

Departamento de Farmacovigilância da GSK/ViiV Healthcare

Data: 22 de Maio de 2018

Caro Profissional de Saúde

Título: Tivicay/Triumeq (dolutegravir/ dolutegravir, abacavir, lamivudina): defeitos do tubo neural relatados no estudo Tsepamo, Botswana.

Mensagens Principais

A GSK/ViiV Healthcare gostaria de informá-los de um potencial problema de segurança que foi trazido à nossa atenção pelo Investigador Principal do estudo citado acima conduzido em Botswana. O potencial problema de segurança está relacionado a casos de defeitos no tubo neural (DTN) em bebês nascidos de mulheres com exposição a regimes contendo dolutegravir (DTG) *no momento da concepção*, identificados a partir de uma análise preliminar não programada do estudo Tsepamo (4 casos de DTN em 426 gestações sob uso de dolutegravir). Isto representa uma incidência de cerca de 0,9%, com uma taxa normal esperada de cerca de 0,1%.

No mesmo estudo, nenhuma criança nascida de uma mulher que iniciou dolutegravir *durante a gravidez* apresentou defeito no tubo neural (N = 0/2824).

Enquanto este sinal de segurança está sendo avaliado, a GSK/ViiV Healthcare recomenda que as seguintes ações sejam tomadas:

- Em mulheres com potencial para engravidar, o teste de gravidez deve ser realizado antes do início do tratamento.
- As mulheres com potencial para engravidar que estão tomando dolutegravir devem evitar engravidar e devem utilizar método de contracepção eficaz durante todo o tratamento.
- Mulheres com potencial para engravidar que estão ativamente procurando engravidar, recomenda-se evitar dolutegravir, a menos que uma alternativa adequada de tratamento não esteja disponível.
- Se uma mulher engravidar enquanto estiver em uso de dolutegravir e a gravidez for confirmada no primeiro trimestre, recomenda-se trocar para um regime alternativo, a menos que não haja uma opção de tratamento alternativa adequada disponível.
- Dolutegravir deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício esperado justificar o risco potencial para o feto.

Informações adicionais de suporte:

- O Tsepamo é um estudo de vigilância de resultados de nascimentos, que se encontra em andamento, com mais dados sendo capturados durante a vigilância em curso. Esta informação ajudará na obtenção de mais dados sobre a segurança do dolutegravir durante a gravidez. Estima-se que os resultados de nascimento de pelo menos mais 600 mulheres que já engravidaram e estavam em uso de dolutegravir antes da concepção, serão capturados na vigilância em curso durante os próximos 9 meses (Maio de 2018 à Fevereiro de 2019).
- O dolutegravir foi testado em um pacote completo de estudos toxicológicos reprodutivos, incluindo estudos de desenvolvimento embriofetal, e nenhum achado relevante foi identificado.
- Embora haja uma experiência limitada com o uso de dolutegravir na gravidez, os dados analisados até o momento de todas as fontes, incluindo o *Antiretroviral Pregnancy Registry* (APR), ensaios clínicos e uso pós-comercialização não indicaram um problema de segurança semelhante. Há um caso adicional de DTN relatado espontaneamente da Namíbia.
- Não há sinais específicos de anormalidade congênita (incluindo DTN) de outras fontes quando DTG é iniciado durante a gravidez.

Informações sobre defeitos do tubo neural:

- O tubo neural é a base da medula espinhal, do cérebro e dos ossos e tecidos que o rodeiam. Os defeitos do tubo neural ocorrem quando o tubo neural não se forma completamente; esta formação ocorre entre 0 e 28 dias após a concepção. Os defeitos do tubo neural podem estar relacionados a fatores como deficiência de folato, certos medicamentos, obesidade materna, diabetes ou histórico familiar.

Ações em andamento pela ViiV Healthcare

- A GSK/ViiV Healthcare continuará avaliando todos os dados de DTG em gravidez e explorará outras opções para geração de dados. Isso inclui avaliar diferentes bancos de dados para determinar se outros casos foram observados.
- A GSK/ViiV Healthcare também continuará colaborando com os pesquisadores do estudo e principais partes interessadas, incluindo agências regulatórias na análise deste evento.

- As bulas dos produtos TIVICAY/TRIUMEQ serão atualizadas para refletir esses dados e informações adicionais serão comunicadas conforme apropriado.

Rotulagem

As bulas atuais para produtos contendo dolutegravir afirmam:

Não existem estudos adequados e bem controlados de dolutegravir em mulheres grávidas. O efeito do dolutegravir na gravidez humana é desconhecido. Nos estudos de toxicidade reprodutiva em animais, o dolutegravir demonstrou atravessar a placenta. O dolutegravir deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício esperado justificar o risco potencial para o feto.

Atenciosamente,



Dra. Tatiana Patricia Lopes Castello Branco, Diretora Médica

Responsável pela Farmacovigilância - GSK Brasil



John C. Pottage, Jr., M.D.

Vice-Presidente Sênior

Chief Scientific e Medical Officer

ViiV HealthCare