

LEVETIRACETAM (KEPPRA®): AKTUALIZÁCIA ÚDAJOV O POUŽÍVANÍ POČAS TEHOTENSTVA

Vážená pani doktorka, vážený pán doktor,

spoločnosť UCB Pharma S.A. by Vás, po dohode s Európskou agentúrou pre lieky a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv, rada informovala o nasledovnom:

Súhrn

- Podľa kumulatívneho opakovaného hodnotenia údajov o tehotných ženách s expozíciou monoterapii levetiracetamom (Keppra®) (viac ako 1800 žien, pričom u viac ako 1500 z nich došlo k expozícii v 1. trimestri) sa nezvyšuje riziko vzniku závažných vrodených malformácií. Tieto údaje však nie sú dostatočné na úplné vylúčenie teratogénneho rizika.
- V súčasnosti sú k dispozícii iba obmedzené dôkazy o neurologickom vývoji detí s expozíciou monoterapii levetiracetamom (Keppra®) *in utero*. Podľa dostupných epidemiologických štúdií (približne u 100 detí s expozíciou *in utero*) sa však nezvyšuje riziko vzniku porúch alebo oneskorení neurologického vývoja.
- Ak pacientka s epilepsiou plánuje otehotnieť, liečbu levetiracetamom (Keppra®) má vždy posúdiť odborný lekár a pacientky majú byť vždy poučené o známych rizikách.
- Na základe dostupných údajov sa levetiracetam (Keppra®) môže užívať počas tehotenstva, ak sa jeho užívanie po dôkladnom posúdení považuje za klinicky potrebné. Pri užívaní počas tehotenstva je potrebné brať do úvahy tieto odporúčania:
 - Odporúča sa podávať najnižšiu účinnú dávku.
 - Ak je to možné, je potrebné uprednostniť monoterapiu, pretože s liečbou viacerými antiepileptikami (antiepileptic drug, AED) môže súvisieť vyššie riziko vzniku vrodených malformácií než pri monoterapii, v závislosti od použitých AED.
 - Je potrebné zabezpečiť primeranú klinickú starostlivosť o tehotné ženy, ktoré sa liečia levetiracetamom (Keppra®), pretože fyziologické zmeny počas tehotenstva môžu znížiť pomer dávky a plazmatickej koncentrácie levetiracetamu (predovšetkým počas 3. trimestra).
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (Summary of Product Characteristics, SmPC) a Písomná informácia pre používateľa (Patient Information Leaflet, PIL) týkajúce sa lieku Keppra® (levetiracetam) boli doplnené tak, aby obsahovali aktualizované informácie.

Dôvody na obavy o bezpečnosť

Závažné vrodené malformácie (Major Congenital Malformation, MCM)

V niektorých štúdiách vykonávaných u zvierat bola pozorovaná reprodukčná toxicita v súvislosti s expozíciou levetiracetamu, avšak celkový dôkaz z literatúry a z neklinických skúšaní, ktorých zadávateľom bola spoločnosť UCB, jednoznačne nenaznačuje teratogénny potenciál levetiracetamu u zvierat.

Na základe klinických údajov z literatúry, z prospektívneho spontánneho hlásenia a z veľkých registrov údajov o AED počas tehotenstva (pozri nižšie) sa nepotvrdilo zvýšené riziko týkajúce sa globálnej miery MCM po expozícii monoterapii levetiracetamom *in utero*. Aj napriek tomu, žiaden z týchto zdrojov neumožňuje úplne vylúčiť teratogénne riziko.

V súvislosti s rizikom vzniku MCM pri užívaní levetiracetamu v rámci polyterapie nemožno dospieť k žiadnemu jednoznačnému záveru, pretože výsledky tehotenstva takisto závisia od iných AED, s ktorými sa levetiracetam podáva.

Údaje z registrov

V nižšie uvedenej tabuľke č. 1 sa uvádzajú miery výskytu MCM súvisiace s prenatálnou expozíciou levetiracetamu podľa rôznych registrov údajov (register údajov o AED počas tehotenstva North American Antiepileptic Drugs Pregnancy Registry [NAAPR], register údajov o AED počas tehotenstva European Registry of AEDs and Pregnancy [EURAP] a register údajov o AED počas tehotenstva spoločnosti UCB), pri ktorých sa berú do úvahy prospektívne sledované tehotenstvá s expozíciou monoterapii levetiracetamom a prospektívne expozície levetiracetamu v kombinácii s inými AED (polyterapia) počas tehotenstva:

Tabuľka č. 1: Miery výskytu MCM pri levetiracetame podľa registrov

Register údajov	Monoterapia			Polyterapia		
	Tehotenstvá s expozíciou	Prípady MCM	Miery výskytu MCM	Tehotenstvá s expozíciou	Prípady MCM	Miery výskytu MCM
EURAP ¹	599	17	2,8 %	Nedostupné	Nedostupné	Nedostupné
NAAPR ²	759	15	2,0 %	485	11	2,3 %
Register údajov o AED počas tehotenstva spoločnosti UCB ³	308	29	9,4 %	135	17	12,6 %

¹ Zdroj: Tomson *a kol.* „Comparative risk of malformation with different antiepileptic drug treatments: EURAP, a prospective observational study“

² Správa registra North American od mája 2016 vrátane výsledkov tehotenstiev k 1. januáru 2016

³ Konečné výsledky štúdie s údajmi k 30. aprílu 2016

Dôležité metodologické rozdiely medzi registrom údajov o AED počas tehotenstva spoločnosti UCB a registrami údajov EURAP a NAAPR (vrátane definície prípadu vrodenej malformácie, dĺžky ďalšieho sledovania a rôzneho spôsobu hlásenia a skupín tehotenstiev s expozíciou iným AED dostupných pre interné porovnávanie) spôsobili veľkú variabilitu v odhadovaných mierach výskytu MCM medzi jednotlivými registrami údajov. Použitím metodológie pre definíciu prípadu

vrodenej malformácie použitej v registri údajov EURAP a NAAPR by sa v skutočnosti vylúčilo 43 % a 80 % prípadov, v uvedenom poradí, označovaných ako MCM v rámci registra údajov o AED počas tehotenstva spoločnosti UCB. Napriek týmto metodologickým rozdielom žiaden z týchto registrov nepreukázal významný dôkaz naznačujúci súvislosť medzi teratogenitou a prenatálnou expozíciou levetiracetamu.

