tônico - clônico generalizadas) como terapia adjuvante em casos refratários à monoterapia com antiepiléptico de primeira linha;
- Crises mioclônicas em pacientes com EMJ, como terapia adjuvante em casos refratários.

Em suma, Etira é destinado ao mesmo estágio da epilepsia em que hoje está determinado o uso de levetiracetam no atual PCDT para o tratamento da Epilepsia, disponibilizando duas novas apresentações de levetiracetam (500 mg com vinco e 1.000 mg) a serem utilizadas exatamente nas mesmas doses diárias de tratamento e indicações hoje preconizadas no SUS.

O modo, o tempo de utilização e a posologia do Etira (levetiracetam) é exatamente a mesma preconizada no atual PCDT para o tratamento da Epilepsia, disponibilizando duas novas apresentações de levetiracetam (500 mg e 1.000 mg). A comparação entre o Etira (Levetiracetam) e as demais marcas e apresentações de levetiracetam adquiridas pelo SUS é a proposta econômica de seu fabricante para redução do atual gasto do SUS com a aquisição de levetiracetam.

3. Custo minimização

3.1. Métodos

3.1.1. População e subgrupos avaliados

A população do modelo é composta por pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia.

3.1.2.Contexto local

Atualmente já existe um PCDT para o tratamento de epilepsia no SUS que já inclui o uso de levetiracetam que está descrito em detalhes no item 1.4.1. Considerando este fato, foi considerada como adequado o desenvolvimento de uma análise de minimização de custos.

3.1.3.Perspectiva de análise

A perspectiva utilizada nesta análise é o Sistema Único de Saúde (SUS).

3.1.4.Tratamentos em comparação

ETIRA® (levetiracetam) comprimidos de 500 mg e 1.000 mg e levetiracetam comprimidos de 250 e 750 mg.

3.1.5.Horizonte temporal

Um ano.

3.1.6.Desfechos de saúde e medidas de efetividade utilizadas no modelo

Considerando que foi desenvolvida uma análise de custo-minimização, na qual se considera que a eficiência das tecnologias é equivalente, foram levados em conta apenas os custos associados a cada tratamento.

3.1.7.Utilização e custos estimados de recursos de saúde

Esse modelo levou em consideração os custos devido ao uso dos medicamentos. Para o caso base foi considerado que o paciente com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia utilizará 1.500mg duas vezes por dia, ou seja, 3.000 mg por dia, mesmo custo considerado na submissão do levetiracetam em 2017[24].

Para o levetiracetam, através da consulta no compras NET foi encontrada a ata de realização do pregão eletrônico nº 00014/2020 (SRP) na qual foi realizada a compra do levetiracetam de 250 mg e 750 mg. A Tabela 5 apresenta os preços.

Tabela 5. Preço do levetiracetam

Miligramas por comprimido	Preço comprimido
250 mg	R$0,83
750 mg	R$4,30

Para o ETIRA® (levetiracetam) foi considerado o preço PMVG 0% sem impostos, com base na tabela CMED de 08/12/2020 (Tabela 6).

Tabela 6. Preço do ETIRA® (levetiracetam)

Miligramas por comprimido	Preço comprimido
500 mg	R$ 2,25
1.000 mg	R$ 4,50

Vale ressaltar que para o cálculo do custo do tratamento não foi considerado desperdício do comprimido.

3.1.8.Método de modelagem

Estudos de custo-minimização são indicados, de acordo com o manual de preparação de estudos econômicos do Ministério da Saúde[25], quando há fortes evidências de eficácia equivalente entre alternativas concorrentes e somente quando não se espera que a avaliação de outros parâmetros (efeitos adversos leves, método de uso) afetem significativamente a qualidade de vida dos usuários.

Um estudo prévio bioequivalência utilizado no processo de aprovação da ANVISA demonstrou que Levetiracetam 1000mg (Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) sob a forma de comprimido revestido versus a marca de referência Keppra® 750mg (UCB Farchim SA.) são bioequivalentes em jejum. Por isso foi escolhido para essa análise o

modelo de custo-minimização e portanto, não será considerado desfechos em saúde nesse modelo.

3.1.9. Premissas do modelo

Foram consideradas as seguintes premissas:

I. De acordo com estudo prévio, as duas drogas são bioequivalentes.
II. A taxa de mortalidade sobre 1 ano de tratamento não foi considerada.
III. No modelo, o desperdício de medicamentos não foi considerado, uma vez que o Ministério da Saúde não considera essa variante.
IV. A quantidade de miligramas por dose foi considerada de acordo com a apresentada no relatório nº 282 da CONITEC[24].
V. Não foi considerado os custos de outros medicamentos antiepiléticos, uma vez que essa proposta é a substituição do levetiracetam e não dos medicamentos associados.

3.1.10. Métodos analíticos de apoio

A análise de sensibilidade é uma forma de analisar a incerteza dos resultados da análise econômica, sendo realizada com base na modificação de parâmetros clínicos e econômicos básicos no modelo, testando, portanto, a estabilidade das conclusões da análise em relação à variação dos parâmetros do estudo.

A variação de cada parâmetro depende da variação nos dados obtidos de diferentes fontes de dados. A estratégia em estudo, mantendo-se estável ao longo da variação de valores plausíveis para um determinado parâmetro, o resultado do modelo é insensível à variação do parâmetro.

3.1.11. Análises de sensibilidade univariada e probabilística

A Análise de sensibilidade univariada consiste em variar um parâmetro por vez.

A análise de sensibilidade probabilística consiste na variação de múltiplos parâmetros, realizada por meio de uma simulação de Monte Carlo de dez mil interações; os parâmetros do modelo são variados simultaneamente.

A Tabela 7apresenta os parâmetros variados, suas respectivas faixas de variação e as referências utilizadas como base.

Tabela 7. Parâmetros para análise de sensibilidade

Parâmetro	Mínimo	Máximo	Distribuição
Miligramas por dose	1.000 mg	3.000 mg	Normal

3.2. Resultados

3.2.1. Resultados do caso base

O uso de ETIRA® (levetiracetam) em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia, mostrou uma redução no custo do tratamento por paciente em comparação com o levetiracetam (250 e 750 mg) de R$ 1.352,69. A Tabela 8 mostra esses resultados.

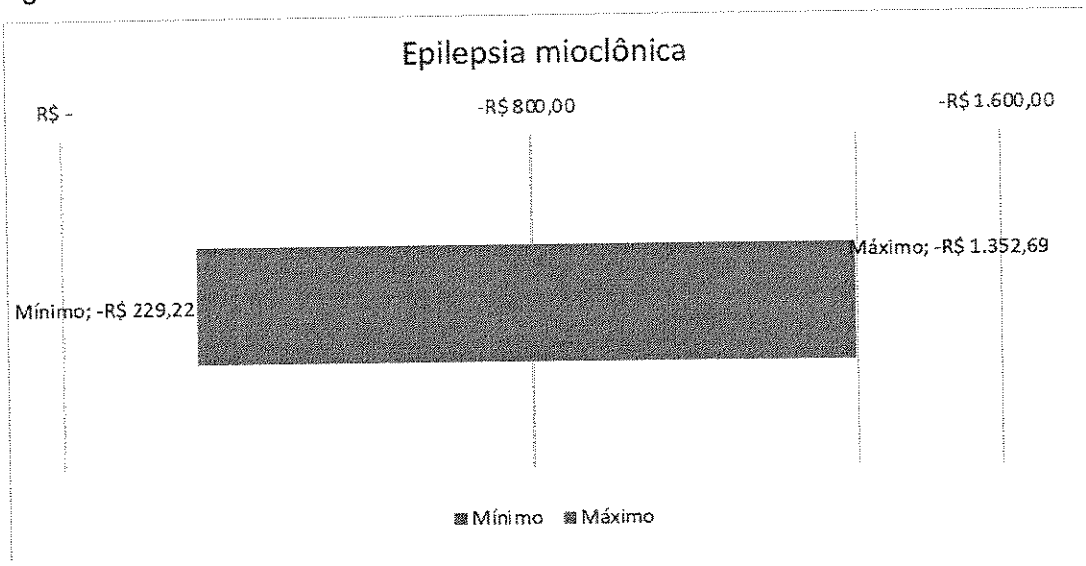
Tabela 8. Resultados do caso base

	ETIRA® (levetiracetam)	Levetiracetam nas apresentações 250 e 750 mg
Dose por dia (mg)		1.500
Quantidade de comprimido por dose (mg)		
250		
500		
750		4
1.000	3	
Custo total por dia	R$ 13,49	R$ 17,20
Dias de tratamento	365	365
Custo anual por paciente	R$4.925,31	R$6.278,00
Diferença	-R$ 1.352,69	

3.2.2.Resultados da análise de sensibilidade univariada

O resultado da análise de sensibilidade univariada são apresentados na Figura 12. Considerando 1.000 mg por dose a diferença de custo é de -R$ 299,22 e considerando 3.000 mg por dose a diferença de custo é de -R$ 1.352,69.

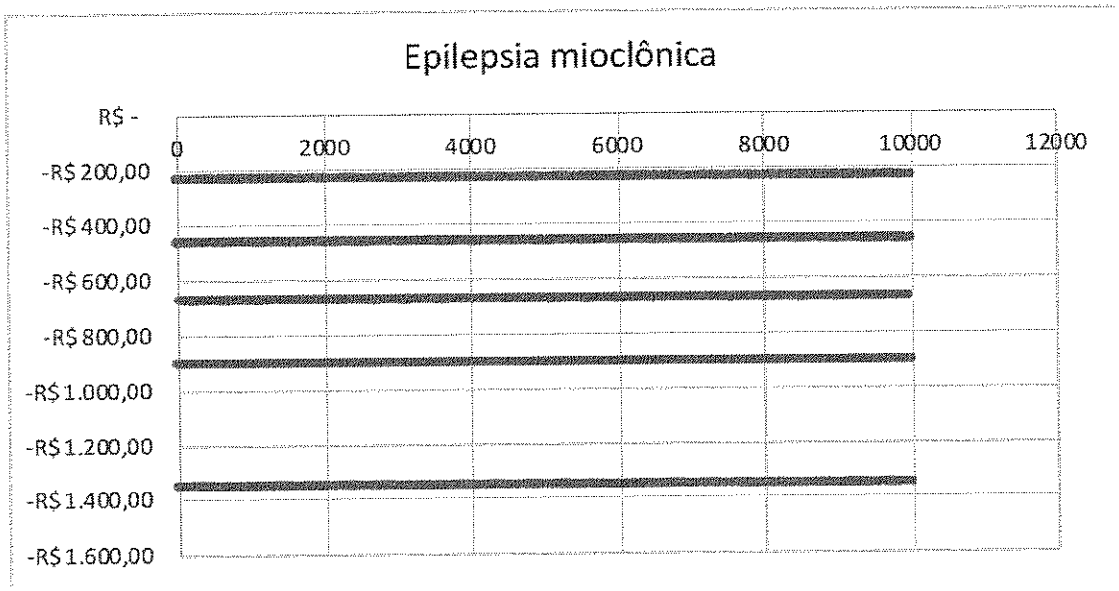
Figura 12. Análise de sensibilidade univariável



3.2.3.Resultados da análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) mostrou redução de custo de ETIRA® (levetiracetam) em relação ao Levetiracetam comprimidos 250 e 750 mg em 85,60% das iterações, com mínimo de -R$ 1.352,69 e máximo de -R$ 229,22. A Figura 13 apresenta esta análise.

Figura 13. Análise de sensibilidade probabilística



3.3. Conclusões da análise de custo minimização

A incorporação de ETIRA® (levetiracetam),disponível em comprimidos de 500mg e 1000mg[23], para o tratamento desses pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia oferece maior comodidade posológica e redução dos custos associados ao tratamento dos pacientes em uso do levetiracetam de pelo menos R$ 1.352,69, quando é o paciente utiliza 3.000 mg por dia.

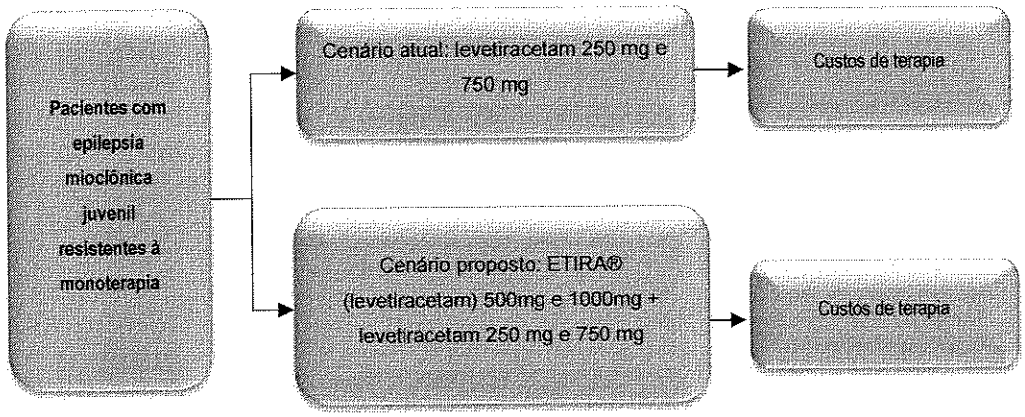
4. Impacto orçamentário

4.1. Métodos

Uma análise de impacto orçamentário foi abordada a partir da perspectiva do sistema de saúde pública brasileiro, incorporando o custo de medicamentos para os custos de terapia.

