

LECZA[®]XR

Apsen Farmacêutica S.A.
Comprimido Revestido de Liberação
Prolongada
500 mg e 750 mg

LECZA® XR

levetiracetam

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de liberação prolongada de 500 mg. Caixa com 7 ou 30 comprimidos.

Comprimido revestido de liberação prolongada de 750 mg. Caixa com 7 ou 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:

levetiracetam.....500 mg

excipientes q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, hipromelose, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco e dióxido de titânio.

Cada comprimido revestido de liberação prolongada contém:

levetiracetam.....750 mg

excipientes q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, hipromelose, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

LECZA® XR é indicado como monoterapia para o tratamento de crises focais/parciais em pacientes a partir dos 16 anos com epilepsia.

LECZA® XR é indicado como terapia adjuvante no tratamento de:

- Crises focais/parciais em pacientes com idade superior a 12 anos, com epilepsia refratária.
- Crises mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos, com epilepsia mioclônica juvenil.
- Crises tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 12 anos de idade, com epilepsia idiopática generalizada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Crises focais/parciais em adultos e adolescentes a partir de 12 anos com epilepsia

- Monoterapia:

A eficácia de levetiracetam em comprimidos revestidos de liberação prolongada na conversão para monoterapia foi estabelecida em estudo clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por histórico, com período de avaliação de 18 semanas (titulação de dose por 2 semanas, período de 6 semanas para retirada de drogas antiepilépticas (FAE) de base e período de tratamento monoterápico de 10 semanas), em pacientes de 12 a 75 anos, com crises focais/parciais¹.

Neste estudo, os pacientes estavam recebendo doses estáveis de no máximo 2 FAEs durante o período basal de 8 semanas. Os pacientes em tratamento com 2 FAEs recebiam pelo menos 50% da dose de manutenção mínima recomendada para 1 dos FAEs.

Os pacientes foram randomizados para receberem 1000 mg de levetiracetam/dia ou 2000 mg de levetiracetam/dia e suas respostas foram comparadas àquelas do grupo de controle histórico.

A superioridade estatística foi considerada demonstrada se o limite superior de um intervalo de confiança (IC) de 95% de 2 lados para a porcentagem de pacientes atendendo aos critérios de saída nos grupos levetiracetam permaneceu abaixo do limite inferior de predição a 95% de 67,8% derivado dos dados de controle histórico.

Os critérios de saída foram um ou mais dos seguintes: (1) aumento de 2 vezes na frequência de convulsão parcial em qualquer período de tratamento de 4 semanas em relação ao basal, (2) aumento de 2 vezes na maior frequência de crises consecutivas em 2 dias, ocorridas durante o período basal, (3) ocorrência de uma convulsão generalizada (se nenhuma tiver acontecido nos 6 meses anteriores à randomização, (4) um episódio de Mal Epiléptico ou prolongação ou piora da duração ou frequência de crises, consideradas pelo investigador como passíveis de intervenção.

Para o grupo levetiracetam 2000 mg/dia, a estimativa da porcentagem de pacientes atendendo a pelo menos 1 critério de saída foi de 37,5% (IC 95%: 29,7%, 45,3%). O limite superior do IC 95% de 2 lados (45,3%) foi menor que o limite inferior de 67,8% derivado a partir de dados de controle histórico.

- Terapia adjuvante:

A eficácia de levetiracetam em comprimidos revestidos de liberação prolongada como terapia adjuvante foi estabelecida em um estudo clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado realizado em 7 países com pacientes que apresentaram crises focais/parciais refratárias, com ou sem generalização secundária².

Os pacientes envolvidos tiveram pelo menos 8 crises focais/parciais com ou sem generalização, durante o período basal de 8 semanas e pelo menos 2 crises focais/parciais em cada intervalo de 4 semanas do período basal. Os pacientes estiveram em regime posológico estável de no mínimo 1 FAE e poderiam receber no máximo 3 FAEs.

Após um período basal prospectivo de 8 semanas, 158 pacientes foram randomizados para receber placebo (PBO, N = 79) ou levetiracetam em comprimidos revestidos de liberação prolongada (2 x 500 mg) (LEV, N=79), administrados uma vez ao dia durante um período de tratamento de 12 semanas.

O desfecho primário de eficácia foi a frequência semanal de crises focais/parciais ao longo do período de tratamento. A redução percentual estimada em relação ao placebo foi de 14,4% (estatisticamente significativo; LEV n=75; PBO n=78).

