

Ref: Lamotrigina e risco de malformações (fendas) orais

Caro(a) Dr(a),

A GlaxoSmithKline (GSK), em colaboração com as autoridades regulatórias e em cumprimento à relação ética com os profissionais de saúde, vem trazer-lhe informações importantes quanto à segurança de uso da lamotrigina (Lamictal®) na gravidez:

- Em uma das bases de dados de gravidez (*pregnancy registry*), foi observado risco aumentado de fendas orais, associado ao uso de lamotrigina durante o início da gravidez.
- A bula de Lamictal® será adequada, em conformidade com estes novos dados, e a respectiva informação já foi enviada às autoridades regulatórias.
- O possível risco aumentado de tais malformações orais (fendas orais) deve ser pesado, em relação à eventual necessidade de terapia anticonvulsivante específica. Sabe-se que é importante evitar também a descontinuação abrupta de terapia anticonvulsivante, porquanto esta pode ocasionar crises epiléticas, com graves conseqüências, para a mãe e/ou para o concepto.

Dados recentes da Base de Dados Norte-Americana de Gravidezes em Uso de Anticonvulsivantes (*North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*, NAAED) sugerem uma associação entre a lamotrigina (Lamictal®) e o aumento na incidência de malformações do tipo fendas orais não-sindrômicas.

Mais especificamente, a Base de Dados da NAAED detectou uma elevada incidência de malformações palatinas isoladas e não-sindrômicas, em lactentes expostos à monoterapia com lamotrigina no 1º trimestre da gravidez, em comparação à população de referência usada nesta base de dados.¹ Os dados recentemente publicados evidenciam 3 casos de fenda palatina isolada, não-sindrômica, e 2 casos de fenda labial isolada, não-sindrômica (sem fenda palatal associada), a partir de 564 exposições à monoterapia com lamotrigina durante o 1º trimestre de gravidez – o que equivale a uma taxa de 8,9/ 1.000 (0,89%).² Para fim de comparação, a prevalência de malformações observada na população geral do Programa de Farmacovigilância na Gravidez do *Brigham and Women's Hospital* (BWH) é de 0,37/ 1.000 (o que gera um risco relativo de 24, entre a população exposta à lamotrigina no 1º trimestre e a população geral do BWH (IC 95% 10,0-57,4).

O risco global de malformações significativas, descritas para a base de dados do NAAED foi de 15 casos, nessas 564 gravidezes (ou 2,7%) – similar ao da população de referência.

A prevalência de fendas orais descritas na base de dados da NAAED também se mostrou mais alta quer a prevalência histórica de fendas orais não-sindrômicas, tal como descrita na literatura, aí incluindo estudos nos EUA, Austrália e Europa. A despeito das variações entre os diferentes estudos, conforme a região geográfica e definição dos casos, a faixa de variação se situou entre 0,5 e 2,2/ 1.000.³⁻¹⁷

Serviço de Informação Médica
www.sim-gsk.com.br
08007012233

GlaxoSmithKline Brazil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8464
22783-110 Jacarepaguá
Rio de Janeiro – Brazil

Tel: 0800 701 22 33
www.sim-gsk.com.br

Embora este achado não tenha sido confirmado por outros estudos, a GlaxoSmithKline (GSK) está em discussão com autoridades regulatórias em todo o mundo, para melhor entender o significado dos achados deste estudo recém-publicado e de outras informações potencialmente relevantes – incluindo o prognóstico de 2.000 outras gravidezes registradas. Também em conformidade com estes achados e com os padrões éticos que a regem, a GlaxoSmithKline (GSK) já solicitou a atualização da bula e das informações ao paciente que a acompanham a bula de Lamictal[®], de modo a refletir com transparência estes resultados .

No momento, sugerimos, tal como previsto em bula, que as pacientes epiléticas sejam orientadas a informar aos seus médicos caso engravidem ou pretendam engravidar, no decorrer do tratamento com lamotrigina. O risco de malformações orais decorrentes da exposição à lamotrigina no início da gravidez deve ser levado em conta, e pesado em relação à eventual necessidade de tratamento antiepilético. Sabe-se que é importante evitar também a descontinuação abrupta de terapia anticonvulsivante, porquanto esta pode ocasionar crises epiléticas, com graves conseqüências, para a mãe e/ou para o conceito. É também digno de nota lembrar que diferentes agentes anticonvulsivantes têm sido associados a malformações congênitas.

