

Лист-звернення до спеціалістів у галузі охорони здоров'я:

**Тівікей™ (долутегравір) і Триумек™ (долутегравір/абакавір/ламівудин): оновлена інформація щодо дефектів нервової трубки, повідомлення про які були отримані в ході клінічного дослідження Tseramo, Ботсвана**

Вельмишановні спеціалісти у галузі охорони здоров'я!

ViiV Healthcare інформує Вас про оновлення інформації щодо потенційного ризику із безпеки, пов'язаного із випадками дефектів нервової трубки (ДНТ) у дітей, народжених жінками з експозицією до долутегравір-містких режимів терапії на момент запліднення, ідентифікованими із клінічного дослідження за результатами народжуваності Tseramo в Ботсвані.

Попередній позаплановий аналіз у травні 2018 року виявив 4 випадки ДНТ з 426 немовлят, народжених жінками з експозицією до долутегравір-містких режимів терапії, що становить 0,94% (95% ДІ 0,37%, 2,40%) порівняно з очікуваним загальним показником приблизно 0,1%.<sup>1</sup>

В оновленому та заздалегідь запланованому аналізі повідомлень отриманих з 15 серпня 2014 року по 31 березня 2019 року загалом було зареєстровано 5 випадків ДНТ з 1683 пологів у жінок, які отримували долутегравір на момент запліднення. Це являє собою поширеність 0,30% (95% ДІ 0,13%, 0,69%) порівняно з 15 випадками із 14 792 пологів (0,10%, 95% ДІ 0,06%, 0,17%) у жінок, які на момент запліднення отримували антиретровірусну терапію, що не містить долутегравір, різниця становить 0,20% (95% ДІ 0,01%, 0,59%).<sup>2</sup>

У цьому ж дослідженні одне немовля з 3840 (0,03%) пологів у жінок, які почали терапію долутегравіром під час вагітності, народилось з ДНТ, порівняно з трьома немовлятами з 5 952 (0,05%) пологів у жінок, які розпочали терапію під час вагітності без застосування долутегравіру.

З огляду на останні дані дослідження Tseramo та всі інші наявні дані, ViiV Healthcare оновили свої рекомендації щодо використання продуктів, що містять долутегравір, наступним чином:

- Жінкам репродуктивного віку, необхідно пройти тест на вагітність перед початком лікування долутегравіром.
- Жінкам репродуктивного віку, що отримують долутегравір та не планують вагітність необхідно порекомендувати використання ефективної контрацепції упродовж періоду лікування.
- Жінкам репродуктивного віку, які намагаються завагітніти, або якщо вагітність підтверджена протягом першого триместру під час прийому долутегравіру, слід оцінити ризики та переваги продовження терапії долутегравіром порівняно з переходом на інший антиретровірусний режим, також слід розглянути можливість переходу на альтернативний режим.
- Долутегравір може застосовуватися під час вагітності, тільки якщо очікувана користь перевищує потенційний ризик для плода.

### **Допоміжна інформація**

- Клінічне дослідження Tsepamo – це спостережне дослідження впливу на результати народжуваності, спонсоване Національним інститутом охорони здоров'я/Національним інститутом дитячого здоров'я і розвитку людини, яке проводилось у Ботсвані в співробітництві з Гарвардським інститутом з проблем СНІДу. Дві основні цілі дослідження: (1) оцінити несприятливі результати народжуваності за ВІЛ-статусом та режимом антиретровірусної терапії та (2) визначити, чи існує підвищений ризик розвитку ДНТ серед немовлят, народжених жінками, що отримували ефавіренц з моменту запліднення.
- Долутегравір випробовували в повному комплекті досліджень репродуктивної токсичності, проведених ViiV Healthcare/GSK, включаючи дослідження ембріо-фетального розвитку, жодних відповідних даних не виявлено.
- Дані, проаналізовані на сьогодні з інших джерел, включаючи Антиретровірусний Реєстр Вагітних (АРВ), клінічні випробування та дані постмаркетингового спостереження, є недостатніми для підтвердження зв'язку ризику ДНТ з прийомом долутегравіру.
- Немає даних щодо підвищеного ризику виникнення інших вроджених аномалій, коли терапію долутегравіром розпочинали після першого триместру вагітності.

### **Інформація щодо дефектів нервової трубки**

- Нервова трубка є основою для формування спинного мозку, головного мозку, кісток і тканин, що їх оточують. Дефекти нервової трубки виникають, коли нервова трубка розвивається не повністю: цей процес проходить із 0 до 28 дня після запліднення. Деякі з відомих факторів, що підвищують ризик виникнення дефектів нервової трубки, включають дефіцит фолатів, прийом певних медикаментів, ожиріння у матері, діабет або сімейний анамнез.

### **Дії, які виконуються ViiV Healthcare**

- ViiV Healthcare буде продовжувати оцінку даних щодо застосування долутегравіру під час вагітності та досліджувати подальші опції для отримання таких даних.
- Інструкція до застосування Тівікею та Тріумеку була відповідно оновлена та подана або перебуває в процесі подання до регуляторних органів для розгляду та затвердження.
- ViiV Healthcare зобов'язується повідомляти подальшу інформацію, як тільки вона стане доступною.

### **Порядок повідомлення про побічні реакції**

Про усі побічні реакції, що виникли у пацієнтів, необхідно повідомляти до ДП «Державний експертний центр МОЗ України»: вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, за тел. 044 202 17 00. Електронна форма карти-повідомлення знаходиться за посиланням <http://aisf.dec.gov.ua>.

GSK наголошує на важливості подання всіх скарг на лікарські засоби та вакцини, як важливого елементу фармаконагляду.

З питаннями щодо якості та помилок при застосуванні препаратів GSK, а також підозри на побічні реакції та медичної інформації, що має відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном +38 044 585-51-85 або за електронною адресою [oaх70065@gsk.com](mailto:oaх70065@gsk.com).

Посилання:

1. Zash R, Makhema J, Shapiro R. Neural Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. *N Engl J Med*. 2018b; 379:979-981.

2. Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobsen D et al. Neural tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. *N Engl J Med.* 2019; DOI:10.1056/NEJMoa1905230