Crises mioclônicas em pacientes a partir de 12 anos

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 países³. 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 crisesônico-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 1 apresenta os resultados deste estudo para o desfecho primário de eficácia.

Tabela 1: 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 a partir de 12 anos

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 países⁴. 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.

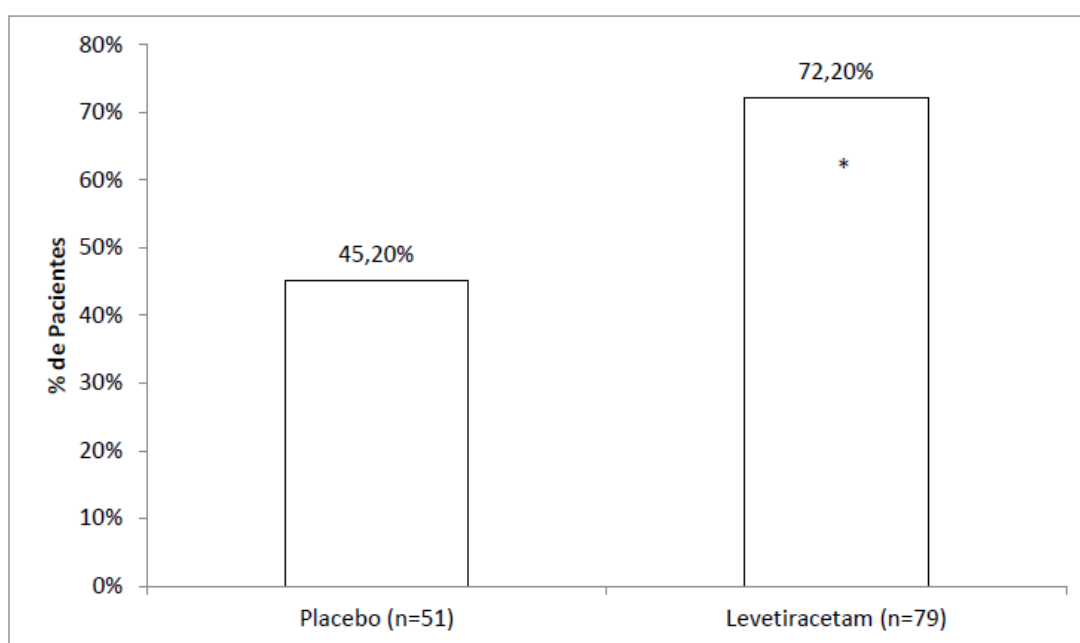
O desfecho primário de eficácia foi a redução percentual a partir do basal na frequência das crises PGTC semanais para os grupos de tratamento com levetiracetam e placebo durante o período de tratamento (titulação + período de avaliação). Houve uma diminuição estatisticamente significativa a partir do 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 2: 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 1.



* 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:

1. Clinical study report N01280: A multi-center, double-blind, historical control, randomized conversion to monotherapy study with Keppra XR for treatment of partial onset seizures.

2. Clinical study report N01235: A double-blind, placebo-controlled, randomized efficacy and safety study of levetiracetam extended release formulation (LEV XR), administered as 2x500 mg LEV XR tablets once daily as add-on therapy in subjects from 12 to 70 years with refractory epilepsy suffering from partial onset seizures.
3. 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.
4. 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 antiepiléticas existentes.

Mecanismo de ação:

O mecanismo de ação do levetiracetam ainda não é elucidado completamente, mas parece ser diferente dos mecanismos antiepiléticos já existentes. Experiências *in vitro* e *in vivo* sugerem que o levetiracetam não altera as características básicas da célula nem a neurotransmissão normal.

Estudos *in vitro* mostram que o levetiracetam afeta os níveis de Ca^{2+} intraneuronais, pela inibição parcial das correntes 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 antiepilética 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:

A biodisponibilidade dos comprimidos de liberação prolongada é similar àquela dos comprimidos de liberação imediata. A farmacocinética (AUC e C_{max}) mostrou ser proporcional à dose após administração única de 1000 mg, 2000 mg e 3000 mg de levetiracetam em comprimidos de liberação prolongada. O pico de concentração plasmática (C_{max}) ocorre em cerca de 4 horas. A administração única de 2 comprimidos revestidos de liberação prolongada de 500 mg, uma vez ao dia, produziu valores comparáveis de C_{max} e AUC em relação à administração de 1 comprimido de liberação imediata de 500 mg, duas vezes ao dia, em condição de jejum. Após múltiplas doses de comprimido de liberação prolongada, a extensão de exposição (AUC_{0-24}) foi similar àquela obtida com a administração de múltiplas doses do comprimido de liberação imediata.