Pedimos a gentileza de que, como de hábito, quaisquer casos suspeitos, ou reações adversas, quer à lamotrigina ou a quaisquer outros medicamentos, sejam notificados à GSK e/ou às autoridades regulatórias (ANVISA).

Caso o(a) Dr(a) tenha quaisquer dúvidas ou deseje esclarecimentos adicionais, pedimos a gentileza de contatar o Serviço de Informação Médica (SIM) da GSK, através do DDG 0800-701-2233 ou do website <http://www.sim-gsk.com.br>.

Atenciosamente,



Claudio Pericles
Gerente Médico
GSK Brasil

Serviço de Informação Médica
www.sim-gsk.com.br
08007012233

GlaxoSmithKline Brazil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8464
22783-110 Jacarepaguá
Rio de Janeiro - Brazil

Tel: 0800 701 22 33
www.sim-gsk.com.br

Referências bibliográficas:

1. Nelson K., Holmes L.B. Active Malformations Surveillance Program at Brigham and Women's Hospital in Boston. *New England J Medicine* 320:19-23, 1989.
2. Holmes LB, Wyszynski, DF, Baldwin EJ et al. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy (abstract). *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2006;76(5)318..
3. Tolarova MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *Am J Med Genetics*. 1998; 75: 126-37.
4. Das S, Runnels R Jr, Smith J et al. Epidemiology of cleft lip and cleft palate in Mississippi. *South Med J*. 1995; 88: 437-42
5. Croen LA, Shaw GM, Wasserman CR et al. Racial and ethnic variations in the prevalence of orofacial clefts in California, 1983-92. *Am J Med Genetics*. 1998; 79: 42-47.
6. Hashmi SS, Waller DK, Langlois P, et al. Prevalence of non-syndromic oral clefts in Texas: 1995-1999. *Am J Med Genetics*. 2005; 134(A): 368-72.
7. DeRoo LA, Gaudino JA, Edmonds LD. Orofacial cleft malformations. Associations with maternal and infant characteristics in Washington state. *Birth Defects Research (A)*. 2003; 67: 637-42.
8. Menegotto BG, Salzano FM. Epidemiology of oral clefts in a large South American sample. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 1991; 28: 373-77.
9. Vallino-Napoli LD, Riley MM, Halliday J. An epidemiologic study of isolated cleft lip, palate or both in Victoria, Australia from 1983-2000. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 2004; 41: 185-94.
10. Christensen K. The 20th century Danish facial cleft population – epidemiological and genetic-epidemiological studies. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 1999; 36: 96-104.
11. Bille C, Skyttte A, Vach W et al. Parent's age and the risk of oral clefts. *Epidemiology*. 2005; 16: 311-16.
12. Kallen B. Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 2003; 40(6): 624-8.
13. Becker M, Svensson H, Kallen B. Birth weight, body length, and cranial circumference in newborns with cleft lip or palate. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 1998; 35: 255-61.
14. Robert E, Kallen B, Harris J. The epidemiology of orofacial clefts. 1. Some general epidemiological characteristics. *J Craniofacial Genetics Developmental Biology*. 1996; 16: 234-41.
15. Stoll C, Alembik Y, Dott B et al. Associated malformations in cases with oral clefts. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 2000; 37: 41-47.
16. Teconi R, Clementi M, Turolla L. Theoretical recurrence risks for cleft lip derived from a population of consecutive newborns. *J Med Genetics*. 1988; 25: 243-46.
17. Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT et al. Cleft lip and palate versus lip only: are they distinct defects? *Am J Epidemiol*. 2005; 162: 448-53.

Notas:

- Carta informativa, de distribuição exclusiva à classe médica, sem caráter promocional.
- Recomenda-se a cuidadosa leitura da Bula e/ou Monografia do Produto, antes da prescrição de todo e qualquer medicamento.
- Artigos na íntegra à disposição da classe médica, sob solicitação ao Serviço de Informação Médica (SIM), através do DDG 0800-701-2233 ou do website <http://www.sim-gsk.com.br>

Serviço de Informação Médica
www.sim-gsk.com.br
08007012233

GlaxoSmithKline Brazil Ltda.
Estrada dos Bandeirantes, 8464
22783-110 Jacarepaguá
Rio de Janeiro – Brazil

Tel: 0800 701 22 33
www.sim-gsk.com.br