Para a integração de informações da população de pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia com as estimativas de custo direto de forma comparativa entre os dois cenários sendo avaliados, foi desenvolvido um modelo estático (ou determinístico). A modelagem estática é um método amplamente utilizado para a análise de doenças crônicas, consistindo na multiplicação simples do custo individual da nova intervenção pelo número de indivíduos, com indicação de uso dos tratamentos em avaliação[26]. A Figura 14 mostra a árvore de decisão usada para esta análise.

Figura 14. Árvore de decisão

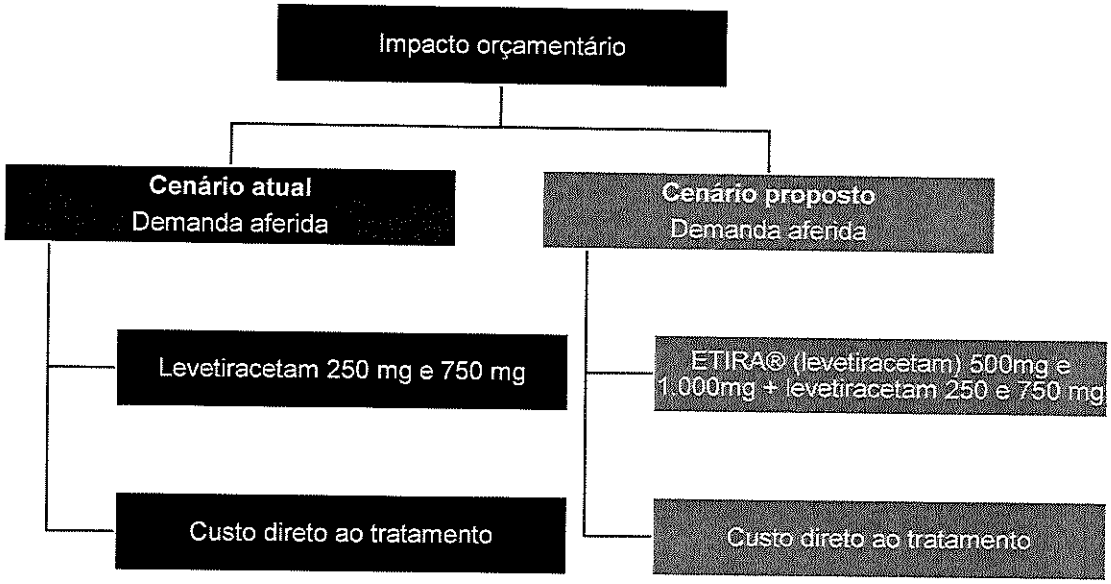


Para popular essa AIO, o cenário básico de entrada considerou três tipos principais de dados:

- A população de pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia elegíveis para tratamento
- As quotas de mercado de tratamento
- Os custos diretos associados a medicamentos

Todos os custos são apresentados em reais brasileiros. Figura 15 ilustra a estrutura conceitual do modelo.

Figura 15. Estrutura conceitual

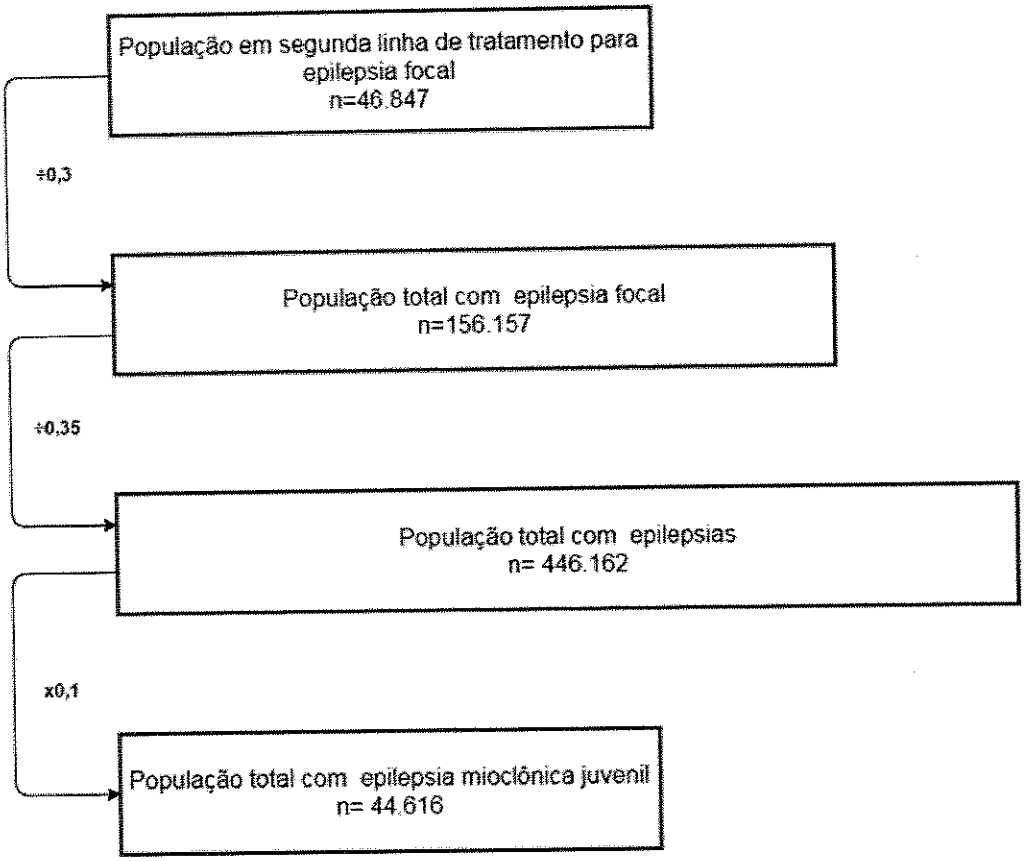


4.1.1.População de pacientes

Para encontrar a quantidade de pacientes com epilepsia foi realizada a projeção com base nos dados do relatório da CONITEC: Levetiracetam como terapia adjuvante em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia, relatório nº 282 de julho de 2017[24], na qual foi seguido os seguintes passos: primeiro, através de dados do DATASUS, estimou a quantidade de pacientes em tratamento de segunda linha ou posterior com epilepsia focal; o segundo passo foi calcular o número de pacientes com epilepsia focal em qualquer linha de tratamento a partir do dado do estudo de Kwan, 2000[27], que estima que 30% dos pacientes com epilepsia focal estão em segunda linha ou posterior; o terceiro passo foi estimar a população total com qualquer forma de epilepsia no brasil conforme o dado do estudo de Gomes, 2002[28], que estima que 35% das epilepsias são focais; o último passo foi estimar quantidade de pacientes de EMJ de acordo com o dado de Jallon, 2005[29], de que 10% dos pacientes com epilepsia sofrem de EMJ. Seguindo estes passos foi chegado a uma estimativa de 44.616 pacientes com EMJ, a Figura 16 ilustra o passo-a-passo de como se chegou até este número[24]. Devido a epilepsia ser uma doença crônica, não infecciosa e de baixo índice

de mortalidade, assumiu-se que a taxa de crescimento da população elegível para tratamento seria igual a taxa de crescimento da população geral, que segundo o IBGE será de 0,9% ao ano entre 2015 e 2021[24].

Figura 16. Estimativa de pacientes[24]



Com isso, foi feita a projeção de pacientes para os anos avaliados neste dossiê. Com base na perspectiva de *Market share* considerado no relatório nº 282, foi feita a estimativa de paciente elegíveis ao tratamento com levetiracetam. Sendo 10% para todos os anos (Tabela 9).

Tabela 9. População alvo: pacientes com epilepsia focal e generalizada que utilizam levetiracetam

	2021	2022	2023	2024	2025	Referência
Estimativa de pacientes com epilepsia focal e generalizada	46.983	47.389	47.799	48.213	48.630	Projeção com base nos dados do relatório da CONITEC: Levetiracetam como terapia adjuvante em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia. Nº 282. Julho/2017
População elegível de pacientes						
Perspectiva de pacientes utilizando levetiracetam	10%	10%	10%	10%	10%	CONITEC. Levetiracetam como terapia adjuvante em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia. Nº 282. Julho/2017
População alvo	**46.983**	**47.389**	**47.799**	**48.213**	**48.630**	Cálculo

4.1.2.Perspectiva e público-alvo

A perspectiva do Sistema de saúde pública brasileiro (SUS) foi considerada para esta análise e o público-alvo é a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Foram considerados os custos diretos relacionados à aquisição e administração de medicamentos.

4.1.3.Horizonte de tempo

O período avaliado foi de 5 anos, conforme recomendado no ISPOR GRP[30,31]. Como a análise de impacto orçamentário apresenta fluxos financeiros ao longo do tempo, o desconto não foi aplicado aos custos.[26,30,31]

4.1.4.Descrição dos cenários de avaliação

4.1.4.1. Cenário atual

Foi considerado o uso do levetiracetam atualmente disponível no SUS que tem disponibilidade de apresentação de 250 mg e de 750 mg.

4.1.4.2. Cenário proposto

Foi considerada a adição das apresentações de 500 mg e 1.000 mg de ETIRA® (levetiracetam) ao arsenal terapêutico do SUS.

A estimativa de participação de mercado das opções de tratamento baseou-se na premissa do fabricante. Ela é apresentada na com 2 exercícios econômicos distintos (Tabela 10). O objetivo de considerar neste exercício uma substituição total e uma substituição parcial (50%) para possibilitar a visualização tanto do maior impacto possível como do impacto médio com a introdução das apresentações de 500 mg com vinco e 1.000 mg do ETIRA® (levetiracetam) em comparação com o uso das apresentações de 250 mg e 750 mg atualmente disponíveis no SUS.

Importante destacar que este exercício de impacto orçamentário é focado no levetiracetam devido a tratar-se da inclusão de novas apresentações deste medicamento em específico. Considerando que tanto o levetiracetam como os demais medicamentos disponíveis no PCDT não necessariamente são substitutivos uns dos outros, os demais medicamentos não foram considerando neste exercício.

Tabela 10. Participação de mercado - Exercício econômico 1 e 2.

	2021	2022	2023	2024	2025
Exercício 1: Substituição total das apresentações de 250 mg e 750 mg					
ETIRA® apresentações 500 mg e 1.000 mg	50%	100%	100%	100%	100%
Levetiracetam apresentações 250 mg e 750 mg	50%	0%	0%	0%	0%
Exercício 2: Substituição parcial das apresentações de 250 mg e 750 mg					
ETIRA® apresentações 500 mg e 1.000 mg	50%	50%	50%	50%	50%
Levetiracetam apresentações 250 e 750 mg	50%	50%	50%	50%	50%

4.1.5.Custos

Os custos considerados no modelo foram os custos de tratamento com os 2 tratamentos avaliados. São exatamente os mesmos custos utilizados no modelo de custo minimização para a dose de 3.000 mg. Para visualização de custos, consulte a seção 3.1.7 deste relatório.

4.1.6.Análise de sensibilidade

Foi feita uma análise de sensibilidade considerando 1.000 mg por dia e 3.000 mg por dia.

4.2. Resultados

As tabelas a seguir (Tabela 11 e Tabela 12) apresentam os resultados do caso base da análise de impacto orçamentário.

O resultado da análise de sensibilidade está apresentado na Tabela 13.

Tabela 11. Exercício 1: Projeção de pacientes e Impacto orçamentário em 5 anos com 100% de Conversão para Etira

Pacientes em tratamento		2021	2022	2023	2024	2025
Cenário atual	**Pacientes em tratamento com levetiracetam nas apresentações 250 e 750 mg**	4.698	4.739	4.780	4.821	4.863
Cenário proposto	**Pacientes em tratamento com ETIRA®**	2.349	4.739	4.780	4.821	4.863
	Pacientes em tratamento com Levetiracetam nas apresentações 250 e 750 mg	2.349	0	0	0	0

	2021	2022	2023	2024	2025	Em 5 anos
Cenário atual	R$ 29.495.722,99	R$ 29.750.908,33	R$ 30.008.301,43	R$ 30.267.921,39	R$ 30.529.787,49	R$ 150.052.641,62
Cenário proposto	R$ 26.318.073,30	R$ 23.340.625,40	R$ 23.542.559,27	R$ 23.746.240,19	R$ 23.951.683,28	R$ 120.899.181,44
Impacto orçamentário	**-R$ 3.177.649,69**	**-R$ 6.410.282,92**	**-R$ 6.465.742,16**	**-R$ 6.521.681,20**	**-R$ 6.578.104,21**	**-R$ 29.153.460,18**

Tabela 12. Exercício 2: Projeção de pacientes e Impacto orçamentário em 5 anos com 50% de Conversão para Etira

Pacientes em tratamento		2021	2022	2023	2024	2025
Cenário atual	**Pacientes em tratamento com levetiracetam nas apresentações 250 e 750 mg**	4.698	4.739	4.780	4.821	4.863
Cenário proposto	**Pacientes em tratamento com ETIRA®**	2.349	2.349	2.390	2.411	2.431
	Pacientes em tratamento com Levetiracetam nas apresentações 250 e 750 mg	2.349	2.349	2.390	2.411	2.431

	2021	2022	2023	2024	2025	Em 5 anos
Cenário atual	R$ 29.495.722,99	R$ 29.750.908,33	R$ 30.008.301,43	R$ 30.267.921,39	R$ 30.529.787,49	R$ 150.052.641,62
Cenário proposto	R$ 26.318.073,30	R$ 26.545.766,87	R$ 26.775.430,35	R$ 27.007.080,79	R$ 27.240.735,38	R$ 133.887.086,68
Impacto orçamentário	**-R$ 3.177.649,69**	**-R$ 3.205.141,46**	**-R$ 3.232.871.08**	**-R$ 3.260.840,60**	**-R$ 3.289.052,11**	**-R$ 16.165.554,94**

Tabela 13. Análise de sensibilidade

Dose por dia	2021	2022	2023	2024	2025	Em 5 anos
1.000 mg	-R$ 538.468,43	-R$ 1.086.254,09	-R$ 1.095.651,94	-R$ 1.105.131,08	-R$ 1.114.692,24	-R$4.940.197,79
3.000 mg	-R$ 3.177.649,69	-R$ 6.410.282,92	-R$ 6.465.742,16	-R$ 6.521.681,20	-R$ 6.578.104,21	-R$29.153.460,18

Dose por dia	2021	2022	2023	2024	2025	Em 5 anos
1.000 mg	-R$ 538.468,43	-R$ 543.127,05	-R$ 547.825,97	-R$ 552.565,54	-R$ 557.346,12	-R$2.739.333,11
3.000 mg	-R$ 3.177.649,69	-R$ 3.205.141,46	-R$ 3.232.871,08	-R$ 3.260.840,60	-R$ 3.289.052,11	-R$16.165.554,94

4.3 Limitações

- A estimativa de pacientes é baseada na projeção do número de pacientes considerado no relatório nº 282 da CONITEC[24].

