

FCV 3108 / 20.12.2018



MINISTERUL SĂNĂȚII  
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI  
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.15  
Fax: +4021-316.34.97

www.anm.ro

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURARE  
SERVICIUL MEDICAL  
Nr. 384  
Ziua 18 Luna 12 Anul 2018

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURARE  
SERVICIUL MEDICAL  
Nr. 105815  
Ziua 18 Luna 12 Anul 2018

Către,

**CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂȚATE**

**Domnului Președinte Răzvan Teohari Vulcănescu**

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂȚATE  
CABINET PREȘEDINTE  
Nr. RV 363.0  
Ziua 18 Luna 12 Anul 2018

Vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA), Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) și deținătorul autorizației de punere pe piață pentru medicamentul Keppra (levetiracetam), UCB Pharma SA, cu scopul de a informa profesioniștii din domeniul sănătății în legătură cu date actualizate privind utilizarea medicamentului Keppra (levetiracetam) în timpul sarcinii.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt astfel informați cu privire la acest aspect de siguranță, prin intermediul unui document tip „Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății”.

Această modalitate de informare, utilizată sistematic în Uniunea Europeană, are ca scop avertizarea profesioniștilor din domeniul sănătății asupra unor probleme de siguranță în administrarea unor medicamente.

ANMDM a avizat textul scrisorii de informare către profesioniștii din domeniul sănătății. De asemenea, ANMDM va publica pe website (www.anm.ro) această scrisoare de informare, la rubrica – Medicamente de Uz Uman – Farmacovigilență – Comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății.

Anexăm la această adresă documentul menționat anterior.

Cu privire la disponibilitatea medicamentului Keppra (levetiracetam), menționăm că, la momentul aprobării acestei scrisori de informare, este disponibilă pe piața din România numai forma farmaceutică concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Prin urmare, acest document tip „Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății” va fi transmis către medicii neurologi care își desfășoară activitatea în unități în care există posibilitatea de administrare a acestei forme farmaceutice a medicamentului Keppra (levetiracetam).

Precizăm că această informație a fost transmisă și Ministerului Sănătății – Direcția politică medicamentului și a dispozitivelor medicale, Colegiului Medicilor din România și Colegiului Farmaciștilor din România.

*Handwritten signature and notes on the left side of the page.*

*Handwritten notes: FCV 18/12*

*Handwritten signature and notes at the bottom left: Liou... sus informare CR*



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.15  
Fax: +4021-316.34.97  
www.anm.ro

De asemenea, vor fi informate următoarele societăți și asociații:  
Societatea de Neurologie din România, Societatea de Obstetrică și  
Ginecologie din România, Coaliția Organizațiilor Pacienților cu Afecțiuni  
Cronice din România (COPAC), Asociația Națională pentru Protecția  
Pacienților, Asociația Mame pentru Mame.

**PRESEDINTE,**

**Adriana COTEL**



**Șef Serviciu Farmacovigilență**  
**și Managementul Riscului,**

**Dr. Roxana STROE**

Decembrie 2018

## COMUNICARE DIRECTĂ CĂTRE PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

### Date actualizate privind utilizarea medicamentului Keppra (levetiracetam) în timpul sarcinii

Stimate Profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană pentru Medicamente (European Medicines Agency - EMA) și cu Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDDM), compania UCB Pharma S.A. dorește să vă informeze cu privire la următoarele:

#### Rezumat

- O reevaluare cumulată a datelor cu privire la femei gravide expuse la levetiracetam (Keppra), administrat în monoterapie (și anume, peste 1800 de femei gravide, dintre care peste 1500 expuse în timpul primului trimestru) nu sugerează o creștere a riscului de malformații congenitale majore. Aceste date nu sunt totuși suficiente pentru a exclude complet un risc teratogen;
- Dovezile disponibile în prezent cu privire la dezvoltarea neurologică a copiilor expuși *in utero* la monoterapia cu levetiracetam (Keppra) sunt limitate. Cu toate acestea, studiile epidemiologice disponibile (referitoare la aproximativ 100 de copii expuși *in utero*) nu sugerează un risc crescut de tulburări sau întârzieri în dezvoltare;
- În cazul în care o pacientă cu epilepsie intenționează să rămână gravidă, tratamentul cu levetiracetam (Keppra) trebuie revizuit întotdeauna de către un medic specialist, iar pacientele trebuie consiliate cu privire la riscurile cunoscute;
- Pe baza datelor disponibile, tratamentul cu levetiracetam (Keppra) poate fi utilizat în timpul sarcinii, dacă în urma unei evaluări amănunțite se consideră că acesta este necesar din punct de vedere clinic. În cazul utilizării acestui tratament în timpul sarcinii, trebuie avute în vedere următoarele recomandări:
  - se recomandă cea mai mică doză eficientă;

Decembrie 2018

- trebuie preferată monoterapia, dacă este posibil, întrucât tratamentul cu mai multe medicamente antiepileptice poate fi asociată cu un risc mai mare de malformații congenitale decât monoterapia, în funcție de medicamentele respective;
- trebuie asigurată abordarea terapeutică adecvată a femeilor gravide tratate cu levetiracetam (Keppra), întrucât schimbările fiziologice din timpul sarcinii pot determina scăderea raportului doză/concentrație plasmatică a levetiracetamului (în special în al treilea trimestru de sarcină);
- Informațiile despre medicamentul Keppra (Rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul) au fost actualizate pentru a reflecta noile date.