C_{max} e C_{min} foram reduzidas em 17% e 26%, respectivamente, após múltiplas doses de comprimidos de liberação prolongada, em comparação aos de liberação imediata.

Dois comprimidos de liberação prolongada de 750 mg foram bioequivalentes à administração única de 3 comprimidos de liberação prolongada de 500 mg.

A ingestão de refeição calórica e rica em gorduras antes da administração de comprimidos de liberação prolongada resultou em maiores C_{max} e tempo médio para obtenção do pico de concentração plasmática (T_{max} 2 horas mais longo).

A relação de eficácia entre as mesmas doses diárias de comprimidos de liberação prolongada e imediata não foi estudada.

Nota: o levetiracetam é lentamente liberado por difusão a partir do gel formado na ingestão (quando a matriz de hipromelose do comprimido está em contato com água ou fluidos fisiológicos) e é absorvido ao longo de todo o trato gastrointestinal. Os pacientes podem, ocasionalmente, observar comprimidos vazios nas fezes.

- 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_{max} 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 ubc 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 (12 aos 16 anos)

Após uma administração oral de dose única (20 mg/dia) 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/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 antiepilético (FAE) indutor enzimático.

Um estudo aberto foi conduzido para comparar a farmacocinética de comprimidos de liberação prolongada em pacientes pediátricos com idades entre 12 e 16 anos e em adultos, após administrações repetidas. A AUC e a C_{max} foram equivalentes nos 2 grupos etários.

- 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 levetiracetam, 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 diálise 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 LECZA® XR tiver que ser descontinuado, recomenda-se que a sua descontinuação seja efetuada de forma gradual (exemplo: nos adultos e adolescentes com peso

superior a 50 kg: reduções de 1000 mg ao dia, a cada duas a quatro semanas; para crianças e adolescentes com menos de 50 kg de peso, a diminuição da dose não deve exceder 20 mg/kg ao dia, a cada duas 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 LECZA® XR 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).

Em pacientes em fase terminal de doença renal sujeitos à diálise, é recomendado o uso de levetiracetam comprimidos revestidos de liberação imediata ao invés de LECZA® XR.

- Suicídio

Foram notificados suicídio, tentativa de suicídio e ideias e comportamento suicida em pacientes tratados com levetiracetam.

Os pacientes e seus cuidadores devem ser aconselhados a contatar o médico assim que surjam sinais de depressão e/ou ideias e comportamento suicida.

- Transtornos psiquiátricos e alterações no comportamento

LECZA® XR pode causar alterações no comportamento (por exemplo, agressividade, agitação, raiva, ansiedade, apatia, depressão, hostilidade e irritabilidade) e sintomas psicóticos. Os pacientes tratados com levetiracetam devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas psiquiátricos.

- Agravamento de crises epiléticas

Pode ser observada uma reação paradoxal do agravamento de crises epiléticas, especialmente ao iniciar o tratamento ou no aumento da dose.

A falta de eficácia ou o agravamento de crises epiléticas foi relatado em pacientes com epilepsia associada à mutação no gene SCN8A.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo “torsades de pointes”, que é potencialmente fatal (morte súbita).

Fertilidade, gravidez e lactação

- Gravidez

LECZA® XR 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 LECZA® XR durante o primeiro trimestre de gravidez. No geral, estes dados não sugerem um aumento substancial no risco de mal formações importantes, embora este não possa ser completamente excluído. O tratamento com múltiplos medicamentos antiepilépticos está associado a um risco maior de mal formações 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 LECZA® XR 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 LECZA® XR for necessário durante a amamentação, o benefício/risco do tratamento deve ser avaliado tendo em consideração a importância da amamentação.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode

causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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.

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas no início do tratamento ou ao aumentara dose, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

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/m². 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/m² 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/m²) e 1200 mg/kg/dia para fetos.

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

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

Estudos animais realizados em ratos e cães recém-nascidos e jovens demonstraram que não ocorreram efeitos adversos sobre nenhum dos 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/m²).

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Medicamentos antiepilépticos

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

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

Conservar o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade.

LECZA® XR (comprimidos revestidos de liberação prolongada) tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

LECZA® XR 500 mg é um comprimido revestido oblongo, branco, biconvexo e liso.