- A quantidade de miligramas por dia foi considerada de acordo com a apresentada no relatório nº 282 da CONITEC[24].

- A taxa de mortalidade não foi aplicada.

- A participação de mercado estimada é baseada em premissas internas do fabricante.

- Não foi considerado os custos de outros medicamentos antiepiléticos, uma vez que essa proposta é a inclusão das apresentações de 500 mg e 1.000 mg do levetiracetam no atual PCDT e não dos medicamentos associados.

4.4 Conclusões e considerações finais

A incorporação de ETIRA® (levetiracetam),disponível em comprimidos de 500mg e 1000mg[23], para o tratamento desses pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia oferece maior comodidade posológica e uma potencial redução dos custos associados ao tratamento dos pacientes em uso do levetiracetam entre R$ 16.165.554,94 e R$ 29.153.460,18 em 5 anos.

Adendo

Em 2017 a ILAE realizou algumas mudanças na classificação das epilepsias, respeitando o esquema geral da classificação anterior, modificando alguns termos, por julgá-los mais adequados, flexíveis e transparentes. Assim, o termo "parcial" foi substituído por "focal"; a percepção (consciência) passou a ser utilizada como um classificador das crises focais; os termos "discognitivo", "parcial simples", "parcial complexa", "psíquico" e "secundariamente generalizado", da classificação anterior, foram eliminados. Foram incluídos novos tipos de crises focais (automatismos, parada comportamental, hipercinética, autonômica, cognitiva e emocional); foi decidido que as crises atônicas, clônicas, espasmos epilépticos, mioclônicas e tônicas podem ter uma origem tanto focal como generalizada; crises secundariamente generalizadas foram substituídas por crises focais com evolução para crise tônico-clônica bilateral e foram incluídos novos tipos de crises generalizadas (mioclonias palpebrais, ausência mioclônica, mioclônico - atônica, e mioclônico - tônico - clônica).[1]

Estas alterações estão previstas futuramente para que a bula vigente fique atualizada e em conformidade com a literatura científica, porém neste documento utilizamos os termos presentes nas bulas vigentes.

5. Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Submissão Técnica de Avaliação de PCDT. Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de Epilepsia. Published online 2019. Accessed May 22, 2020. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Epilepsia_CP13_2019.pdf

2. ÉTIRA- levetiracetam [BULA]. São Paulo: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.; 27 de fevereiro de 2019.

3. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-497. doi:10.1056/NEJMra050100

4. Zhang L, Wang C, Li W. A meta-analysis of randomized controlled trials on levetiracetam in the treatment of pediatric patients with epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018;14:769-779. doi:10.2147/NDT.S151413

5. Chen D, Bian H, Zhang L. A meta-analysis of levetiracetam for randomized placebo-controlled trials in patients with refractory epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:905-917. doi:10.2147/NDT.S188111

6. Rashid M, Rajan AK, Chhabra M, Kashyap A. Levetiracetam and cutaneous adverse reactions: A systematic review of descriptive studies. *Seizure.* 2020;75:101-109. doi:10.1016/j.seizure.2020.01.002

7. ICF – Instituto de Ciências Farmacêuticas. Estudo de Biodisponibilidade Relativa Entre Duas Formulações de Levetiracetam - Levetiracetam 1000mg (Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.) Sob a Forma de Comprimido Revestido versus o Keppra® 750mg (UCB Farchim SA.) Sob a Forma de Comprimido Revestido, Em Participantes de Pesquisa Sadios de Ambos Os Sexos e Em Jejum, Utilizando Técnicas de Cromatografia Líquida. Published online 2017.

8. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res.* 2009;85(1):31-45. doi:10.1016/j.eplepsyres.2009.03.003

9. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000;342(5):314-319. doi:10.1056/NEJM200002033420503

10. Marino Jr. R, Cukiert A, Pinho E. Aspectos epidemiológicos da epilepsia em São Paulo: um estudo da prevalência. *Arq Neuropsiquiatr.* 1986;44(3):243-254. doi:10.1590/S0004-282X1986000300004

11. Fernandes JG, Schimidt I, Monte TL, Tozzil S, Sander JWAS. Prevalence of Epilepsy: the Porto Alegre study. *Epilepsia.* 1992;33((suppl 3)):132.

12. Noronha ALA, Borges MA, Marques LHN, et al. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. *Epilepsia.* 2007;48(5):880-885. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00974.x

13. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2007;369(9566):1000-1015. doi:10.1016/S0140-6736(07)60460-7

14. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2007;369(9566):1016-1026. doi:10.1016/S0140-6736(07)60461-9

15. Jacoby A, Sudell M, Tudur Smith C, et al. Quality-of-life outcomes of initiating treatment with standard and newer antiepileptic drugs in adults with new-onset epilepsy: findings from the SANAD trial. *Epilepsia.* 2015;56(3):460-472. doi:10.1111/epi.12913

16. Rho JM, White HS. Brief history of anti-seizure drug development. Eplepsia Open, 2018.

17. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD001901. doi:10.1002/14651858.CD001901.pub2

18. Fang Y, Wu X, Xu L, et al. Randomized-controlled trials of levetiracetam as an adjunctive therapy in epilepsy of multiple seizure types. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2014;21(1):55-62. doi:10.1016/j.jocn.2013.01.032

19. Zhao T, Feng X, Liu J, Gao J, Zhou C. Evaluate the Efficacy and Safety of Anti-Epileptic Medications for Partial Seizures of Epilepsy: A Network Meta-Analysis. *J Cell Biochem.* 2017;118(9):2850-2864. doi:10.1002/jcb.25936

20. Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD011412. doi:10.1002/14651858.CD011412.pub2

21. Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD010224. doi:10.1002/14651858.CD010224.pub2

22. Patsalos PN. Clinical Pharmacokinetics of Levetiracetam. Clin Pharmacokinet, 2004.

23. ÉTIRA- levetiracetam [BULA]. São Paulo: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.; 27 de fevereiro de 2019.

24. CONITEC. Levetiracetam como terapia adjuvante em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil resistentes à monoterapia. Relatório Nº 282. Julho de 2017.

25. Brasil. Ministério da Saúde. *Diretrizes Metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. Ministério Da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. Ed.-.*; 2014.

26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto*

Orçamentário : Manual Para o Sistema de Saúde Do Brasil / Ministério Da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério Da Saúde, 2012.

27. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs*. 2006;66(14):1817-1829. doi:10.2165/00003495-200666140-00004

28. Gomes Md M da M, Zeitoune RG, Kropf LAL, Beeck Ed E da S van. A house-to-house survey of epileptic seizures in an urban community of Rio de Janeiro, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(3-B):708-711. doi:10.1590/s0004-282x2002000500004

29. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:10-14. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.00309.x

30. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2007;10(5):336-347. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00187.x

31. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2014;17(1):5-14. doi:10.1016/j.jval.2013.08.2291

6. Anexos

As bulas versão profissional de saúde e paciente aprovadas pela ANVISA são apresentadas como **Anexo 01** deste relatório.

ANEXO 01

BULAS PROFISSIONAL DE SAÚDE E PACIENTE

ETIRA
(levetiracetam)

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
comprimidos revestidos
500 mg e 1000 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
Bula de acordo com a Resolução – RDC nº 47/2009

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ETIRA
levetiracetam

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos 500 mg: embalagens com 30 comprimidos.
Comprimidos revestidos 1000 mg: embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de Etira 500 mg contém:
levetiracetam.....500 mg
Excipientes: macrogol, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido de Etira 1000 mg contém:
levetiracetam.....1000 mg
Excipientes: macrogol, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Etira é indicado como monoterapia para o tratamento de crises focais/parciais, com ou sem generalização secundária em pacientes a partir dos 16 anos com diagnóstico recente de epilepsia.

Etira é indicado como terapia adjuvante no tratamento de:

- crises focais/parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia.
- crises mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia mioclônica juvenil.
- crises tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia idiopática generalizada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Crises focais/parciais em adultos e adolescentes a partir de 16 anos com epilepsia

- Monoterapia:

O estudo duplo cego, com grupo paralelo, de não inferioridade, para monoterapia foi realizado comparando-se o levetiracetam (LEV) e carbamazepina (CBZ) de liberação controlada em pacientes de 16 anos de idade ou acima com diagnóstico de epilepsia de início recente. As crises foram parciais não provocadas (tipo IA, IB ou IC com clara origem focal) ou crises tônico-clônicas generalizadas (sem clara origem focal), categorizadas de acordo com a Classificação Internacional das Crises e Epilepsias da Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE). O estudo foi realizado em 85 centros de 13 países (Europa e África do Sul).
Ao final do período de triagem de 1 semana, pacientes elegíveis foram estratificados pelo tipo de crise (IA/IB/IC ou IC/IIE sem clara origem focal) e randomicamente atribuídos para receber CBZ CR (n=291) ou LEV (n=285), por até 121 semanas dependendo da resposta. Conservadoramente, uma formulação de liberação controlada (CR) de carbamazepina foi utilizada para minimizar os eventos adversos.
O tratamento foi iniciado com uma titulação de 2 semanas tanto com carbamazepina CR 200 mg/dia ou levetiracetam 500 mg/dia, seguido por uma estabilização de 1 semana nos níveis da dose alvo (carbamazepina CR 400 mg/dia ou levetiracetam 1000 mg/dia).
Os pacientes que não apresentaram crises durante o período de avaliação de 26 semanas permaneceram com esta dose neste período e nas 26 semanas seguintes como terapia de manutenção. Se um paciente tivesse uma crise durante o período de avaliação, um escalonamento (feito ao longo de 2 semanas com estabilização de 1 semana) para a dose de nível 2 deveria ser feita (carbamazepina CR 800 mg/dia ou levetiracetam 2000 mg/dia). De modo similar, os pacientes que tiveram uma crise durante o período de avaliação da dose de nível 2 puderam passar por outro escalonamento de dose para carbamazepina 1200 mg/dia ou levetiracetam 3000 mg/dia. Nos níveis de dose 2 e 3, o período de avaliação foi constituído por 26 semanas, seguido por um período de manutenção de 26 semanas.
Quinhentos e setenta e nove (579) pacientes foram randomizados. Aproximadamente metade dos pacientes de cada grupo de tratamento completou o estudo (53,6% dos pacientes randomizados com CBZ e 54% dos pacientes randomizados com LEV). A distribuição pela categoria do tipo de crise foi similar em ambos os grupos de tratamento, com cerca de 86,7% dos pacientes classificados por terem experimentado crises focais/parciais com clara origem focal. A maioria dos pacientes permaneceram no nível de dose 1 (81,7% dos pacientes randomizados com CB

e 73,4% dos pacientes randomizados com LEV na população PP – população avaliada por protocolo).
Um desfecho primário definido prospectivamente foi a proporção de pacientes da população PP há 6 meses livres de crises na última dose avaliada.
Cento e setenta e três (73%) dos pacientes PP no braço LEV estavam livres de crises por pelo menos 6 meses na última dose avaliada, comparado com 171 pacientes (72,8%) no braço CBZ. A diferença absoluta ajustada entre LEV e CBZ (IC 95% bicaudal) obtida de um modelo de regressão logística incluindo um fator para uma categoria de crise como a última avaliada (IA/IB/IC *versus* IC/IIE) foi igual a 0,2% (-7,8%; 8,2%). O limite inferior do intervalo de confiança (-7,8%) foi acima do limite de não inferioridade determinado pelo protocolo (-15%) para esta análise de eficácia primária e, portanto, LEV pode ser considerado não inferior a CBZ na proporção de sujeitos livres de crises por pelo menos 6 meses na primeira dose avaliada na população PP. Considerando outro desfecho clinicamente significante, 56,6% e 58,5% dos pacientes de LEV e CBZ, respectivamente, ficaram livres de crises por 1 ano.

