

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

LEVETIRACETAM (KEPPRA®):
DATI AGGIORNATI SULL'USO DURANTE LA GRAVIDANZA

9 luglio 2018

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

UCB Pharma S.A., in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desidera informarla di quanto segue:

Riepilogo

- Da una rivalutazione cumulativa dei dati su donne in gravidanza esposte a levetiracetam (Keppra®) in monoterapia (più di 1.800, tra le quali in oltre 1.500 l'esposizione si è verificata durante il 1° trimestre) non è emerso un aumento nel rischio di malformazioni congenite maggiori. Tuttavia, questi dati non sono sufficienti per escludere completamente un rischio teratogeno;
- Al momento, è disponibile solo un numero limitato di dati sullo sviluppo neurologico di bambini esposti *in utero* a levetiracetam (Keppra®) in monoterapia. Tuttavia, gli studi epidemiologici disponibili (condotti su circa 100 bambini esposti *in utero*) non suggeriscono un aumento del rischio di disturbi o ritardi dello sviluppo neurologico;
- Il trattamento con levetiracetam (Keppra®) deve essere sempre riconsiderato da uno specialista nel momento in cui una paziente con epilessia sta pianificando una gravidanza e le pazienti devono essere informate dei rischi noti;
- In base ai dati disponibili, levetiracetam (Keppra®) può essere usato durante la gravidanza, se ritenuto clinicamente necessario dopo un'accurata valutazione. Durante la gravidanza occorre tenere presenti le seguenti raccomandazioni:
 - si raccomanda di utilizzare la dose efficace più bassa;
 - ove possibile, si deve preferire la monoterapia, in quanto la terapia con più farmaci antiepilettici (FAE) potrebbe comportare un maggiore rischio di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, a seconda del/i FAE usato/i in associazione;
 - è necessario garantire un'adeguata presa in carico clinico delle donne in gravidanza trattate con levetiracetam (Keppra®), dal momento che i cambiamenti fisiologici che accompagnano la gravidanza potrebbero ridurre il

rapporto dose/concentrazioni plasmatiche di levetiracetam (soprattutto durante il 3° trimestre);

- **Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e il Foglio illustrativo di Keppra® (levetiracetam) sono stati aggiornati per rispecchiare le informazioni aggiornate.**
- **Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e il Foglio illustrativo degli altri prodotti medicinali contenenti levetiracetam saranno adeguati di conseguenza.**

Premessa sul problema di sicurezza

Malformazioni congenite maggiori (MCM)

Alcuni studi sugli animali hanno riscontrato tossicità riproduttiva associata all'esposizione a levetiracetam, sebbene i dati complessivi dalla letteratura e da studi non clinici sponsorizzati da UCB non sempre suggeriscano un potenziale teratogeno per levetiracetam negli animali.

Dai dati clinici provenienti dalla letteratura, dalle segnalazioni prospettiche spontanee e dagli ampi registri sull'uso di FAE durante la gravidanza (si veda di seguito) non è emersa alcuna evidenza di un aumento del rischio del tasso globale di MCM dopo esposizione *in utero* a levetiracetam in monoterapia. Anche in questo caso, nessuna di queste fonti consente di escludere del tutto un rischio teratogeno.

Non è stato possibile trarre conclusioni chiare sul rischio di MCM correlato all'utilizzo di levetiracetam in un contesto di politerapia, dal momento che gli esiti della gravidanza dipendono anche dall'altro/dagli altri FAE usato/i in associazione con levetiracetam.

Dati provenienti da registri

La Tabella 1 di seguito riporta i tassi di MCM associate all'esposizione prenatale a levetiracetam nei vari registri (Registro nordamericano sull'uso di farmaci antiepilettici durante la gravidanza [NAAPR], Registro europeo dei FAE e della gravidanza [EURAP] e Registro UCB sull'uso di FAE durante la gravidanza), tenendo conto delle gravidanze esposte a levetiracetam in monoterapia seguite in maniera prospettica e delle esposizioni prospettiche delle gravidanze a levetiracetam in combinazione con altri FAE (politerapia):

Tabella1: Tassi di MCM con levetiracetam nei vari registri

Registro	Monoterapia			Politerapia		
	Gravidanze esposte	Casi di MCM	Tassi di MCM	Gravidanze esposte	Casi di MCM	Tassi di MCM
EURAP ¹	599	17	2,8%	ND	ND	ND
NAAPR ²	759	15	2,0%	485	11	2,3%
Registro UCB sull'uso di FAE durante la gravidanza ³	308	29	9,4%	135	17	12,6%