#### *Informații suplimentare referitoare la problema de siguranță*

##### Malformații congenitale majore (MCM)

Unele studii la animale au arătat existența unei toxicități asupra funcției de reproducere în asociere cu expunerea la levetiracetam, deși datele generale din literatură și cele provenite din studiile non-clinice sponsorizate de compania UCB nu sugerează în mod consecvent un risc potențial teratogen la animale asociat cu levetiracetam.

Datele clinice din literatură, cele provenite din studiile prospective asupra raportărilor spontane de reacții adverse, precum și datele provenite din registrele mari de sarcină cu privire la administrarea medicamentelor antiepileptice (a se vedea mai jos) nu au evidențiat un risc crescut în ceea ce privește incidența globală a malformațiilor congenitale majore, în urma expunerii *in utero* la monoterapia cu levetiracetam. Totuși, niciuna din aceste surse nu permite excluderea completă a riscului teratogen.

Nu au putut fi trase concluzii clare cu privire la riscul apariției de malformații congenitale majore în legătură cu utilizarea de levetiracetam în politerapie, întrucât produsul final al sarcinii depinde și de celelalte medicamente antiepileptice administrate în asociere cu levetiracetam.

##### *Date provenite din registre*

Tabelul I de mai jos arată incidența malformațiilor congenitale majore asociate cu expunerea prenatală la levetiracetam în cadrul diferitelor registre [Registrul nord-american privind medicamentele antiepileptice în sarcină – North American Antiepileptic Drugs Pregnancy Registry (NAAPR), Registrul european privind medicamentele antiepileptice și sarcina – European Registry of AEDs and Pregnancy (EURAP) și Registrul UCB privind medicamentele antiepileptice în timpul sarcinii], care au în considerare sarcinile expuse la levetiracetam (monoterapie), urmărite prospectiv, precum și sarcinile expuse la levetiracetam în asociere cu alte medicamentele antiepileptice (politerapie), urmărite prospectiv:

Decembrie 2018

Tabelul 1: Incidența în registre a MCM<sup>1</sup> asociate cu levetiracetam

Registru	Monoterapie			Politerapie		
	Sarcini expuse	Cazuri de MCM	Incidența MCM	Sarcini expuse	Cazuri de MCM	Incidența MCM
EURAP <sup>2</sup>	599	17	2,8%	Nu este cazul	Nu este cazul	Nu este cazul
NAAPR <sup>3</sup>	759	15	2,0%	485	11	2,3%
Registrul UCB privind medicamentele antiepileptice în timpul sarcinii <sup>4</sup>	308	29	9,4%	135	17	12,6%

<sup>1</sup> Malformații congenitale majore

<sup>2</sup> Din Tomson *et al* „Comparative risk of malformation with different antiepileptic drug treatments: EURAP, a prospective observational study”

<sup>3</sup> Din Raportul nord-american din mai 2016, care a inclus sarcini finalizate începând cu data de 01 ianuarie 2016

<sup>4</sup> Rezultatele finale ale studiului, cu date începând din 30 aprilie 2016

Diferențe metodologice importante dintre Registrul UCB privind malformațiile congenitale majore apărute în timpul sarcinii și registrele EURAP și NAAPR (inclusiv definiția cazului de malformație congenitală, durata urmăririi și raportarea diferențială, precum și grupurile de sarcini expuse la alte medicamente antiepileptice, disponibile pentru comparații interne) au determinat o variabilitate considerabilă a incidențelor estimate ale malformațiilor congenitale majore între registre. Efectiv, prin aplicarea metodologiei de definire a unui caz de malformație congenitală utilizată în registrele EURAP și NAAPR, s-ar exclude 43%, respectiv 80% dintre cazurile identificate ca malformații congenitale majore în Registrul UCB privind medicamente antiepileptice administrate în timpul sarcinii. În ciuda acestor diferențe metodologice, niciunul dintre aceste registre nu a oferit dovezi semnificative care să sugereze o asociere între teratogenitate și expunerea prenatală la levetiracetam.