- Terapia adjuvante:

A eficácia de levetiracetam como terapia adjuvante (adicionada a outras drogas antiepilépticas) em adultos foi estabelecida em três estudos clínicos multicêntricos, randomizados, duplo cego, placebo controlado, em pacientes que tiveram crises focais/parciais refratárias com ou sem generalização secundária. A formulação em comprimidos foi utilizada em todos esses estudos. Nesses estudos, 904 pacientes foram randomizados com placebo, 1000 mg, 2000 mg ou 3000 mg/dia. Os pacientes inscritos no Estudo 1 ou no Estudo 2 tiveram crises focais/parciais refratárias por pelo menos 2 anos e usaram 2 ou mais fármacos antiepilépticos (FAEs) clássicos. Os pacientes incluídos no Estudo 3 tiveram crises refratárias por pelo menos 1 ano e utilizaram pelo menos um FAE clássico. No período do estudo, pacientes estavam utilizando um regime de dose estável de pelo menos um e poderiam utilizar no máximo dois FAEs. Durante o período basal, pacientes tiveram pelo menos duas crises focais/parciais durante cada período de 4 semanas.

Estudo 1:

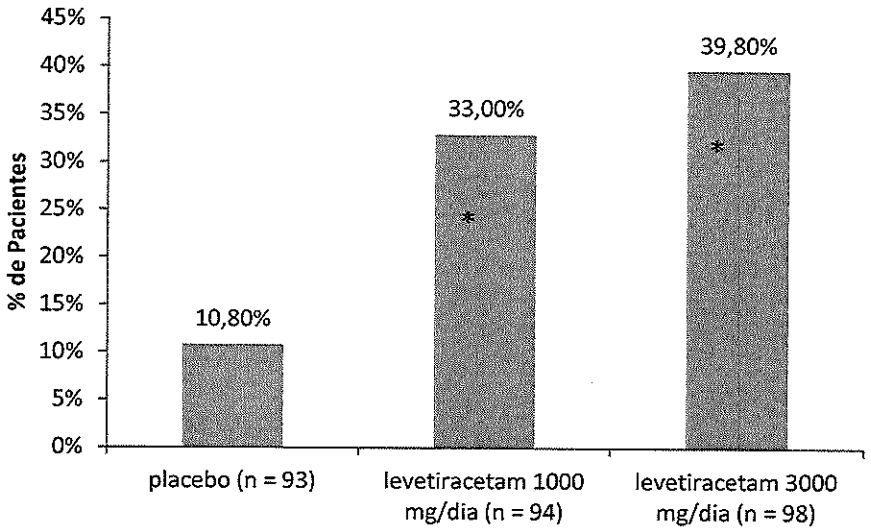
O Estudo 1 foi um estudo duplo cego, placebo controlado, grupo paralelo conduzido em 41 centros nos Estados Unidos comparando levetiracetam 1000 mg/dia (N=98), levetiracetam 3000 mg/dia (N=101) e placebo (N=95) administrado em doses igualmente divididas duas vezes ao dia. Após um período basal prospectivo de 12 semanas, pacientes foram randomizados para um dos três grupos de tratamento descritos acima. Um tratamento de 18 semanas consistiu em um período de 6 semanas seguidos por um período de avaliação de dose fixa de 12 semanas, durante as quais regimes de FAEs se mantiveram constantes. A medida primária de eficácia foi uma comparação entre grupos da redução percentual da frequência das crises focais/parciais semanais em comparação ao placebo ao longo de todo o período de avaliação (considerando as últimas 2 semanas de titulação
+ 12 semanas do período de avaliação). Variáveis secundárias de resultado incluíram a taxa de respondedores (incidência de pacientes com uma redução maior ou igual a 50% a partir do basal na frequência de crises focais/parciais). Os resultados da análise do Estudo 1 estão disponíveis na Tabela 1.

Tabela 1: Redução na média contra placebo na frequência semanal de crises focais/parciais no Estudo 1.

	Placebo (N^a=95)	**Levetiracetam 1000 mg/dia (N^a=98)**	**Levetiracetam 3000 mg/dia (N^a=101)**
n^a	93	94	98
Percentual de redução na frequência de crise parcial contra o placebo	-	20,9%*	27,7%*

* P≤0,001
N^a = nº total de pacientes na população com intenção de tratar (ITT), n^a = nº de pacientes durante o período de avaliação

A porcentagem de pacientes (eixo y) que alcançaram uma redução maior ou igual a 50% nas taxas de crises semanais a partir do basal na frequência de crises focais/parciais ao longo do período de avaliação (considerando as 2 últimas semanas da titulação + 12 semanas do período de avaliação) nos 3 grupos de estudo (eixo x) está representada na figura 1:



*P<0,001 *versus* placebo (regressão logística)

Estudo 2:

O Estudo 2 foi um estudo duplo cego, placebo controlado, cruzado, conduzido em 62 centros na Europa comparando levetiracetam 1000 mg/dia (N=106), levetiracetam 2000 mg/dia (N=106) e placebo (N=112) administrado em doses divididas igualmente duas vezes ao dia.
O primeiro período do estudo (Período A) foi desenhado para ser analisado como um estudo de grupo paralelo. Após um período de base prospectivo de até 12 semanas, os pacientes foram randomizados em um dos três grupos de tratamento descritos acima. Um período de tratamento de 16 semanas consistiu em um período de titulação de 4 semanas, seguidos por um período de avaliação de dose fixa de 12 semanas, durante as quais regimes concomitantes de FAE foram mantidos constantes. O desfecho primário de eficácia foi uma comparação entre a redução percentual na frequência de crises focais/parciais semanais em relação ao placebo durante o período de avaliação. As variáveis secundárias dos resultados incluíram a taxa de resposta (incidência de pacientes com uma redução maior ou igual a 50% a partir do basal na frequência de crise parcial). Os resultados das análises do Período A estão disponíveis na Tabela 2.

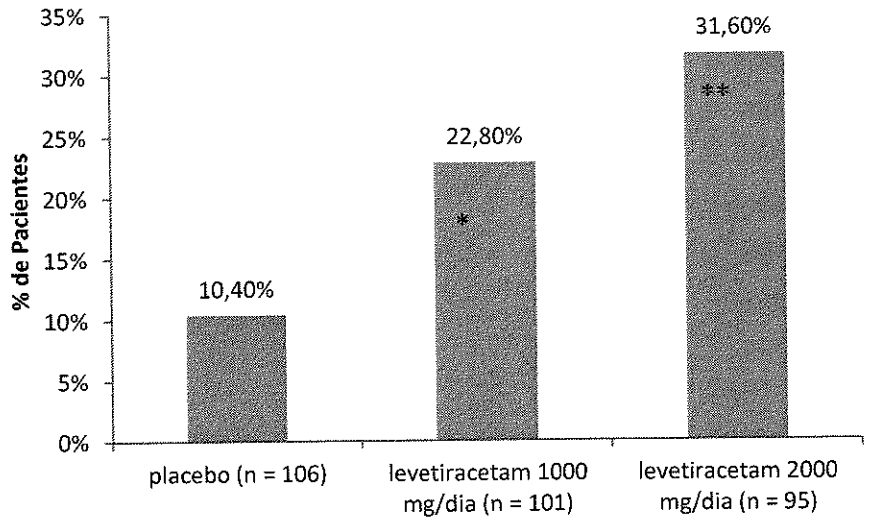
Tabela 2: Redução na média contra placebo na frequência semanal de crises focais/parciais no Estudo 2: Período A.

	Placebo (N^a=112)	**Levetiracetam 1000 mg/dia (N^a=106)**	**Levetiracetam 2000 mg/dia (N^a=106)**
n^a	106	101	95
Percentual de redução na frequência de crise parcial contra o placebo	-	16,4%*	17,7%**

*P=0,006, **P=0,003

N^a = nº de pacientes na população com intenção de tratar (ITT); n^a = nº de pacientes na população com intenção de tratar (ITT) durante o período de avaliação

A porcentagem de pacientes (eixo y) que alcançaram uma redução maior ou igual a 50% nas taxas de crises semanais a partir do basal na frequência de crises focais/parciais ao longo do período de tratamento randomizado (titulação + período de avaliação) nos 3 grupos de estudo (eixo x) está representada na figura 2:



*P=0,019; **P<0,001 *versus* placebo (regressão logística)

- Estudo 3

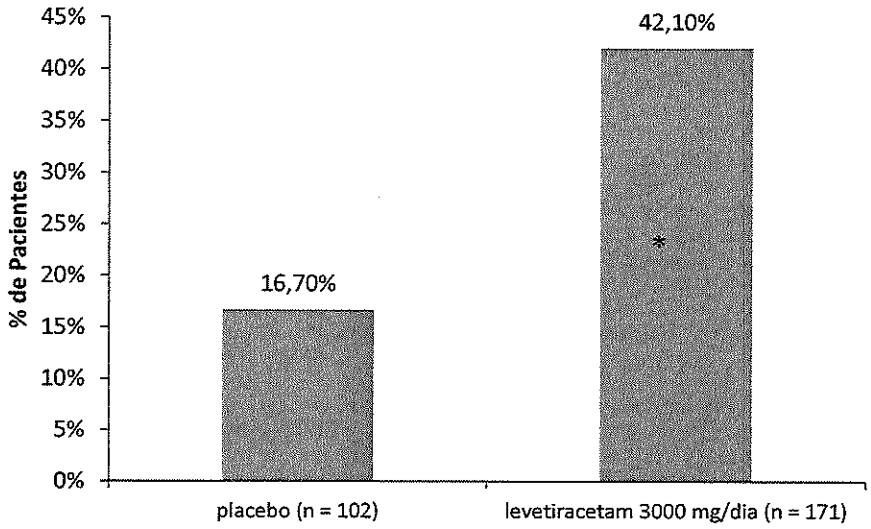
O Estudo 3 foi um estudo duplo cego, placebo controlado, grupo paralelo, conduzido em 47 centros na Europa comparando levetiracetam 3000 mg/dia (N=181) e placebo (N=105) administrados em pacientes com crises focais/parciais refratárias, com ou sem generalização secundária, recebendo somente um FAE concomitante. A droga em estudo foi administrada em duas doses divididas.
Após um período de base de 12 semanas, os pacientes foram randomizados em um dos dois grupos de tratamento descritos acima. O período de tratamento de 16 semanas consistiu em um período de titulação de 4 semanas, seguido por um período de avaliação de 12 semanas com dose fixa de levetiracetam administrado como terapia adjuvante (*add-on*) e um período de 2 semanas para seleção de respondedores, durante o qual doses concomitantes de FAEs foram mantidas constantes. O desfecho primário de eficácia foi a comparação entre grupos da redução percentual da frequência de crises semanais em relação ao placebo ao longo de todo o período randomizado de avaliação *add-on* (considerando 12 semanas de avaliação com dose fixa de levetiracetam administrado como terapia adjuvante + 2 semanas do período de seleção de respondedores). As variáveis de desfecho secundário incluíram a taxa de respondedores (incidência de pacientes com uma redução maior ou igual a 50% a partir do basal na frequência de crises focais/parciais). A Tabela 3 possui os resultados da análise do Estudo 3.

Tabela 3: Redução na média contra placebo na frequência semanal de crises focais/parciais no Estudo 3.

	Placebo (N^a=105)	**Levetiracetam 3000 mg/dia (N^a=181)**
n^a	102	171
Percentual de redução na frequência de crise parcial contra o placebo	-	22,2%*

* P<0,001
N^a= nº total de pacientes na população com intenção de tratar (ITT); n^a= nº de pacientes no período de avaliação *add-on*

A porcentagem de pacientes (eixo y) que alcançaram uma redução maior ou igual a 50% nas taxas de crises semanais a partir do basal na frequência de crises focais/parciais ao longo do período de avaliação *add-on* (considerando 12 semanas de avaliação com dose fixa de levetiracetam administrado como terapia adjuvante + 2 semanas do período de seleção de respondedores) nos 2 grupos de estudo (eixo x) está representada na figura 3:



* P<0,001 *versus* placebo (regressão logística)

Em uma análise agrupada destes três estudos, a porcentagem de pacientes que alcançaram 50% ou mais de redução a partir do basal na frequência de crises focais/parciais por semana em uma dose estável (12/14 semanas) foi de 27,7%, 31,6% e 41,3% para pacientes com 1000, 2000 ou 3000 mg de levetiracetam respectivamente, e 12,6% para pacientes recebendo placebo.

