

LEVETIRASETAAMI (KEPPRA®)

PÄIVITETTYÄ TIETOA RASKAUDENAIKAISESTA KÄYTÖSTÄ

Hyvä terveydenhuollon ammattilainen

UCB Pharma S.A. tiedottaa Euroopan lääkeviraston ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean kanssa sovitusti seuraavista seikoista:

Yhteenveto

- **Levetirasetamimonoterapialle (Keppra®) altistuneita raskaana olevia naisia (yli 1 800, joista yli 1 500:n altistus tapahtui raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana) koskevien tietojen kumulatiivinen uudelleenarviointi ei viittaa vakavien synnynnäisten epämuodostumien riskin suurenemiseen. Nämä tiedot eivät kuitenkaan ole riittäviä, jotta teratogeenisuuden riski voitaisiin täysin sulkea pois.**
- **Levetirasetamimonoterapialle (Keppra®) *in utero* altistuneiden lasten hermoston kehityksestä on tällä hetkellä saatavana vain vähän tietoa. Käytettävissä olevat epidemiologiset tutkimukset (noin 100 lapsesta, jotka altistuivat lääkkeelle *in utero*) eivät kuitenkaan viittaa hermoston kehityksen häiriöiden tai viivästymisen riskin suurenemiseen.**
- **Jos epilepsiaa sairastava naispotilas suunnittelee raskaaksi tulemista, erikoislääkärin pitää aina tarkistaa hänen mahdollinen levetirasetamihoidonsa (Keppra®) ja potilaalle on kerrottava tiedossa olevista riskeistä.**
- **Saatavana olevien tietojen mukaan levetirasetamia (Keppra®) voi käyttää raskauden aikana, jos se katsotaan kliinisesti tarpeelliseksi huolellisen arvioinnin jälkeen. Seuraavat suositukset on pidettävä mielessä, jos valmistetta käytetään raskauden aikana:**
 - **pienimmän tehokkaan annoksen käyttöä suositellaan**
 - **monoterapiaa tulee mahdollisuuksien mukaan suosia, sillä useiden epilepsialääkkeiden käyttöön saattaa liittyä monoterapiaan verrattuna suurempi synnynnäisten epämuodostumien riski (käytetyistä epilepsialääkkeistä riippuen)**
 - **levetirasetamia (Keppra®) saavien raskaana olevien naisten asianmukaisesta hoidosta tulee huolehtia, sillä raskaudenaikaiset fysiologiset muutokset saattavat pienentää levetirasetamiannoksen ja plasman lääkeainepitoisuuden suhdetta (etenkin raskauden viimeisen kolmanneksen aikana).**
- **Keppra®-valmisteen (levetirasetami) valmisteyhteenveto ja pakkausseloste on päivitetty näiden tietojen mukaisiksi.**

Turvallisuusongelman taustaa

Vakavat synnynäiset epämuodostumat (major congenital malformations, MCM)

Joissakin eläintutkimuksissa on todettu lisääntymistoksisuutta levetirasetamille altistumisen yhteydessä, mutta kirjallisuudesta ja UCB:n toimeksiantamista ei-kliinisistä tutkimuksista saatu kokonaisnäyttö ei johdonmukaisesti viittaa siihen, että levetirasetami olisi eläimillä teratogeeninen.

Kirjallisuudesta, prospektiivisista spontaaneista ilmoituksista ja epilepsialääkkeiden raskaudenaikaista käyttöä koskevista suurista rekistereistä (ks. alla) saadut kliiniset tiedot eivät ole osoittaneet vakavien synnynäisten epämuodostumien yleisyyden lisääntymistä levetirasetamimonoterapialle *in utero* tapahtuneen altistumisen jälkeen. Näistä lähteistä saatujen tietojen perusteella teratogeenisuuden riskiä ei kuitenkaan voida täysin sulkea pois.