#### Raportarea spontană

Până la data de 30 aprilie 2016, 1185 cazuri de sarcină expusă la levetiracetam fuseseră raportate spontan și prospectiv către UCB. Dintre cele 423 cazuri de sarcină comunicate către UCB și din care au rezultat nou-născuți vii, a fost raportat următorul număr de malformații:

- În rândul celor 230 de nou-născuți vii expuși *in utero* la monoterapia cu levetiracetam, s-au raportat 13 cazuri cu malformații (5,7%).
- În rândul celor 193 de nou-născuți vii expuși *in utero* la levetiracetam în asociere cu alte medicamente antiepileptice, s-au raportat 12 cazuri cu malformații (6,2%).

Interpretarea raportărilor după punerea pe piață trebuie făcută cu precauție, având în vedere procentul scăzut de cazuri de sarcină cu finalitate cunoscută, lipsa unui grup de control, eroarea de memorare, barierele în calea raportării și documentarea incompletă a cazurilor. Evaluarea respectivelor rapoarte de siguranță individuale referitoare la sarcină, din baza de date de siguranță a UCB, nu oferă dovada unei legături de cauzalitate între expunerea la levetiracetam și malformațiile congenitale majore.

Decembrie 2018

### Toxicitatea asupra dezvoltării neurologice

Datele disponibile în prezent privind dezvoltarea neurologică a copiilor expuși *in utero* la levetiracetam sunt limitate. Se pot trage numai concluzii speculative (cum ar fi absența raportărilor cu privire la tulburări sau întârzieri în dezvoltarea neurologică) din urmărirea de scurtă durată a nou-născuților vii din cadrul registrelor EURAP și NAAPR (12 luni și respectiv 4 luni). În Registrul UCB privind medicamentele antiepileptice administrate în timpul sarcinii nu au fost constatate cazuri semnificative de tulburări/întârzieri în dezvoltare neurologică la copiii expuși *in utero* la levetiracetam și monitorizați până la vârsta de 3 ani. Publicațiile din literatură constau, în principal, din 5 studii (dintre care 3 având un grad de suprapunere a pacienților), care au analizat individual în total 122 copii expuși *in utero* la monoterapia cu levetiracetam, nu toți fiind analizați în același interval de vârstă. Totuși, niciunul dintre studii nu a sugerat un risc crescut privind dezvoltarea neurologică a copiilor expuși *in utero* la monoterapia cu levetiracetam. În orice caz, aceste date limitate sunt, probabil, insuficiente pentru a exclude tulburările rare de dezvoltare neurologică.

În concluzie, reevaluarea cumulativă nu a evidențiat un semnal de siguranță privind teratogenitatea sau toxicitatea asupra dezvoltării neurologice asociate monoterapiei cu levetiracetam. Totuși, aceste date sunt considerate insuficiente pentru a exclude complet aceste riscuri. Tratamentul cu levetiracetam (Keppra) trebuie evaluat întotdeauna de către un medic specialist în cazul în care o pacientă cu epilepsie intenționează să rămână gravidă, iar pacientele trebuie consiliate cu privire la riscurile cunoscute. Tratamentul cu levetiracetam (Keppra) poate fi utilizat în timpul sarcinii, dacă în urma unei evaluări amănunțite se consideră că acesta este necesar din punct de vedere clinic. Se recomandă cea mai mică doză eficientă. Trebuie preferată monoterapia, dacă este posibil, întrucât terapia cu mai multe medicamente antiepileptice poate fi asociată cu un risc mai mare de malformații congenitale decât monoterapia, în funcție de medicamentele antiepileptice asociate.

### Apel la raportarea de reacții adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea levetiracetam, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea Raportează o reacție adversă.

### Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

Tel: +4 021 317 11 01

Fax: +4 021 316 34 97

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

Totodată, reacțiile adverse suspectate asociate cu administrarea medicamentului Keppra (levetiracetam) se pot raporta și către reprezentanța locală a Deținătorului de autorizație de punere pe piață, la următoarele date de contact:

UCB Pharma SRL România

Str. Banu Antonache 40-44, etaj 4, Sector 1

București, România



Decembrie 2018

Tel: 0040-21-3002904  
Fax: 0040-21-3112950  
e-mail: [DSRoumania@ucb.com](mailto:DSRoumania@ucb.com)

Dacă aveți întrebări referitoare la aceste informații sau pentru informații suplimentare cu privire la administrarea medicamentului Kepra (levetiracetam), vă rugăm să contactați UCB Pharma Romania SRL.

UCB Pharma SRL România  
Str. Banu Antonache 40-44, etaj 4, Sector 1  
București, România  
Tel: 0040-21-3002904  
Fax: 0040-21-3112950  
Persoana de contact: Iuliana Cusma  
E-mail: [iuliana.cusma@ucb.com](mailto:iuliana.cusma@ucb.com)

Cu considerație,

Iuliana Fedorovici  
Regulatory Affairs Manager



Kohne Pharma GmbH, Germany  
Phone: 0724 232 900  
[UCB-GRA-RO@productlife-group.com](mailto:UCB-GRA-RO@productlife-group.com)  
[IFI-UCB@productlife-group.com](mailto:IFI-UCB@productlife-group.com)