Crises focais/parciais em pacientes pediátricos com epilepsia

- População pediátrica (4 a 16 anos de idade)

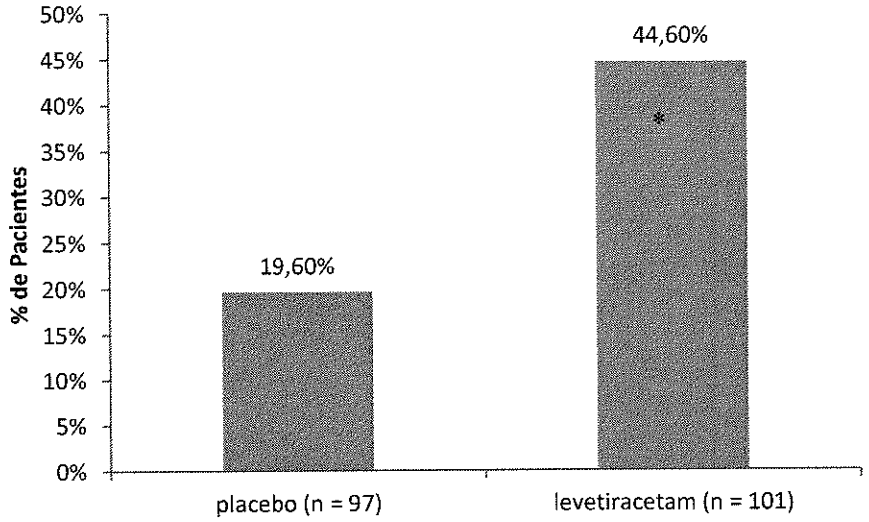
A eficácia de levetiracetam como terapia adjuvante (juntamente com outras drogas antiepilépticas) em pacientes pediátricos foi estabelecida em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, placebo-controlado, conduzido em 60 centros na América do Norte, em crianças de 4 a 16 anos de idade com crises focais/parciais não controladas por fármacos antiepilépticos (FAEs) padrão. Pacientes elegíveis com uma dose estável de 1-2 FAEs, que ainda vivenciaram pelo menos 4 crises focais/parciais durante as 4 semanas antes da triagem, assim como pelo menos 4 crises focais/parciais em cada um dos dois períodos de 4 semanas do período basal, foram randomizados para receber levetiracetam ou placebo. A população inscrita incluiu 198 pacientes (levetiracetam = 101, placebo = 97) com crises refratárias parciais, com ou sem generalização secundária. O estudo consistiu em um período basal de 8 semanas e um período de titulação de4 semanas seguido por um período de avaliação de 10 semanas. O doseamento teve início com uma dose de 20 mg/kg/dia em duas doses divididas. Durante o período de tratamento, as doses de levetiracetam foram ajustadas em incrementos de 20 mg/kg/dia, com intervalos de 2 semanas para a dose alvo de 60 mg/kg/dia. O desfecho primário de eficácia foi a comparação entre grupos do percentual de redução na frequência de crises focais/parciais semanais em relação ao placebo durante todo o período randomizado de 14 semanas (titulação + período de avaliação). As variáveis de desfecho secundário incluíram a taxa de respondedores (incidência de pacientes com redução maior ou igual a 50% a partir do basal na frequência de crises focais/parciais por semana). Na tabela 4 estão disponibilizados os resultados deste estudo:

Tabela 4: Redução na média contra placebo na frequência semanal de crises focais/parciais.

	Placebo (n=97)	**Levetiracetam (n=101)**
Percentual de redução na frequência de crise parcial contra o placebo	-	26,8%*

* P=0,0002

A porcentagem de pacientes (eixo y) que alcançaram uma redução maior ou igual a 50% nas taxas de crises semanais a partir do basal na frequência de crises focais/parciais ao longo de todo o período de tratamento randomizado (titulação + período de avaliação) dentro dos dois grupos de tratamento (eixo x) é apresentada na figura 4.



* P=0,0002 *versus* placebo

Com a continuidade do tratamento de longo prazo, 11,4% dos pacientes ficaram livres de crises por pelo menos 6 meses e 7,2% ficaram livres de crises por pelo menos 1 ano.

Crises mioclônicas em pacientes ≥ 12 anos de idade

A eficácia de levetiracetam como terapia adjuvante (juntamente com outras drogas antiepilépticas) em pacientes de 12 anos de idade ou mais com epilepsia mioclônica juvenil foi estabelecida em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, placebo controlado, conduzido em 37 centros de 14 países. Pacientes elegíveis com uma dose estável de 1 FAE que vivenciaram uma ou mais crises mioclônicas por dia por pelo menos 8 dias durante o período basal de 8 semanas foram randomizados tanto para levetiracetam quanto para placebo. A população inscrita incluiu 120 pacientes (levetiracetam = 60, placebo = 60) com epilepsia idiopática generalizada, que incluiu epilepsia mioclônica juvenil, epilepsia tipo ausência juvenil ou epilepsia com crises tônico-clônicas generalizadas ao despertar. A maioria era de pacientes com epilepsia mioclônica juvenil. Pacientes foram titulados por 4 semanas com uma dose alvo de 3000 mg/dia e tratados com uma dose estável de 3000 mg/dia por 12 semanas (período de avaliação). A droga de estudo foi administrada em duas doses. O desfecho primário de eficácia foi a proporção de pacientes com uma redução de pelo menos 50% no número de dias por semana com uma ou mais crises mioclônicas durante o período de tratamento (titulação + período de avaliação) quando comparado com o basal. Variáveis de desfecho secundário incluíram ausência de crise (crises mioclônicas) e taxa de resposta na frequência de crise mioclônica por semana durante o período de tratamento. A tabela 5 apresenta os resultados deste estudo para o desfecho primário de eficácia.

Tabela 5: Taxa de resposta (redução maior ou igual a 50% a partir do basal) em dias de crise mioclônica por semana

	Placebo (n=60)	**Levetiracetam (n=60)**
Percentual de respostas	23,3%	58,3%*

* P=0,0002

Com a continuidade do tratamento a longo prazo, 28,6% dos pacientes ficaram livres das crises mioclônicas por pelo menos 6 meses e 21% ficaram livres das crises mioclônicas por pelo menos 1 ano.

Crises tônico-clônicas primárias generalizadas em pacientes ≥ 6 anos de idade

A eficácia de levetiracetam como terapia adjuvante (juntamente com outras drogas antiepilépticas) em pacientes de 6 anos de idade ou mais com epilepsia idiopática generalizada com crises tônico-clônicas primárias generalizadas (PGTC) foi estabelecida em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, placebo controlado, conduzido em 50 centros de 8 países. Pacientes elegíveis com uma dose estável de 1 ou 2 FAEs que vivenciaram pelo menos 3 crises PGTC durante o período basal combinado (pelo menos uma convulsão PGTC durante 4 semanas antes do período basal prospectivo e pelo menos uma crise PGTC durante as 4 semanas do período basal prospectivo) foram randomizados para levetiracetam ou para placebo. O período basal combinado de 8 semanas é referido como "linha basal" no restante desta seção. A população incluída foi de 164 pacientes (levetiracetam = 80, placebo = 84) com epilepsia idiopática generalizada (predominantemente epilepsia mioclônica juvenil, epilepsia ausência juvenil, epilepsia ausência infantil ou crises generalizadas tônico-clônicas ao despertar). Cada uma dessas síndromes de epilepsia idiopática generalizada foi bem representada nesta população de pacientes. Os pacientes foram titulados por 4 semanas com uma dose alvo de 3000 mg/dia para adultos ou uma dose alvo pediátrica de 60 mg/kg/dia e tratados com uma dose estável de 3000 mg/dia (ou 60 mg/kg/dia para crianças) por 20 semanas (período de avaliação). A droga de estudo foi administrada em duas doses igualmente divididas/dia.

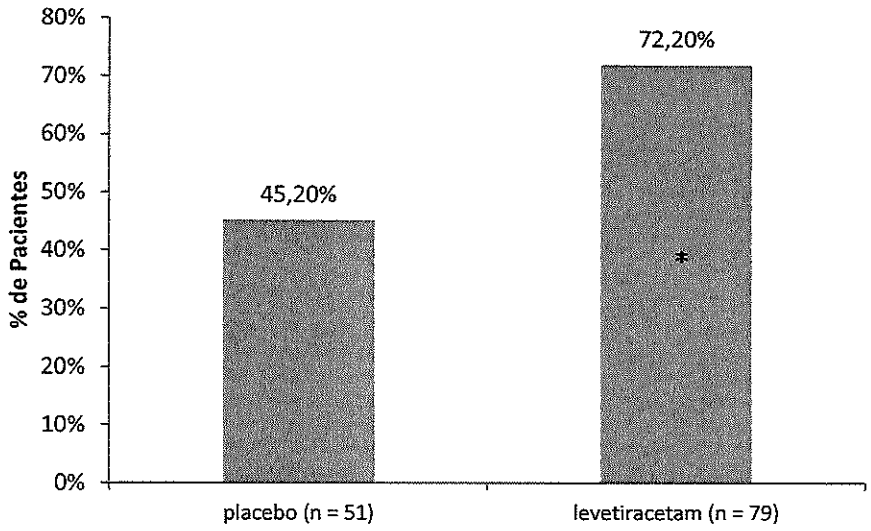
O desfecho primário de eficácia foi a redução percentual a partir do basal na frequência das crises PGTC semanais para os grupos de tratamento com levetiracetam e placebo durante o período de tratamento (titulação + período de avaliação). Houve uma diminuição estatisticamente significativa a partir do basal da frequência de PGTC nos pacientes tratados com levetiracetam em comparação aos pacientes tratados com placebo. A significância estatística *versus* placebo indica um valor p de <0,05.

Tabela 6: Redução percentual média na frequência de crises PGTC por semana

	Placebo (n=84)	**Levetiracetam (n=78)**
Efeito do tratamento na redução percentual da frequência de crises PGTC	-	28,3%*

* P=0,004

A porcentagem de pacientes (eixo y) que alcançaram uma redução maior ou igual a 50% nas taxas de crises semanais a partir do basal na frequência de crises PGTC durante todo o período de tratamento randomizado (titulação + período de avaliação) nos dois grupos de tratamento (eixo x) é apresentada na figura 6.



* estatisticamente significante *versus* placebo

Com a continuidade do tratamento a longo prazo, 47,4% dos pacientes ficaram livres das crises tônico-clônicas por pelo menos 6 meses e 31,5% ficaram livres das crises tônico-clônicas por pelo menos 1 ano.

Referências:

- Clinical study report N01061: A multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, positive controlled trial comparing the efficacy and safety of levetiracetam (1000 to 3000 mg/day oral b.i.d.) to carbamazepine (400 to 1200 mg/day oral b.i.d.), used as monotherapy for up to a maximum of 121 weeks in subjects (≥ 16 years) newly or recently diagnosed as suffering from epilepsy, and experiencing partial or generalized tonic-clonic seizures.
- Clinical study report N132: Evaluation of the efficacy and tolerability of ucb L059 (500 and 1500 mg b.i.d., tablets) add-on treatment in epileptic patients with partial onset seizures: a 38- week double-blind placebo-controlled parallel multicentre trial.
- Clinical study report N051: Evaluation of the efficacy and tolerability of ucb L059 (500 and 1000 mg b.i.d., tablets) add-on treatment in refractory epileptic patients with partial onset seizures: a 32-week double-blind placebo-controlled crossover multicenter trial.
- Clinical study report N138: Evaluation of the efficacy and tolerability of ucb L059 (1500 mg b.i.d., 500 mg tablets) monotherapy in epileptic patients with complex partial onset seizures, having experienced improved seizure control under add-on treatment.
- Clinical study report N159: Evaluation of The Efficacy and Tolerability of Levetiracetam Add-On Treatment in Refractory Pediatric Patients With Partial Onset Seizures: A 28- Week Double- Blind, Placebo-Controlled Multi-Center Trial (4 years to <16 years)
- Clinical study report N166: A double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of levetiracetam (LEV) (oral tablets of 500 mg b.i.d.), at a dose of 3000 mg/day as adjunctive treatment in adolescents (≥ 12 years) and adults (≤ 65 years) suffering from idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures.

— Clinical study report N01057: A double-blind, multicenter, randomized, placebo- controlled study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive treatment with 3000 mg/day (pediatric target dose of 60 mg/kg/day) oral levetiracetam (LEV) (166, 250, and 500 mg tablets), in adult and pediatric subjects (4-65 years) suffering from idiopathic generalized epilepsy with primary generalized tonic-clonic (PGTC) seizures.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

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

- Mecanismo de ação:

O mecanismo de ação do levetiracetam ainda não é elucidado completamente, mas parece ser diferente dos mecanismos antiepilépticos 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 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 proteína 2A da vesícula sináptica, que se correlaciona com a potência da sua proteção anticonvulsivante, no modelo audiogênico de epilepsia em camundongo. Este resultado sugere que a interação entre o levetiracetam e a proteína 2A da vesícula sináptica parece contribuir para o mecanismo de ação antiepiléptica do fármaco.

- Efeitos farmacodinâmicos:

Levetiracetam induz proteção contra a crise em um grande número de modelos animais de crises focais/parciais e primárias generalizadas sem apresentar um efeito pró-convulsivante. O metabólito primário é inativo. No homem, uma atividade em ambas as condições de epilepsia parcial e generalizada (descarga epileptiforme/resposta fotoparoxística) confirmou o perfil farmacológico pré-clínico de largo espectro.

Propriedades farmacocinéticas:

O levetiracetam é um composto altamente solúvel e permeável. O perfil farmacocinético é linear com uma baixa variabilidade intra e inter-individual. Não há alteração da depuração após administração repetida. Não há evidência de qualquer variabilidade relevante relacionada com o sexo, raça ou ritmo circadiano. O perfil farmacocinético é comparável em voluntários saudáveis e em pacientes 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).

- Absorção:

O levetiracetam é rapidamente absorvido após administração por via oral. A biodisponibilidade oral absoluta é próxima a 100%.
Os picos das concentrações plasmáticas ($C_{máx}$) são atingidos aproximadamente 1,1 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 ($C_{máx}$) são habitualmente de 31 e 43 μg/mL, após uma dose única de 1000 mg e de uma dose repetida de 1000 mg duas vezes por dia, respectivamente.