Spontánne hlásenia

K 30. aprílu 2016 bolo spoločnosti UCB spontánne a prospektívne nahlásených 1185 prípadov tehotenstiev s expozíciou levetiracetamu. Spomedzi 423 prípadov, pri ktorých bol spoločnosti UCB oznámené tehotenstvo končiac narodením živého dieťaťa, boli hlásené tieto počty malformácií:

- Spomedzi 230 živonarodených detí s expozíciou monoterapii levetiracetamom *in utero* bolo hlásených 13 malformácií (5,7 %).
- Spomedzi 193 živonarodených detí s expozíciou levetiracetamu v kombinácii s inými AED *in utero* bolo hlásených 12 malformácií (6,2 %).

Interpretácia hlásení po uvedení lieku na trh sa má vykonávať s obozretnosťou vzhľadom na malý pomer prípadov so známym výsledkom, nedostatok referenčnej skupiny, skreslenie pri spätnom hlásení, prekážky pri hláseniach a vzhľadom na neúplnosť dokumentácie o prípadoch. Na základe posúdenia týchto správ o bezpečnosti z individuálnych prípadov súvisiacich s tehotenstvom z databázy údajov o bezpečnosti spoločnosti UCB nemožno poskytnúť dôkaz o príčinnej súvislosti medzi expozíciou levetiracetamu a výskytom MCM.

Toxicita pri neurologickom vývoji

V súčasnosti je k dispozícii iba obmedzené množstvo údajov o neurologickom vývoji detí s expozíciou levetiracetamu *in utero*. Z krátkodobého ďalšieho sledovania živonarodených detí v rámci registra údajov EURAP (12 mesiacov) a NAAPR (4 mesiace) možno vyvodit iba špekulatívne závery (nepřítomnosť hlásených porúch alebo oneskorení neurologického vývoja). V rámci registra údajov o AED počas tehotenstva spoločnosti UCB neboli zistené žiadne významné poruchy/oneskorenia neurologického vývoja u detí s expozíciou monoterapii levetiracetamom *in utero* a sledovaných do veku 3 rokov. Publikácie z literatúry väčšinou pozostávajú z 5 štúdií (3 z nich sa u niektorých pacientov prekrývajú) individuálne analyzujúcich spolu 122 detí s expozíciou monoterapii levetiracetamom *in utero*, pričom vekové rozmedzie nie je u všetkých rovnaké. Napriek tomu žiadna z týchto štúdií nenaznačovala zvýšené riziko neurologického vývoja u detí s expozíciou monoterapii levetiracetamom *in utero*. Tieto obmedzené údaje sú však pravdepodobne nedostatočné na vylúčenie zriedkavých porúch.

Na záver je potrebné povedať, že na základe kumulatívneho opakovaného hodnotenia sa nepotvrdil bezpečnostný signál týkajúci sa teratogenity alebo toxicity pri neurologickom vývoji v súvislosti s monoterapiou levetiracetamom. Tieto údaje sa však nepovažujú za dostatočné na úplné vylúčenie týchto rizík. Liečbu levetiracetamom (Keppra®) má vždy posúdiť odborný lekár, ak pacientka s epilepsiou plánuje otehotnieť, a pacientky majú byť vždy poučené o známych rizikách. Levetiracetam (Keppra®) sa môže užívať počas tehotenstva, ak sa jeho užívanie po dôkladnom posúdení považuje za klinicky potrebné. Odporúča sa podávať najnižšiu účinnú dávku. Ak je to možné, je potrebné uprednostniť monoterapiu, pretože s liečbou viacerými AED môže súvisieť vyššie riziko vzniku vrodených malformácií než pri monoterapii, v závislosti od použitých AED.

26. júla 2018

Výzva na podávanie hlásení

Podozrenia na nežiaduce reakcie týkajúce sa levetiracetamu vrátane reakcií plodu alebo novorodenca pri podávaní lieku tehotnej alebo dojčiacej matke, prosím, naďalej hláste v súlade s národným systémom pre spontánne hlásenie nežiaducich reakcií:

Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv.

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Kontaktné miesto spoločnosti

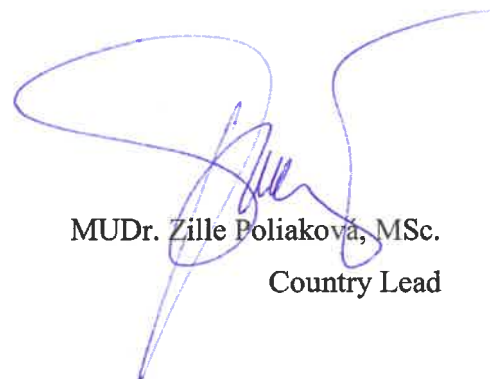
Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na spoločnosť

UCB s.r.o., organizačná zložka, Slovenská republika:

Tel.: + 421 (0) 2 5920 2020

E-mail: UCBCares.SK@ucb.com

S pozdravom,



MUDr. Zille Poliaková, MSc.

Country Lead