Vakavien synnynäisten epämuodostumien riskistä ei voitu vetää selkeitä johtopäätöksiä, kun levetirasetamia käytettiin monilääkehoidon osana, sillä raskauden lopputulokset riippuvat myös niistä muista epilepsialääkkeistä, joiden kanssa levetirasetamia käytetään.

Rekisteritiedot

Alla olevassa taulukossa 1 esitetään ennen syntymää tapahtuneeseen levetirasetamialtistukseen liittyvien vakavien synnynäisten epämuodostumien yleisyydet Pohjois-Amerikan, Euroopan ja UCB:n rekistereissä, joihin kirjataan epilepsialääkkeiden raskaudenaikaista käyttöä koskevat tiedot (North American Antiepileptic Drugs Pregnancy Registry [NAAPR], European Registry of AEDs and Pregnancy [EURAP] sekä UCB AED Pregnancy Registry), joissa on otettu huomioon prospektiivisesti seuratut, levetirasetamimonoterapialle altistuneet raskaudet sekä prospektiivisesti seuratut, levetirasetamin ja muiden epilepsialääkkeiden yhdistelmälle (monilääkehoidolle) altistuneet raskaudet:

Taulukko 1: Leveterisetaamiin liittyvien vakavien synnynäisten epämuodostumien (MCM) yleisyydet eri rekistereissä

Rekisteri	Monoterapia			Monilääkehoito		
	Altistuneet raskaudet	MCM-tapaukset	MCM:n yleisyys	Altistuneet raskaudet	MCM-tapaukset	MCM:n yleisyys
EURAP ¹	599	17	2,8 %	-	-	-
NAAPR ²	759	15	2,0 %	485	11	2,3 %
UCB AED ³	308	29	9,4 %	135	17	12,6 %

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

² Pohjoisamerikkalaisesta raportista (toukokuulta 2016), jossa oli mukana raskauksien lopputuloksia 1.1.2016 lähtien

³ Lopulliset tutkimustulokset; tiedot 30.4.2016 lähtien

UCB AED -rekisterin ja sekä EURAP- että NAAPR-rekisterien välillä on merkittäviä metodologisia eroja (kuten synnynäisten epämuodostumien määritelmät, seurannan kesto ja differentiaalinen raportointi sekä sisäisiin vertailuihin saatavana olevat tiedot raskauksista, joiden aikana oli tapahtunut altistus muille epilepsialääkkeille), ja siksi vakavien synnynäisten epämuodostumien yleisyyden arvioinnissa on suuria

vaihteluja rekisterien välillä. EURAP- rekisterissä käytettyjen synnyinäisten epämuodostumien määritelmien soveltaminen sulkisi pois 43 % ja NAAPR-rekisterissä käytettyjen määritelmien soveltaminen 80 % tapauksista, jotka on UCB AED -rekisterissä luokiteltu vakavaksi synnyinäiseksi epämuodostumaksi. Näistä metodologisista eroista huolimatta yhdestäkään näistä rekistereistä ei löytynyt merkitsevää näyttöä levetirasetaamin teratogeenisuuden ja ennen syntymää tapahtuneen altistuksen välisestä yhteydestä.

Spontaanit ilmoitukset

30. huhtikuuta 2016 lähtien UCB on saanut 1 185 spontaania ja prospektiivista ilmoitusta raskauksista, joiden aikana tapahtui levetirasetaamialtistus. Niissä 423 tapauksessa, joissa raskaudesta ilmoitettiin UCB:lle ja joissa raskaus päättyi elävän lapsen syntymään, epämuodostumia ilmoitettiin seuraavasti:

- Niistä 230:sta elävänä syntyneestä lapsesta, jotka altistuivat pelkälle levetirasetaamille *in utero*, 13:lla (5,7 %) ilmoitettiin epämuodostumia.
- Niistä 193:sta elävänä syntyneestä lapsesta, jotka altistuivat levetirasetaamin ja muiden epilepsialääkkeiden yhdistelmälle *in utero*, 12:lla (6,2 %) ilmoitettiin epämuodostumia.