LECZA® XR 750 mg é um comprimido revestido oblongo, branco, biconvexo e liso.

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. LECZA® XR pode ser ingerido com ou sem comida. A dose diária é administrada em dose única, aproximadamente no mesmo horário de cada dia.

O pico de concentração plasmática (C_{max}) ocorre em cerca de 4 horas. O tempo para obtenção do pico de concentração plasmática (T_{max}) é cerca de 3 horas mais longo em relação ao comprimido de liberação imediata.

Posologia

- Doses para Monoterapia no tratamento de crises focais/parciais em pacientes a partir dos 16 anos com epilepsia

A dose inicial recomendada é de 500 mg ao dia, a qual poderá ser aumentada para uma dose terapêutica inicial de 1000 mg ao dia, após duas semanas. A dose pode ainda ser aumentada em incrementos de 500 mg ao dia, a cada duas semanas, dependendo da resposta clínica. A dose máxima é de 3000 mg ao dia.

Não foram conduzidos estudos clínicos para Monoterapia no tratamento de crises focais/parciais em pacientes com menos de 12 anos com epilepsia (vide Resultados de Eficácia).

- Doses para Terapia adjuvante no tratamento de:

- crises focais/parciais em pacientes com idade superior a 12 anos, com epilepsia refratária.
- crises mioclônicas em adultos, adolescentes e crianças com idade superior a 12 anos, com epilepsia mioclônica juvenil.
- crises tônico-clônicas primárias generalizadas em adultos, adolescentes e crianças com mais de 12 anos de idade, 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 1000 mg/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 3000 mg/dia. A alteração das doses pode ser efetuada com aumentos ou reduções de 1000 mg/dia, a cada duas a quatro semanas.

Terapia adjuvante em adolescentes (dos 12 aos 17 anos) com peso inferior a 50 kg

A dose terapêutica inicial é de 20 mg/kg ao dia.

Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade, a dose pode ser aumentada até 60 mg/kg ao dia.

A alteração das doses não deve exceder aumentos ou reduções de 20 mg/kg 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 12 anos e com peso inferior a 50 kg):

Peso	Dose inicial: 20 mg/kg ao dia	Dose máxima: 60 mg/kg ao dia
25 kg ⁽¹⁾	500 mg ao dia	1500 mg ao dia
A partir de 50 kg ⁽²⁾	1000 mg ao dia	3000 mg ao dia

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

⁽²⁾ A posologia em crianças e adolescentes com 50 kg ou mais é igual à dos adultos.

Além disso, as concentrações disponíveis de LECZA® XR não são apropriadas para o tratamento inicial em crianças com menos de 25 kg, para pacientes incapazes de deglutir comprimidos ou para administração de doses menores que 500 mg. Em todas estas situações deve ser utilizada a solução oral de levetiracetam.

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 LECZA® XR 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 LECZA® XR 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 m² 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:

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

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

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

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

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

$k_s = 0,55$ para crianças com menos de 13 anos de idade e adolescentes do sexo feminino; $k_s = 0,7$ para adolescentes do sexo masculino.

Ajuste de dose em pacientes adultos e adolescentes 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	1000 a 3000 mg/dia
Leve	50 – 79	1000 a 2000 mg/dia
Moderado	30 – 49	500 a 1500 mg/dia
Grave	< 30	500 a 1000 mg/dia

Ajuste de dose para crianças e adolescentes, a partir de 12 anos, com peso inferior a 50 kg e comprometimento da função renal:

Grupo	Depuração de creatinina (mL/min/1,73 m ²)	Dosagem e frequência ⁽¹⁾
		Crianças e adolescentes com peso inferior a 50 kg
Normal	> 80	20 a 60 mg/kg ao dia
Leve	50 – 79	20 a 40 mg/kg ao dia
Moderado	30 – 49	10 a 30 mg/kg ao dia
Grave	< 30	10 a 20 mg/kg ao dia

⁽¹⁾ levetiracetam solução oral deve ser usado para doses inferiores a 250 mg e para pacientes incapazes de deglutir comprimidos

- 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 antiepiléticos, LECZA[®] XR deverá ser descontinuado gradualmente (vide Advertências e Precauções).