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

- Distribuição:

Não existem dados disponíveis sobre a distribuição nos tecidos em humanos.
Nem o levetiracetam, nem o metabólito 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 metabólito primário, ucb L057, não é suportado pelas isoformas do citocromo hepático P450. A hidrólise do grupo acetamida foi determinável em um vasto número de tecidos incluindo as células sanguíneas. O metabólito ucb L057 é farmacologicamente inativo.
Dois metabólitos menores também foram 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 metabólito primário.
O levetiracetam e seu metabólito primário tem mostrado, *in vitro*, não inibir as isoformas principais do citocromo hepático humano P450 (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2D6, 2C19, 2D6, 2E1 e 1A2), a glucuronil transferase (UGT1A1 e UGT1A6) e as atividades da epóxido-hidroxilase. Além disso, o levetiracetam não afeta a glucuronidação *in vitro* do ácido valproico.
Em hepatócitos humanos em cultura, o levetiracetam teve efeito mínimo ou ausência de efeito sobre a conjugação do etinilestradiol ou CYP1A1/2.
O levetiracetam provocou indução moderada sobre CYP2B6 e CYP3A4 em altas concentrações (680 µg/mL), porém, em concentrações aproximadas do $C_{máx}$ seguindo-se duas doses diárias de 1500 mg, os efeitos não foram considerados biologicamente relevantes. Deste modo, a interação de levetiracetam com outras substâncias, ou vice-versa, é pouco provável.

- Eliminação:

A meia-vida plasmática em adultos foi 7 ± 1 hora e não se alterou com a dose, a 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 intervalo de 48 horas). A excreção via fecal foi responsável por apenas 0,3% da dose.
A excreção urinária cumulativa do levetiracetam e do seu metabólito primário foi responsável por 66% e 24% da dose, respectivamente durante as primeiras 48 horas.
A depuração renal do levetiracetam e do ucb L057 é de 0,6 e 4,2 mL/min/kg, respectivamente, indicando que o levetiracetam é excretado por filtração glomerular com subsequente reabsorção tubular e que o metabólito primário é igualmente excretado por secreção tubular ativa, em adição à filtração glomerular. A eliminação do levetiracetam está correlacionada com a depuração da creatinina.

- Idosos:

Nos idosos, a meia-vida é aumentada em cerca de 40% (10 a 11 horas). Isto está relacionado com a diminuição da função renal nestes indivíduos (vide seção Posologia e Modo de Usar).

- População pediátrica:

- Crianças (4 aos 12 anos)

Após uma administração oral de dose única (20 mg/kg) a crianças epiléticas, a meia-vida do levetiracetam foi de 6 horas. A depuração corporal aparente foi de 1,43 mL/min/kg.
Após uma administração de doses orais repetidas (20 a 60 mg/kg/dia) a crianças epiléticas (4 a 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 meia-vida de eliminação foi de, aproximadamente, 5 horas. A depuração corporal aparente foi de 1,1 mL/min/kg.

Na análise farmacocinética populacional efetuada em pacientes com idades entre 1 mês e 16 anos após administração oral, 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.
Nas análises farmacocinéticas populacionais verificou-se um aumento de cerca de 20% na depuração aparente do levetiracetam quando este foi coadministrado com fármaco antiepiléptico (FAE) indutor enzimático.

- Comprometimento renal:
A depuração corporal aparente de levetiracetam e do seu metabólito primário está correlacionada com a depuração da creatinina. Recomenda-se, além disso, o ajuste da dose diária de manutenção de Etira, com base na depuração de creatinina em pacientes com comprometimento renal moderado e grave (vide seção Posologia e Modo de Usar).
Nos indivíduos adultos em fase anúrica terminal, a meia-vida foi aproximadamente 25 e 3,1 horas, durante períodos inter-diálise e intra-diálise, respectivamente.
A remoção fracional do levetiracetam foi de 51%, durante uma sessão comum de dialálise de 4 horas.

-Comprometimento hepático:

Em indivíduos com comprometimento hepático leve (Child-Pugh A) e moderado (Child-Pugh B), a farmacocinética de levetiracetam permaneceu inalterada. Na maioria dos indivíduos com comprometimento hepático grave (Child-Pugh C), a depuração corpórea total foi de 50% comparado a pacientes normais, mas a diminuição da depuração renal foi responsável pela maior parte da diminuição (vide seção Posologia e Modo de Usar).

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a outros derivados da pirrolidona ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Descontinuação

De acordo com a prática clínica atual, se Etira tiver que ser descontinuado, recomenda-se que a sua descontinuação seja efetuada de forma gradual (exemplo: nos pacientes acima de 6 anos de idade e com peso superior a 25 kg: reduções de 500 mg duas vezes ao dia, a cada duas a quatro semanas).

- Contagem de células sanguíneas

Casos de diminuição na contagem de células sanguíneas (neutropenia, agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia e pancitopenia) foram descritos em associação à administração de levetiracetam. Contagens completas de células sanguíneas são recomendadas em pacientes apresentando fraqueza, pirexia (febre), infecções recorrentes ou distúrbios de coagulação (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

- Insuficiência renal

A administração de levetiracetam em pacientes com comprometimento renal poderá necessitar de um ajuste da dose. Em pacientes com comprometimento grave da função hepática, recomenda-se a avaliação da função renal antes de selecionar a dose (vide seção Posologia e Modo de Usar).

- Suicídio

Foram notificados suicídio, tentativa de suicídio e ideias e comportamento suicida em pacientes tratados com levetiracetam.
Os pacientes devem ser aconselhados a contatar o médico assim que surjam sinais de depressão e/ou ideias e comportamento suicida.
Fertilidade, gravidez e lactação

- Gravidez

Levetiracetam não deve ser usado durante a gravidez a menos que seja clinicamente necessário.

Dados de pós-comercialização de alguns registros de gravidez documentaram os resultados em mais de 1000 mulheres expostas à monoterapia com levetiracetam durante o primeiro trimestre de gravidez. No geral, estes dados não sugerem um aumento substancial no risco de malformações importantes, embora este não possa ser completamente excluído. O tratamento com múltiplos medicamentos antiepilépticos está associado a um risco maior de malformações em comparação à monoterapia e, portanto, esta deve ser considerada.

Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (vide Dados de segurança pré-clínica). Tal como acontece com outros medicamentos antiepilépticos, as alterações fisiológicas durante a gravidez podem afetar a concentração de levetiracetam. Houve relatos de diminuição na concentração de levetiracetam durante a gravidez. Esta diminuição é mais pronunciada durante o terceiro trimestre (até 60% da concentração basal antes da gravidez). A descontinuação dos tratamentos antiepilépticos pode resultar na exacerbação da doença, o que pode ser perigoso para a mãe e para o feto. A gravidez de mulheres em tratamento com Etira deve ser monitorada.

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Lactação

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 risco/benefício do tratamento deve ser avaliado tendo em consideração a importância da amamentação.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas. Devido a possíveis sensibilidades individuais diferentes, alguns pacientes poderão apresentar 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 pacientes que executam tarefas especializadas, por exemplo, condução de veículos ou utilização de máquinas.

Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-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 em ratos e em menor grau em camundongos, em níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição em humanos e com possível relevância para o uso clínico foram: alterações hepáticas indicando uma resposta adaptativa, tais como um aumento de peso e hipertrofia centrolobular, infiltração lipídica e aumento das enzimas hepáticas no plasma.

Carcinogênese

O levetiracetam foi administrado em ratos durante 104 semanas em doses de 50, 300 e 1800 mg/kg/dia. A dose mais alta corresponde a 6 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos (3000 mg) em mg/m^2. Esta dose também levou a uma exposição sistêmica (AUC) de aproximadamente 6 vezes a obtida com a dose diária máxima em humanos. Não houve evidência de carcinogenicidade. Dois estudos foram conduzidos em camundongos. Em um estudo, os camundongos receberam levetiracetam na dieta por 80 semanas em níveis de dose de 60, 240 e 960 mg/kg/dia (a dose mais alta é equivalente a 2 vezes a dose máxima diária em mg/m^2 ou em termos de exposição). No segundo estudo, os camundongos receberam levetiracetam através de sonda oral durante 2 anos em níveis de dose de 1000, 2000 e 4000 mg/kg/dia. Devido à baixa sobrevida com a dose de 4000 mg/kg/dia, neste estudo, a dose mais alta foi reduzida para 3000 mg/kg/dia (equivalente a 12 vezes a dose máxima diária recomendada em humanos).

Nenhum dos estudos mostrou evidência de carcinogenicidade.

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 em mg/m^2) e 1200 mg/kg/dia para fetos.

Foram efetuados quatro estudos de desenvolvimento embrio-fetal em coelhos abrangendo as doses de 200, 600, 800, 1200 e 1800 mg/kg/dia. A dose de 1800 mg/kg/dia induziu uma toxicidade maternal marcada e uma diminuição no peso fetal associada ao aumento de incidência de fetos com anomalias cardiovasculares/esqueléticas. O NOAEL foi < 200 mg/kg/dia para as mães e 200 mg/kg/dia para os fetos (igual à dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m^2).

Foi efetuado um estudo de desenvolvimento peri e pós-natal em ratos com doses de levetiracetam de 70, 350 e 1800 mg/kg/dia. O NOAEL foi ≥ 1800 mg/kg/dia para as fêmeas F0, e para a sobrevivência, crescimento e desenvolvimento da ninhada F1 até o desmame (6 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m^2).

Estudos animais realizados em ratos e cães recém-nascidos e jovens demonstraram que não ocorreram efeitos adversos sobre nenhum dos desfechos padronizados para avaliação do desenvolvimento e de maturação, com doses de até 1800 mg/kg/dia (6-17 vezes a dose máxima diária recomendada para humanos, considerando mg/m^2).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Medicamentos antiepilépticos

Dados indicam que levetiracetam não influencia as concentrações séricas de medicamentos antiepilépticos existentes (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina e primidona) e que estes medicamentos antiepilépticos não influenciam a farmacocinética de levetiracetam.

A depuração de levetiracetam foi 22% mais alta em crianças utilizando FAEs indutores enzimáticos comparado com crianças que não estavam utilizando FAEs indutores enzimáticos. O ajuste de dose não é recomendado. Levetiracetam não teve qualquer efeito nas concentrações plasmáticas de carbamazepina, valproato, topiramato ou lamotrigina.

- Probenecida

A probenecida (500 mg quatro vezes ao dia), um agente bloqueador da secreção tubular renal, mostrou inibir a depuração renal do metabólito primário, mas não a do levetiracetam. Contudo, a concentração deste metabólito permanece baixa. Espera-se que outros medicamentos excretados por secreção tubular ativa possam também reduzir a depuração renal do metabólito.
O efeito do levetiracetam sobre o probenecida não foi estudado e o efeito de levetiracetam sobre outros medicamentos secretados ativamente, exemplo, AINEs, sulfonamidas e metotrexato é desconhecido.

- Contraceptivos orais e outras interações farmacocinéticas

Levetiracetam 1000 mg por dia não influenciou a farmacocinética dos contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel); os parâmetros endócrinos (hormônio 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, contraceptivos orais e varfarina não influenciou a farmacocinética do levetiracetam.

- Antiácidos

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

- Laxantes

Foram observados relatos isolados de diminuição de eficácia quando o laxante osmótico macrogol foi administrado concomitantemente a levetiracetam oral. Assim, a administração oral de macrogol não deve ser realizada dentro de 1 hora (antes ou após) da administração 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Características do medicamento:
Etira 500 mg são comprimidos revestidos amarelos, oblongos, biconvexos e com vinco em ambas as faces.
Etira 1000 mg são comprimidos revestidos brancos, oblongos, biconvexos e liso em ambas as faces.

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR Modo de usar

Os comprimidos revestidos devem ser tomados por via oral, engolidos com líquido. Etira pode ser ingerido com ou sem comida. A dose diária é administrada em duas doses igualmente divididas (a cada 12 horas), aproximadamente no mesmo horário de cada dia.

Posologia

- Doses para Monoterapia no tratamento de crises focais/parciais, com ou sem generalização secundária em pacientes a partir dos 16 anos com diagnóstico recente de epilepsia

A dose inicial recomendada é de 250 mg duas vezes ao dia, a qual poderá ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 500 mg duas vezes ao dia, após duas semanas. A dose pode ainda ser aumentada em incrementos de 250 mg duas vezes ao dia, a cada duas semanas, dependendo da resposta clínica. A dose máxima é de 1500 mg duas vezes ao dia.
Não foram conduzidos estudos clínicos para Monoterapia no tratamento de crises focais/parciais, com ou sem generalização secundária em pacientes com menos de 16 anos e diagnóstico recente de epilepsia (vide Resultados de Eficácia).

- Doses para Terapia adjuvante no tratamento de:

- Crises focais/parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia.
- Crises mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos e peso igual ou acima de25 kg, com epilepsia mioclônica juvenil.
- Crises tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia idiopática generalizada.

Terapia adjuvante em adultos (≥ 18 anos) e adolescentes (12 a 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg:

A dose terapêutica inicial é de 500 mg/duas vezes ao dia. Esta dose poderá ser iniciada no primeiro dia de tratamento.
Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose diária poderá ser aumentada até o máximo de 1500 mg/duas vezes ao dia. A alteração das doses pode ser efetuada com aumentos ou reduções de 500 mg/duas vezes ao dia, a cada duas a quatro semanas.

Terapia adjuvante em crianças (dos 6 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 ao dia.

Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada até 30 mg/kg duas vezes ao dia. A alteração das doses não deve exceder aumentos ou reduções de 10 mg/kg duas vezes ao dia, a 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 crianças e adolescentes (a partir de 6 anos e com peso inferior a 50 kg):

Peso	Dose inicial: 10 mg/kg duas vezes ao dia	Dose máxima: 30 mg/kg duas vezes ao dia
20 kg [1]	200 mg duas vezes ao dia	600 mg duas vezes ao dia
25 kg	250 mg duas vezes ao dia	750 mg duas vezes ao dia
A partir de 50 kg [2]	500 mg duas vezes ao dia	1500 mg duas vezes ao dia

[1] Crianças com peso igual ou inferior a 25 kg devem, preferencialmente,iniciar o tratamento com Etira (levetiracetam) solução oral.
[2] A posologia em crianças e adolescentes com 50 kg ou mais é igual à dos adultos

A forma farmacêutica comprimido revestido não é adaptada para bebês e crianças com menos de 6 anos Etira (levetiracetam) solução oral é a forma farmacêutica ideal para uso nestapopulação.

Além disso, as concentrações disponíveis de Etira comprimidos revestidos não são apropriadas para o tratamento inicial em crianças com peso inferior a 25 kg, para pacientes com dificuldade de deglutir comprimidos ou para administração de doses menores que 250 mg Em todas estas situações deve ser utilizada Etira (levetiracetam) solução oral.

Ajustes de dose para populações especiais

- Idosos (a partir de 65 anos)

É recomendado um ajuste de dose em pacientes idosos com alteração da função renal (vide abaixo).

- Pacientes com comprometimento renal

A dose diária de levetiracetam deverá ser individualizada de acordo com a função renal, pois a depuração está relacionada com a função renal. Para crianças com comprometimento renal, as doses de levetiracetam devem ser ajustadas com base na função renal, uma vez que sua depuração está relacionada com a função renal. Esta recomendação é baseada em um estudo com pacientes adultos com comprometimento renal.

Consultar as tabelas a seguir e ajustar a dose conforme indicado. Para usar as tabelas de doseamento, uma estimativa da depuração da creatinina em pacientes (CLcr) em mL/min/1,73 m^2 é necessária.

Para adultos e adolescentes com peso igual ou superior a 50 kg, o CLcr em mL/min pode ser calculado a partir da determinação da creatinina sérica (mg/dL) usando a fórmula seguinte:

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

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

$$CLcr\ (mL/min/1{,}73\ m^2) = \frac{CLcr(mL/min) \times 1{,}73}{SP\ paciente\ (m^2)}$$

Para adolescentes mais novos, crianças e bebês, utilizando a seguinte fórmula (fórmula de Schwartz):

$$CLcr = \frac{Altura(cm) \times ks}{Creatinina\ sérica\ (mg/dL)}$$

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

Ajuste de dose em pacientes com peso superior a 50 kg e comprometimento da função renal:

Grupo	**Depuração de creatinina (mL/min/1,73 m^2)**	**Dosagem e frequência**
Normal	> 80	500 a 1500 mg/ duas vezes ao dia
Leve	50-79	500 a 1000 mg/ duas vezes ao dia
Moderado	30-49	250 a 750 mg/ duas vezes ao dia

Grave	< 30	250 a 500 mg/ duas vezes ao dia
Pacientes em fase terminal de doença renal sujeitos à diálise (1)	-	500 a 1000 mg uma vez ao dia (2)

(1) É recomendada uma dose de ataque de 750 mg no primeiro dia de tratamento com levetiracetam.
Após a diálise, é recomendada uma dose suplementar de 250 a 500 mg.
Ajuste de dose para crianças e adolescentes, a partir de 6 anos, com peso inferior a 50 kg e comprometimento da função renal:

Grupo	**Depuração de creatinina (mL/min/1,73 m²)**	**Dosagem e frequência [1]** **Crianças e adolescents com peso inferior a 50 kg**
Normal	> 80	10 a 30 mg/kg (0,10 a 0,30 mL/kg) duas vezes ao dia
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 mL/kg) duas vezes ao dia
Moderado	30-49	5 a 15 mg/kg (0,05 a 0,15 mL/kg) duas vezes ao dia
Grave	< 30	5 a 10 mg/kg (0,05 a 0,10 mL/kg) duas vezes ao dia
Pacientes em fase terminal de doença renal sujeitos à diálise	-	10 a 20 mg/kg (0,10 a 0,20 mL/kg) duas vezes ao dia [2 3]

[1] Etira (levetiracetam) solução oral deve ser usado para doses inferiores a 250 mg e para pacientes incapazes de deglutir comprimidos
[2] É recomendada uma dose de ataque de 15 mg/kg (0,15 mL/kg) no primeiro dia de tratamento de levetiracetam.

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

- Pacientes com comprometimento hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose em pacientes com comprometimento hepático leve a moderado. Em pacientes com comprometimento hepático grave, a depuração de creatinina poderá subestimar o comprometimento renal. Portanto, é recomendada uma redução de 50% da dose diária de manutenção, quando a depuração de creatinina for < 60 mL/min/1,73 m².

- Descontinuação do tratamento:

No caso de interrupção do tratamento, tal como para outros medicamentos antiepilépticos, Etira deverá ser descontinuado gradualmente (vide Advertências e Precauções).

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Estudos clínicos

Levetiracetam foi administrado em mais de 3000 indivíduos e pacientes. Mil e vinte e três (1023) pacientes com epilepsia participaram dos estudos clínicos controlados. Dados combinados de segurança desses estudos conduzidos em pacientes adultos mostraram que 46,4% e 42,2% dos pacientes tiveram reações adversas nos grupos levetiracetam e placebo, respectivamente, e que 2,4% e 2% dos pacientes experimentaram reações adversas sérias nos grupos levetiracetam e placebo, respectivamente.
As reações adversas mais comumente reportadas foram sonolência, astenia e tontura. Na análise combinada de segurança não houve evidência da relação dose-resposta, mas a incidência e severidade de reações adversas relacionadas ao Sistema Nervoso Central diminuíram com o tempo. Na monoterapia, 49,8% dos pacientes apresentaram pelo menos uma reação adversa. As reações adversas mais frequentemente relatadas foram fadiga e sonolência.

Um estudo conduzido em pacientes pediátricos (4 a 16 anos) mostrou que 55,4% dos pacientes do grupo levetiracetam e 40,2% dos pacientes do grupo placebo relataram reações adversas. Reações adversas sérias foram relatadas por 0,0% dos pacientes do grupo levetiracetam e 1% dos pacientes do grupo placebo.
Os eventos adversos mais comumente reportados foram sonolência, hostilidade, nervosismo, instabilidade emocional, agitação, anorexia, astenia e dor de cabeça na população pediátrica. Os resultados de segurança em pacientes pediátricos foram consistentes com o perfil de segurança de levetiracetam em adultos, exceto pelas reações adversas de comportamento e psiquiátricas, que foram mais comuns em crianças que em adultos (38,6% *versus* 18,6%). Entretanto, o risco relativo foi similar em crianças se comparado aos adultos.
Um estudo de segurança pediátrico duplo cego, placebo controlado com um desenho de não inferioridade avaliou os efeitos cognitivos e neuropsicológicos de levetiracetam em crianças de 4 a 16 anos de idade com crises focais/parciais. Concluiu-se que levetiracetam não foi diferente (não inferior) do placebo considerando-se a alteração em relação ao basal na pontuação do teste Leiter- R Atenção e Memória (*Memory Screen Composite*) na população por-protocolo. Os resultados relacionados ao funcionamento comportamental e emocional indicaram uma piora nos pacientes tratados com levetiracetam no comportamento agressivo, como mensurado de forma padronizada e sistemática, utilizando um instrumento validado (CBCL – *Achenback Child Behavior Checklist*). Os pacientes, no entanto, que receberam levetiracetam no estudo aberto de acompanhamento de longo prazo não apresentaram piora no funcionamento comportamental e emocional.
Um estudo conduzido em adultos e adolescentes com crises mioclônicas (12 a 65 anos) mostrou que 33,3% dos pacientes do grupo levetiracetam e 30% dos pacientes no grupo placebo relataram reações adversas. As reações adversas mais comumente relatadas foram dor de cabeça e sonolência. A incidência de reações adversas em pacientes com crises mioclônicas foi mais baixa do que em pacientes adultos com crises focais/parciais (33,3% versus 46,4%).
Um estudo conduzido em adultos e crianças (4 a 65 anos) com epilepsia idiopática generalizada com crises tônico-clônicas primárias generalizadas mostrou que 39,2% dos pacientes do grupo levetiracetam e 29,8% dos pacientes do grupo placebo relataram reações adversas. A reação adversa mais comumente relatada foi fadiga.

A incidência de reações adversas relatadas dos estudos clínicos foi:

Reação muito comum (> 1/10):
- Distúrbios do Sistema Nervoso: astenia, sonolência e dor de cabeça
- - Infecções e infestações: nasofaringite
- Distúrbios Cardiovasculares: Aumento da pressão arterial diastólica em crianças;
- - Distúrbios gastrointestinais: vômito
- Distúrbios musculoesqueléticos: Redução da densidade mineral óssea.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10):
- Distúrbios gerais: astenia, fadiga, edema periférico.
- Distúrbios gastrointestinais: diarreia, gastrenterite, perda de apetite, náusea, dor abdominal.
- Distúrbios do sangue: leucopenia, eosinofilia, neutropenia
- Distúrbios hepáticos: aumento do número de enzimas hepáticas.
- Distúrbios musculoesqueléticos: artralgia, dor cervical.
- Distúrbios do Sistema Nervoso: amnésia, ataxia, confusão, tontura, distúrbio de cognição, tremor, parestesia, vertigem.
- Distúrbios Oftálmicos: conjuntivite, diplopia, otalgia.
- Distúrbios psiquiátricos: comportamento anormal, agressividade, depressão, hostilidade, insônia, alteração de humor.
- Distúrbios do metabolismo e nutrição: aumento de apetite, ganho de peso, anorexia
O risco de anorexia é maior quando topiramato é coadministrado com levetiracetam.
- Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: tosse, congestão nasal, faringite, rinite.
- Outros: dor.

Reação incomum (≥ 1/1000 a < 1/100)
- Distúrbios psiquiátricos: ideação suicida, crise epiléptica parcial, sintomas psicóticos.

- Experiência pós-comercialização:

Na experiência pós-comercialização, distúrbios psiquiátricos e do sistema nervoso foram as mais frequentemente relatadas.

Adicionalmente às reações adversas relatadas durante os estudos clínicos e listadas acima, as seguintes reações adversas foram reportadas na experiência pós-comercialização. Os dados são insuficientes para suportar uma estimativa da incidência na população a ser tratada.

- Distúrbios do sangue e do sistema linfático: leucopenia, neutropenia, pancitopenia (com supressão da medula óssea identificada em alguns dos casos) e agranulocitose.
- Distúrbios do sistema imune: reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), reações anafiláticas.
- Distúrbios do metabolismo e nutrição: hiponatremia
- Distúrbios psiquiátricos: comportamento anormal, raiva, ataque de pânico, ansiedade, estado de confusão, alucinação, distúrbios psicóticos, suicídio, tentativa de suicídio e ideação suicida.
- Distúrbios do sistema nervoso: parestesia, coreoatetose, discinesia, letargia, distúrbio de marcha.

- Distúrbios da pele e do sistema subcutâneo: necrólise tóxica epidérmica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme, alopecia e angioedema.

Em vários casos de alopecia, a recuperação foi observada com a descontinuação do levetiracetam.

- Distúrbios do tecido conectivo e musculoesquelético: fraqueza muscular, rabdomiólise e aumento da enzima creatina-fosfoquinase no sangue.
- Distúrbios gastrointestinais: pancreatite.
- Distúrbios hepatobiliares: hepatite, insuficiência hepática.
- Distúrbios do sistema renal e urinário: dano renal agudo.
- Investigações: teste anormal da função hepática, perda de peso. Descrição das reações adversas selecionadas:

A prevalência de rabdomiólise e aumento da enzima creatina-fosfoquinase no sangue é significativamente mais alta em pacientes japoneses em relação aos pacientes não japoneses.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

- Sintomas

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

- Tratamento

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0515

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP 30.138
Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20° andar
São Paulo – SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

CAC
Central de Atendimento a Clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/08/2020	-	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	Implementação imediata – será enviado no HMP 2021	Inclusão Menor de Sulco	31/07/2020	**VP** 1.PARA QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO? 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? **VPS** 1.INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos Revestidos 500 mg e 1000 mg
27/02/2019	0185912/19-9	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Comprimidos Revestidos 500 mg e 1000 mg

ETIRA
(levetiracetam)

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
comprimidos revestidos
500 mg e 1000 mg

BULA PARA PACIENTE
Bula de acordo com a Resolução – RDC nº 47/2009

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ETIRA
levetiracetam

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de 500 mg: embalagem com 15 e 30 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 1000 mg: embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de Etira 500 mg contém:
levetiracetam.....500 mg
Excipientes: macrogol, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido de Etira 1000 mg contém:
levetiracetam.....1000 mg
Excipientes: macrogol, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, talco e dióxido de titânio.

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Etira é indicado como monoterapia (não combinado com outros medicamentos antiepilépticos) para o tratamento de crises focais/parciais, com ou sem generalização secundária, em pacientes com 16 anos ou mais e diagnóstico recente de epilepsia.

