



027/CNFV/DFV/DNFD
21 de mayo de 2018

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

Msta. de Brea
De: **MAGISTRA LISBETH TRISTAN DE BREA**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

DOLUTEGRAVIR - EVALUACIÓN DEL RIESGO POTENCIAL DE DEFECTOS CONGÉNITOS DEL TUBO NEURAL EN BEBÉS

EL DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

En un estudio reciente se ha identificado un posible problema de seguridad con el medicamento antirretroviral para el VIH Dolutegravir (DTG) que se ha informado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) y ViiV Healthcare. El posible problema de seguridad está relacionado con defectos del tubo neural en bebés nacidos de mujeres que estaban tomando DTG al momento de la concepción.

El problema ha sido identificado a partir de un análisis preliminar no programado de un estudio observacional en Botswana, que ha encontrado 4 casos de defectos del tubo neural de 426 mujeres que quedaron embarazadas mientras tomaban DTG. Esta tasa de aproximadamente 0.9% se compara a un 0.1% de riesgo de defectos del tubo neural en bebés nacidos de mujeres que toman otros medicamentos antirretrovirales al momento de la concepción.

Dolutegravir es un inhibidor de integrasa. Esto significa que bloquea una enzima llamada integrasa que el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) necesita para hacer nuevas copias de sí mismo en el cuerpo. Cuando se administra junto con otros medicamentos, ayuda a prevenir la propagación del VIH y mantiene la cantidad del virus en la sangre a un nivel bajo. Dolutegravir no cura la infección del VIH ni el SIDA, pero puede retrasar el daño al sistema inmune y el desarrollo de infecciones y enfermedades asociadas con el SIDA.

Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) está evaluando los resultados preliminares de un estudio que encontró 4 casos de defectos de nacimiento como la espina bífida (médula espinal malformada) en bebés nacidos de madres que quedaron embarazadas mientras tomaban Dolutegravir. Mientras que EMA está evaluando la nueva evidencia, ha emitido el siguiente consejo de precaución:

- Medicamentos contra el VIH Dolutegravir, no deben prescribirse a mujeres que buscan quedar embarazadas.
- Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo eficaz mientras toman dolutegravir.

El estudio, que examinó bebés nacidos de 11,558 mujeres infectadas con VIH en Botswana, mostró que el 0,9% de los bebés (4 de 426) cuyas madres quedaron embarazadas mientras tomaban dolutegravir tenían un defecto del tubo neural, en comparación con el 0,1% de los bebés (14 de 11,173) cuyas madres tomaron otros medicamentos contra el VIH. Los resultados finales se esperan en aproximadamente un año.

Las mujeres a quienes se les ha recetado dolutegravir no deben dejar de tomar su medicamento sin antes consultar a su médico.

La EMA actualizará las recomendaciones según sea necesario cuando concluya su evaluación.

Información para Pacientes.

Los datos preliminares muestran que tomar dolutegravir para el VIH antes del embarazo puede aumentar el riesgo de defectos de nacimiento como la espina bífida (médula espinal malformada).

Si está tomando dolutegravir y puede quedar embarazada, debe usar un método anticonceptivo eficaz.

Si está tomando dolutegravir y desea quedar embarazada, hable con el médico para saber si dolutegravir sigue siendo el tratamiento más apropiado.

Si está embarazada y usa dolutegravir, debe consultar a su médico. No suspenda dolutegravir sin consultar a su médico, ya que esto puede dañarlo a usted y a su bebé por nacer.

Hablar con el médico si queda embarazada, cree que podría estar embarazada o si planea quedar embarazada, para la revisión del tratamiento.

Información para Profesionales de la Salud.

Los resultados preliminares de un estudio observacional revelaron un mayor riesgo de defectos del tubo neural en bebés nacidos de mujeres que tomaron dolutegravir en el momento de la concepción. No se informaron casos en bebés nacidos de mujeres que comenzaron dolutegravir más tarde durante el embarazo.

Los estudios de toxicología reproductiva no han mostrado ningún hallazgo relevante. Del mismo modo, otros datos sobre el uso de dolutegravir en el embarazo, incluidos los datos del Registro de Embarazo Antirretroviral (APR), los ensayos clínicos y el uso posterior a la comercialización no han indicado un riesgo de defectos del tubo neural.

Como medida de precaución, los profesionales de la salud se les recomienda lo siguiente:

- No prescribir dolutegravir a mujeres en edad fértil que estén intentando quedar embarazadas.
- Excluya el embarazo en mujeres en edad fértil antes de comenzar dolutegravir.
- Comunicarles a las mujeres en edad fértil que estén tomando dolutegravir que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento.
- Si se confirma el embarazo en el primer trimestre mientras una mujer está tomando dolutegravir, cambiar a un tratamiento alternativo a menos que no haya una alternativa adecuada.

La revisión de dolutegravir se llevó a cabo en el contexto de una señal de seguridad. Una señal de seguridad es información sobre un evento adverso nuevo o documentado de forma incompleta que es potencialmente causada por un medicamento y que merece una investigación más a fondo.

Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA).

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) alerta que se han notificado casos graves de defectos congénitos del tubo neural que afectan el cerebro, la columna vertebral y la médula espinal en bebés nacidos de mujeres tratadas con dolutegravir para tratar el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los resultados preliminares de un estudio observacional en curso en Botswana revelaron que las mujeres que recibieron dolutegravir en el momento de quedar embarazadas o al principio del primer trimestre parecen estar en mayor riesgo de presentar estos defectos.