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

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 – Achenbach 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: sonolência e dor de cabeça
- Infecções e infestações: nasofaringite

Reação comum (> 1/100 e < 1/10):

- Distúrbios gastrointestinais: dor abdominal, diarreia, dispepsia, náusea, vômito
- Distúrbios do Sistema Nervoso: crise convulsiva, distúrbio de equilíbrio, tontura, tremor
- Distúrbios psiquiátricos: agressividade, depressão, hostilidade, insônia, irritabilidade, nervosismo
- Distúrbios do metabolismo e nutrição: anorexia

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

- Distúrbios do ouvido e do labirinto: vertigem
- Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: tosse
- Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: rash

Reação incomum ($\geq 1/1000$ a < 1/100)

- Distúrbios do sangue e do sistema linfático: trombocitopenia
- Distúrbios do metabolismo e nutrição: aumento de peso

- Distúrbios psiquiátricos: instabilidade emocional/mudança de humor, agitação
- Distúrbios do Sistema Nervoso: amnésia, coordenação anormal/ataxia cerebelar, distúrbio de atenção, prejuízo de memória
- Distúrbios oculares: diplopia, visão borrada
- Distúrbios da pele e tecido subcutâneo: eczema, prurido
- Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo: mialgia
- Injúria, envenenamento e complicações do procedimento: ferimento

Reação rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

- Infecções e infestações: infecção
- Distúrbios psiquiátricos: distúrbios de personalidade, pensamento anormal
- Distúrbios do Sistema Nervoso: hipercinesia

O padrão de reações adversas no estudo clínico de levetiracetam comprimidos de liberação prolongada aparenta ser pouco diferente daquele observado em estudos clínicos controlados para tratamento de crises focais/parciais com levetiracetam comprimidos de liberação imediata. Isto se deve, possivelmente, ao número reduzido de pacientes no estudo com levetiracetam comprimidos de liberação prolongada em relação aos estudos clínicos com a formulação de liberação convencional. Espera-se, no entanto, que as reações adversas de levetiracetam comprimidos de liberação prolongada sejam similares às aquelas observadas com comprimidos de liberação imediata.

• 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 cardíacos: prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma.

- 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, delírio, ataques 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, agravamento das crises epiléticas.
- 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.

Casos raros de prolongamento do intervalo QT foram observados na vigilância pós-comercialização.

Evidências também sugerem uma possível predisposição da população japonesa à síndrome neuroléptica maligna (SNM).

Casos raros de desenvolvimento de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) em pacientes com histórico subjacente de TOC ou transtornos psiquiátricos foram observados na vigilância pós-comercialização.

As reações de hipersensibilidade em múltiplos órgãos (também conhecidas como Reações Medicamentosas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos, DRESS) foram relatadas em pacientes tratados com alguns medicamentos antiepiléticos. Essas reações são variáveis em expressão, porém, são tipicamente presentes com febre e erupção cutânea e podem estar associadas com envolvimento de

diferentes sistemas de órgãos. Casos potenciais foram raramente relatados com levetiracetam e em caso de suspeita de reação de hipersensibilidade em múltiplos órgãos, o levetiracetam deve ser descontinuado.

Atenção: este produto é um medicamento novo 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 VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0118.0662

Responsável Técnico: Rodrigo de Moraes Vaz

CRF-SP 39.282

Registrado e produzido por:

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 – Santo Amaro

CEP 04755-020 – São Paulo – SP



CNPJ 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

Centro de Atendimento ao Cliente

0800 016 5678

LIGAÇÃO GRATUITA

infomed@apsen.com.br

www.apsen.com.br

® Marca registrada de Apsen Farmacêutica S.A.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO – COM RETENÇÃO DE RECEITA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/06/2026.

LECZA® XR_com_rev_lib_prol_VPS_BDv02





HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA¹

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula ²	Versões (VP/VPS) ³	Apresentações relacionadas ⁴
16/06/2026	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	- 500 MG X 7 COM REV LIB PROL - 500 MG X 30 COM REV LIB PROL - 750 MG X 7 COM REV LIB PROL - 750 MG X 30 COM REV LIB PROL
03/06/2026	0544508/26-2	Notificação de Alteração de Texto	-	-	-	-	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	- 500 MG X 7 COM REV LIB PROL - 500 MG X 30 COM REV LIB



		de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	PROL - 750 MG X 7 COM REV LIB PROL - 750 MG X 30 COM REV LIB PROL
06/12/2024	1669320/24-3	Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	TODOS OS ITENS	VP/VPS	- 500 MG X 7 COM REV LIB PROL - 500 MG X 30 COM REV LIB PROL - 750 MG X 7 COM REV LIB PROL - 750 MG X 30 COM REV LIB PROL

¹ Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

² Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

³ Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).



⁴ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.