Etira é indicado como terapia adjuvante (utilizado com outros medicamentos antiepilépticos) para o tratamento de:
- Crises focais/parciais, com ou sem generalização, em adultos, adolescentes e crianças com idade acima de 6 anos e peso igual ou superior a 25 kg, com epilepsia;
- Crises mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia mioclônica juvenil;
- Crises tonicoclônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade e peso igual ou superior a 25 kg com epilepsia idiopática generalizada.

Para bebês e crianças com menos de 25 kg o tratamento deve ser iniciado com Etira (levetiracetam) solução oral.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O mecanismo de ação do levetiracetam não está totalmente esclarecido.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve utilizar Etira se você tem alergia a levetiracetam ou a outros derivados de pirrolidona (ex.: piracetam), ou a qualquer outro componente deste medicamento.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Fale com o seu médico antes de tomar Etira:

- Se você tiver doença renal ou hepática, ou se for idoso, siga as instruções do seu médico. Ele poderá decidir se a sua dose deve ser ajustada.
- Se você detectar um aumento na gravidade das crises (por exemplo, aumento do número), contate o seu médico.
- Um pequeno número de pessoas que iniciaram tratamento com antiepilépticos como levetiracetam teve pensamentos de autoagressão ou suicídio. Se você tiver algum sintoma de depressão ou ideias suicidas, contate de imediato o seu médico.
- Se você tiver transtornos psiquiátricos e mudanças de comportamento como agressividade, agitação, raiva, ansiedade, apatia, depressão, hostilidade, irritabilidade e transtornos psicóticos.

No caso de interrupção do tratamento, tal como para outros medicamentos antiepilépticos, Etira deverá ser descontinuado gradualmente para evitar o aumento das crises. Consulte seu médico sobre como proceder.

Casos de diminuição na contagem de células sanguíneas – neutropenia (redução de neutrófilos), agranulocitose (redução acentuada de granulócitos), leucopenia (redução de glóbulos brancos), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas) e pancitopenia (número reduzidode todas as células do sangue) – foram descritos em associação com a administração de levetiracetam. Contagens completas de células sanguíneas são recomendadas em pacientes apresentando fraqueza, febre, infecções recorrentes ou distúrbios de coagulação (vide item 8. Quais Os Males Que Este Medicamento Pode Me Causar?).

- Pode ser observado o agravamento das crises epilépticas, especialmente ao iniciar o tratamento ou no aumento de dose.

Interações medicamentosas

- Com outros medicamentos antiepilépticos:

Não foi observada interação de levetiracetam com fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, primidona, topiramato e lamotrigina.

- Com probenecida:

O efeito de levetiracetam sobre a eliminação da probenecida não foi estudado. O efeito de levetiracetam sobre medicamentos normalmente eliminados pelos rins, como anti-inflamatórios não esteroidais (ex.: diclofenaco e ibuprofeno), sulfonamidas (ex.: sulfassalazina e sulfametoxazol) e metotrexato não é conhecido.

- Com contraceptivos orais:

Não foi observada interação entre levetiracetam e contraceptivos orais (etinilestradiol e levonorgestrel).

- Com digoxina e varfarina:

Não foi observada interação de levetiracetam com digoxina e varfarina.

- Com antiácidos:

Não há dados a respeito da influência de antiácidos sobre a absorção de levetiracetam.

- Com laxantes:

Foram observados relatos isolados de diminuição de eficácia quando o laxante macrogol foi administrado junto com levetiracetam oral. Assim, a administração oral de macrogol não deve ser realizada dentro de 1 hora (antes ou após) da administração de levetiracetam.

- Com alimentos e álcool:

Os alimentos não alteram significativamente o nível de levetiracetam no sangue. O levetiracetam pode

ser ingerido com ou sem alimentos. Como medida de precaução, não ingira bebidas alcoólicas durante o tratamento com Etira.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Gravidez e Amamentação
Etira não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja clinicamente necessário. O risco potencial de malformações hereditárias não pode ser completamente excluído. O tratamento com múltiplos medicamentos antiepilépticos está associado com um maior risco de malformações hereditárias em comparação com a monoterapia, portanto, esta pode ser considerada.
Estudos em animais revelaram efeitos indesejáveis na reprodução.

Como acontece com outros medicamentos antiepilépticos, alterações durante a gravidez podem afetar a concentração do levetiracetam. Houve relatos de diminuição de concentração do levetiracetam durante a gravidez. Esta diminuição é maior durante o terceiro trimestre. A descontinuação do tratamento com antiepilépticos pode resultar em piora da doença, que pode ser prejudicial à mãe e ao bebê. Mulheres em tratamento com Etira devem ser monitoradas pelo médico.
Se estiver grávida, ou achar que está grávida, informe ao seu médico.

O levetiracetam é eliminado no leite materno, por isso, a amamentação não é recomendada durante o tratamento. Entretanto, se o tratamento com Etira for necessário durante a amamentação, você e seu médico deverão decidir se o uso de Etira e a amamentação devem continuar.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
Etira pode reduzir a sua capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas, dado que Etira pode fazê-lo sentir-se sonolento ou apresentar outros sintomas relacionados ao sistema nervoso central, no início do tratamento ou após um aumento da dose. Desta forma, recomenda-se cautela aos pacientes na execução destas atividades.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Características do medicamento:
Etira 500 mg são comprimidos revestidos amarelos, oblongos, biconvexos e com vinco em ambas as faces.
Etira 1000 mg são comprimidos revestidos brancos, oblongos, biconvexos e lisos em ambas as faces.

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Modo de usar
Engolir os comprimidos de Etira com uma quantidade suficiente de líquido (exemplo: um copo com água). A dosagem diária deve ser administrada em duas doses igualmente divididas (a cada 12 horas), aproximadamente no mesmo horário de cada dia.
Etira pode ser ingerido com ou sem alimentos. Após a administração oral, o gosto amargo de levetiracetam pode ser sentido.

Posologia
- Doses para Monoterapia (não combinado com outros medicamentos antiepilépticos) no tratamento de crises focais/parciais, com ou sem generalização secundária em pacientes a partir dos 16 anos com diagnóstico recente de epilepsia:

A dose inicial recomendada é de 250 mg duas vezes ao dia, a qual pode ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 500 mg duas vezes ao dia, após duas semanas. Esta dose pode ser aumentada ainda em mais 250 mg duas vezes ao dia, a cada duas semanas, dependendo da sua resposta clínica. A dose máxima é de 1500 mg duas vezes ao dia. Seu médico deverá lhe orientar sobre ajustes de dose.

Não foram conduzidos estudos clínicos para Monoterapia no tratamento de crises focais/parciais, com ou sem generalização secundária em pacientes com menos de 16 anos e diagnóstico recente de epilepsia.

- Doses para Terapia adjuvante (combinado com outros medicamentos antiepilépticos) no tratamento de:

- Crises focais/parciais com ou sem generalização secundária em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 6 anos e peso igual ou superior a 25 kg, com epilepsia.
- Crises mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos e peso igual ou acima de 25 kg, com epilepsia mioclônica juvenil.
- Crises tonicoclônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 6 anos de idade e peso igual ou superior a 25 kg, com epilepsia idiopática generalizada.

Terapia adjuvante em adultos e adolescentes (12 aos 17 anos) com peso igual ou superior a 50 kg:

A dose terapêutica inicial é de 500 mg/duas vezes ao dia. Esta dose pode ser iniciada no primeiro dia de tratamento. Dependendo da sua resposta clínica e tolerância, a dose diária pode ser aumentada para até o máximo de 1500 mg/duas vezes ao dia. Estes ajustes de dose podem ser realizados com aumentos ou reduções de 500 mg/duas vezes ao dia, a cada duas a quatro semanas. Seu médico deverá lhe orientar sobre ajustes de dose.

Terapia adjuvante em crianças (6 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 ao dia. Dependendo da sua resposta clínica e tolerância, a sode pode ser aumentada até 30 mg/kg duas vezes ao dia. Estes ajustes de dose não podem ser realizados com aumentos ou decréscimos maiores que 10 mg/kg duas vezes ao dia, a cada duas semanas. A menor dose eficaz deve ser usada. O médico deverá orientar sobre ajuste de dose.

O médico irá prescrever a forma farmacêutica, apresentação e concentração mais apropriadas para você, de acordo com seu peso, idade e dosagem.

Etira comprimidos não é adaptado para administração a bebês e crianças com menos de 6 anos. Para estas populações, Etira (levetiracetam) solução oral é mais apropriado.

Além disso, as concentrações disponíveis de Etira em comprimidos não são apropriadas para o tratamento inicial de crianças com peso inferior a 25 kg, para pacientes com dificuldade de deglutir comprimidos e para administração de doses menores de 250 mg. Nestas situações deve ser utilizado Etira (levetiracetam) solução oral.

Ajuste de dose para populações especiais:
Nos casos em que o ajuste de dose for necessário, o médico indicará a dose de levetiracetam adequada.

- Idosos:
O ajuste de dose é recomendado em pacientes idosos com função renal reduzida.
- Insuficiência renal (dos rins):
Uma vez que o levetiracetam é eliminado pelos rins, a dose diária de levetiracetam deve ser individualizada de acordo com a sua função renal. Para crianças com comprometimento da função renal, esta recomendação se baseia em um estudo realizado em pacientes adultos com insuficiência renal. Seu médico irá determinar como está sua função renal para verificar se é necessário ajustar sua dose.
- Insuficiência hepática (do fígado):
Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática de leve a moderada. Em pacientes com insuficiência hepática grave, o ajuste de dose é recomendado.

Duração do tratamento:
O tratamento com Etira deve ser continuado durante o tempo que o seu médico indicar.
Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
Interrupção do tratamento:
No caso de interrupção do tratamento, tal como para outros medicamentos antiepilépticos, Etira deverá ser descontinuado gradualmente. Seu médico irá orientar sobre a interrupção gradual de Etira.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso tenha se esquecido de tomar Etira:
Contatar o seu médico se você se esqueceu de tomar uma ou mais doses.
Não tome uma dose em dobro para compensar um comprimido que você se esqueceu de tomar.
Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou do seu médico, ou do cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- astenia (fraqueza)sonolência;
- dor de cabeça;
- nasofaringite (inflamação aguda ou crônica da mucosa nasal da nasofaringe);
- aumento da pressão arterial diastólica em crianças;
- vômito;
- redução da densidade mineral óssea.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
- anorexia* (perda de apetite), aumento de peso;
- comportamento anormal, agressividade, depressão, hostilidade, insônia, alteração de humor;

- astenia, fadiga, edema periférico;
- amnésia (perda de memória), coordenação anormal/ataxia (impedimento dos movimentos coordenados), confusão, tontura, distúrbio de cognição, tremor, parestesia (formigamento / dormência). vertigem (sensação de estar rodando);
- diplopia (visão dupla), visão borrada, conjuntivite;
- artralgia (dor nas articulações), dor no pescoço;
- infecção;
- tosse, congestão nasal, faringite, rinite;
- diarreia, gastrenterite, perda de apetite, náusea, dor abdominal.

* O risco de anorexia é mais alto quando o topiramato é administrado com levetiracetam.

Reações adversas com frequências não conhecidas:
- pancitopenia (número reduzido de todas as células do sangue e plaquetas), com supressão da medula óssea em alguns casos;
- agranulocitose (redução acentuada de granulócitos, um tipo de glóbulo branco);
- leucopenia (redução de glóbulos brancos);
- neutropenia (redução de neutrófilos, um tipo de glóbulo branco);
- Reação ao medicamento com eosinofilia (redução do número de eosinófilos, um tipo de glóbulo branco) e sintomas sistêmicos, reações anafiláticas;
- hiponatremia (baixa concentração de sódio no sangue);
- suicídio, tentativa de suicídio e ideação suicida, distúrbios psicóticos, alterações do comportamento, alucinação, ira, ansiedade, confusão, ataque de pânico;
- coreoatetose (associação de movimentos involuntários contínuos, uniformes e lentos e rápidos), discinesia (movimentos repetitivos involuntários), letargia, alteração na maneira de andar;
- teste anormal da função hepática, falência hepática, hepatite;
- alopecia (perda de cabelo), síndrome de Stevens-Johnson (erupção extensa com bolhas e descamação da pele), necrólise epidérmica tóxica (forma mais grave da síndrome de Stevens-Johnson), eritema multiforme (erupção cutânea, que pode formar bolhas e assemelha-se a alvos pequenos) e angioedema;
- fraqueza muscular, rabdomiólise (destruição de fibras musculares) e aumento da enzima creatinofosfoquinase no sangue;
- pancreatite (inflamação do pâncreas);
- dano renal agudo.

A prevalência de rabdomiólise e aumento da enzima creatinofosfoquinase no sangue é significativamente mais alta em pacientes japoneses em relação aos pacientes não japoneses.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações adversas indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Os efeitos secundários possíveis de uma superdose com levetiracetam são sonolência, agitação, agressão, diminuição do nível de consciência, depressão da respiração e coma.
Contate o seu médico se você tomou mais comprimidos do que deveria.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0515

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP 30.138

Registrado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20° andar
São Paulo-SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 31/07/2020.

CAC
Central de Atendimento a Clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
24/08/2020	-	10451- MEDICAMENTO NOVO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	Implementação imediata – será enviado no HMP 2021	Inclusão Menor de Sulco	31/07/2020	**VP** 1.PARA QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO? 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? **VPS** 1.INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos Revestidos 500 mg e 1000 mg
27/02/2019	0185912/19-9	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula	VP/VPS	Comprimidos Revestidos 500 mg e 1000 mg