Markkinoilletulon jälkeisiä ilmoituksia on syytä tulkita varoen, koska tapauksia, joiden lopputulos tunnetaan, on niukasti. Muita hankaloittavia tekijöitä ovat verrokkiryhmän puuttuminen, muistiharha, raportoinnin esteet ja tapausten puutteellinen dokumentointi. UCB:n turvallisuustietokannasta peräisin olevien yksittäisten, raskauteen liittyvien turvallisuusraporttien katsauksesta ei ole saatu näyttöä levetirasetaamille altistumisen ja vakavien synnyinäisten epämuodostumien välisestä syy-yhteydestä.

Hermoston kehitykseen kohdistuvat haittavaikutukset

Levetirasetaamille *in utero* altistuneiden lasten hermoston kehityksestä on tällä hetkellä saatavana vain vähän tietoa. EURAP- ja NAAPR-rekistereihin kirjattujen, elävänä syntyneiden lasten lyhytaikaisesta seurannasta (EURAP: 12 kuukautta ja NAAPR: 4 kuukautta) voidaan tehdä vain spekulatiivisia päätelmiä (hermoston kehityksen häiriöitä tai viivästymistä ei ilmoitettu). UCB AED -rekisterissä levetirasetaamille *in utero* altistuneilla lapsilla, joita seurattiin enintään 3 vuoden ikään asti, ei todettu merkitseviä hermoston kehityksen häiriöitä/viivästymiä. Aiheesta julkaistu kirjallisuus koostuu pääasiassa viidestä tutkimuksesta (joista kolmessa oli jonkin verran päällekkäisyyttä). Näissä tutkimuksissa analysoitiin yhteensä 122 lasta, jotka olivat altistuneet levetirasetaamimonoterapialle *in utero* eri kehitysvaiheissa. Yhdessäkään tutkimuksessa ei silti todettu hermoston kehitykseen liittyvien riskien suurentuneen lapsilla, jotka olivat altistuneet pelkälle levetirasetaamille *in utero*. Tiedot ovat kuitenkin niukkoja eivätkä todennäköisesti riitä harvinaisten häiriöiden poissulkemiseen.

Yhteenvedon voidaan todeta, että kumulatiivisesta uudelleenarvioinnista ei saatu näyttöä siitä, että levetirasetaamimonoterapiaan liittyisi teratogeenisuuden tai hermoston kehitykseen kohdistuvien haittavaikutusten vaaraa. Tällaisia riskejä ei kuitenkaan voida täysin poissulkea näiden tietojen perusteella. Jos epilepsiaa sairastava naispotilas suunnittelee raskaaksi tulemista, erikoislääkärin tulisi aina tarkistaa hänen mahdollinen levetirasetaamihoidonsa (Keppra®) ja potilaalle on kerrottava tiedossa olevista riskeistä. Levetirasetaamia (Keppra®) voi käyttää raskauden aikana, jos se katsotaan kliinisesti tarpeelliseksi huolellisen arvioinnin jälkeen. Pienimmän tehokkaan annoksen käyttöä suositellaan. Monoterapiaa tulee mahdollisuuksien mukaan suosia, sillä useiden epilepsialääkkeiden käyttöön saattaa liittyä monoterapiaan verrattuna suurempi synnyinäisten epämuodostumien riski (käytetyistä epilepsialääkkeistä riippuen).



Inspired by **patients.**
Driven by **science.**

Raportointipyyntö

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan levetirasetaamiin liittyvistä haittatapahtumista kansallisen haittavaikutusten ilmoitusjärjestelmän kautta.

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

Yhteystiedot

Jos teillä on kysyttävää, ottakaa yhteyttä UCB:hen:

UCB Pharma Finland Oy, puh: 09 2514 4221, sähköposti: ds.fi@ucb.com

Ystävällisin terveisin

UCB Pharma Oy Finland

Outi Tuominen

Scientific Lead Northern Europe
& Neurology Country Lead FIN