¹ Da Tomson *et al* "Comparative risk of malformation with different antiepileptic drug treatments: EURAP, a prospective observational study"

² Dalla relazione nordamericana di maggio 2016 comprendente gravidanze con esiti acquisiti alla data del 01 gennaio 2016

³ Risultati finali dello studio con dati acquisiti alla data del 30 aprile 2016

Notevoli differenze metodologiche tra il Registro UCB sull'uso di FAE durante la gravidanza ed entrambi i registri EURAP e NAAPR (inclusa la definizione del caso di malformazione congenita, la durata del follow-up e della segnalazione differenziata e i gruppi di gravidanze esposte ad altri FAE disponibili per confronti interni) hanno determinato un'ampia variabilità nei tassi stimati di MCM tra i registri. Infatti, applicando la metodologia per la definizione di caso di malformazione congenita usata nei registri EURAP e NAAPR, verrebbero esclusi rispettivamente il 43% e l'80% dei casi identificati come MCM nel Registro UCB sull'uso di FAE durante la gravidanza. Nonostante queste differenze metodologiche, nessuno dei registri ha dimostrato evidenze significative che suggeriscano un'associazione tra teratogenicità ed esposizione prenatale a levetiracetam.

Segnalazioni spontanee

Alla data del 30 aprile 2016, 1.185 casi di gravidanze esposte a levetiracetam sono stati riportati a UCB in maniera spontanea e prospettica. Tra i 423 casi per i quali lo stato di gravidanza era stato comunicato a UCB e che hanno avuto come esito bambini nati vivi, sono state riportate le seguenti malformazioni:

- Tra i 230 bambini nati vivi esposti *in utero* a levetiracetam in monoterapia, sono state riportate 13 malformazioni (5,7%).
- Tra i 193 bambini nati vivi esposti *in utero* a levetiracetam in combinazione con altri FAE, sono state riportate 12 malformazioni (6,2%).

L'interpretazione delle segnalazioni post-marketing deve essere fatta con cautela considerando la ridotta percentuale di casi con esito noto, l'assenza di un gruppo di controllo, i *bias* di memoria legati al tempo trascorso, la resistenza alla segnalazione e la documentazione incompleta dei casi. La revisione delle singole segnalazioni di casi di sicurezza che si sono manifestate durante la gravidanza, provenienti dalla banca dati UCB di sicurezza, non evidenzia un'associazione causale tra esposizione a levetiracetam e MCM.

Tossicità sullo sviluppo neurologico

I dati attualmente disponibili sullo sviluppo neurologico di bambini esposti a levetiracetam *in utero* sono limitati. Dal breve follow-up dei nati vivi nei registri EURAP e NAAPR (rispettivamente 12 e 4 mesi) si possono trarre solo conclusioni speculative (assenza di disturbi o ritardi dello sviluppo neurologico riportati). Nel Registro UCB sull'uso di FAE durante la gravidanza, non sono stati riscontrati disturbi/ritardi dello sviluppo neurologico significativi nei bambini esposti *in utero* a levetiracetam e monitorati fino a 3 anni di età. Le pubblicazioni presenti in letteratura riguardano per lo più 5 studi (3 dei quali con una certa sovrapposizione di pazienti) che analizzano singolarmente un totale di 122 bambini esposti *in utero* a levetiracetam in monoterapia, non tutti della stessa fascia di età. Anche in questo caso, nessuno degli studi ha suggerito un aumento dei rischi per lo sviluppo neurologico nei bambini esposti *in utero* a levetiracetam in monoterapia. Tuttavia, questi dati limitati sono probabilmente insufficienti per escludere disturbi rari.

In conclusione, da una rivalutazione complessiva non sono emersi segnali di sicurezza per teratogenicità o tossicità sullo sviluppo neurologico associate a levetiracetam in monoterapia. Ciò nonostante, questi dati non sono ritenuti sufficienti per escludere completamente questi rischi. Il trattamento con levetiracetam (Keppra®) deve essere sempre riconsiderato da uno specialista nel momento in cui una paziente con epilessia sta pianificando una gravidanza e le pazienti devono essere informate dei rischi noti. Se ritenuto clinicamente necessario, dopo un'accurata valutazione, levetiracetam (Keppra®) può essere usato durante la gravidanza. Si raccomanda la dose efficace più

bassa. Ove possibile, si deve preferire la monoterapia in quanto la terapia con più FAE potrebbe comportare un maggiore rischio di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, a seconda del/i FAE usato/i in associazione.

Invito alla segnalazione

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa> o direttamente on-line all'indirizzo <http://www.vigifarmaco.it>.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.