Los defectos del tubo neural son defectos de nacimiento que pueden ocurrir al principio del embarazo cuando la médula espinal, el cerebro y las estructuras relacionadas no se forman correctamente. Hasta la fecha, en este estudio observacional no hay casos reportados de bebés que nacen con defectos del tubo neural en mujeres que comienzan con dolutegravir más adelante en el embarazo.

Los pacientes no deben dejar de tomar dolutegravir sin consultar antes con su profesional de la salud porque detener su medicamento puede empeorar la infección por VIH. Además se recomienda:

- Si la paciente está embarazada, suspender el régimen con dolutegravir sin cambiar a medicamentos alternativos contra el VIH podría aumentar la cantidad de virus y propagar el VIH al bebé.
- Si se sigue algún régimen que contiene dolutegravir al momento de quedar embarazada y durante el primer trimestre del embarazo, existe el riesgo de que el bebé desarrolle defectos del tubo neural. Los defectos del tubo neural ocurren temprano en el embarazo, antes de que muchas mujeres sepan que están embarazadas. Por esta razón, las mujeres en edad fértil deben hablar con su profesional de la salud sobre otros medicamentos antirretrovirales que no contienen dolutegravir.
- Debe informar a su profesional de la salud si está embarazada o planea quedar embarazada antes de comenzar un régimen que contenga dolutegravir. Su profesional de la salud puede analizar otras opciones de tratamiento con usted.
- Las mujeres en edad fértil que deciden tomar un régimen que contenga dolutegravir deben usar un control anticonceptivo eficaz (anticoncepción) durante el tratamiento del VIH. Las mujeres deben hablar con sus profesionales de atención médica sobre un método anticonceptivo eficaz para usar mientras estén tomando un régimen que contenga dolutegravir.
- Antes de comenzar un régimen con dolutegravir, se necesitará una prueba de embarazo para determinar si la paciente está embarazada.

Los profesionales de la salud deben informar a las mujeres en edad fértil acerca del riesgo potencial de defectos del tubo neural cuando se usa un régimen que contiene dolutegravir en el momento de la concepción y al principio del embarazo. Además se recomienda:

- Sopesar los beneficios y los riesgos de dolutegravir cuando prescriben medicamentos antirretrovirales a mujeres en edad fértil. Se deben considerar medicamentos antirretrovirales alternativos. Se debe Discutir los riesgos relativos y los beneficios de terapias antirretrovirales alternativas apropiadas.
- Si se toma la decisión de usar dolutegravir en mujeres en edad fértil, los profesionales de la salud deben reforzar el uso sistemático de anticonceptivos efectivos.
- Realizar pruebas de embarazo antes de iniciar un régimen que contenga dolutegravir en mujeres en edad fértil para excluir un embarazo.

Organización Mundial de la Salud (OMS).

La OMS reconoce que el dolutegravir (DTG) ha establecido eficacia, tolerabilidad y una alta barrera genética a la resistencia.

En las Guías actuales de la OMS publicadas en 2016, se advirtieron que no había datos suficientes para utilizar DTG durante el embarazo o la lactancia y se recomendó efavirenz (EFV) en combinación con tenofovir (TDF) + lamivudina (3TC) o emtricitabina (FTC) como la opción preferida en el embarazo.

La OMS convocó una reunión del grupo de desarrollo de guías expertos los días 16-18 de mayo de 2018 para revisar todos los datos disponibles sobre dolutegravir, incluidos los datos de Botswana, y emitirá una guía actualizada sobre el papel del DTG en el VIH de primera y segunda línea tratamiento en los próximos meses.

Mientras tanto, la OMS aconseja que los países y ministerios sigan las Directrices ARV consolidadas de la OMS para 2016 y considerar lo siguiente:

- La terapia antirretroviral (ARV) para las mujeres en edad fértil, incluidas las mujeres embarazadas, debe basarse en medicamentos para los que se dispone de datos de eficacia y seguridad adecuados; un régimen basado en efavirenz es un régimen de primera línea seguro y efectivo.
- Si no se pueden usar otros ARV de primera línea en mujeres en edad fértil, se puede considerar la DTG en los casos en que se pueda asegurar una anticoncepción consistente.

Situación de Panamá.

En el Centro Nacional de Farmacovigilancia no se tiene registrado reportes de notificaciones de sospechas de reacciones adversas referente al principio activo Dolutegravir, o productos combinados que dentro de sus principios activos contengan Dolutegravir.

Acciones a Ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas.

- La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia continuará monitoreando información de seguridad que se genere y las acciones que se tomen en cuanto a información de seguridad que involucre al principio activo Dolutegravir (DTG).
- Comunicar este posible riesgo a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>); para que los profesionales de la salud y pacientes sigan las recomendaciones emitidas por la Agencias Reguladoras consultadas (EMA y FDA), así como de la Organización Mundial de la Salud.

Se les recomienda tanto a profesionales de la salud como pacientes que reporte cualquier sospecha de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y/o terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono: 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa.

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales de la salud y pacientes.

El objetivo de esta nota informativa es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

Fuentes Bibliográficas:

1. World Health Organization. Full List of WHO Medical Products Alerts. Statement on DTG – Geneva 18 May 2018. [en línea] < [http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement on DTG 18May 2018final.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement_on_DTG_18May_2018final.pdf?ua=1) > [consulta: 21/05/2018].
2. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). [en línea] < http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/05/news_detail_002956.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 > [consulta: 21/05/2018].
3. Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA). [en línea] < <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM608127.pdf> > [consulta: 21/05/2018].
4. Base de Datos de Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) del Centro Nacional de Farmacovigilancia, Dirección Nacional de Farmacias y Drogas, Ministerio de Salud, Panamá. [Consulta: 21/05/2018].

-----última línea-----FN