

GlaxoSmithKline

Date

Cher Confrère,

Suite aux discussions avec les Autorités de Santé de l'Union Européenne, dont l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK) vous informe de la modification de la rubrique grossesse du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de Deroxat® (chlorhydrate de paroxétine hémihydraté).

GSK conduit une étude épidémiologique sur le risque de malformations congénitales majeures chez les nouveau-nés de mère ayant pris des antidépresseurs durant le premier trimestre de grossesse. Les résultats préliminaires suggèrent la possibilité d'une légère augmentation du risque de malformations à la naissance chez les enfants de mères traitées par la paroxétine par rapport aux enfants de mères traitées par un autre antidépresseur. Les malformations observées sont comparables à celles retrouvées dans la population générale, les plus fréquentes étant les malformations cardiaques et plus particulièrement les communications interventriculaires*.

L'analyse récente des données du registre suédois des naissances et des malformations congénitales montre par ailleurs une augmentation du risque de malformations cardiaques (principalement communication interventriculaire (CIV) et communication interauriculaire (CIA)) chez les nouveau-nés exposés en début de grossesse à la paroxétine comparativement à la population générale. Cette étude n'a pas retrouvé d'augmentation du taux global des malformations congénitales après exposition à la paroxétine.

A ce stade, les données sont insuffisantes pour démontrer une association entre une exposition à la paroxétine au 1^{er} trimestre de la grossesse et un sur-risque de malformation cardiovasculaire. Néanmoins, les données actuelles indiquent que le risque pour une mère exposée à la paroxétine d'avoir un enfant avec une anomalie cardiaque est de presque 2% alors que ce même risque dans la population générale est estimé à 1%. Les CIV et CIA à la naissance peuvent être asymptomatiques et se corriger spontanément par la suite, mais elles peuvent être plus importantes et nécessiter une intervention chirurgicale.

Ces deux études ainsi que d'autres publiées antérieurement sont détaillées dans l'annexe jointe à cette lettre.

Le laboratoire GlaxoSmithkline considère qu'il est important d'attirer votre attention sur ces données récentes, et recommande que :

-la paroxétine ne soit utilisée pendant la grossesse que si elle paraît strictement nécessaire ; les prescripteurs doivent évaluer pour chaque femme enceinte ou envisageant de l'être les risques potentiels d'un traitement par paroxétine par rapport au bénéfice attendu.

-les médecins informent les patientes de ces nouvelles données, ainsi que des autres traitements disponibles.

-d'éviter un arrêt brutal de la paroxétine si une interruption de traitement est décidée. L'interruption du traitement doit être progressive avec une diminution de la dose journalière par palier de 10 mg par semaine (voire rubrique 4.2 « Posologie et Mode d'administration » du RCP).

* Les résultats détaillés de cette étude sont disponibles sur le site Internet <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>.

La rubrique « Grossesse et allaitement » du RCP a été modifiée comme suit (les modifications apparaissent en gras ou barrées) :

Grossesse

~~Les données sur un nombre limité de grossesses exposées à la paroxétine n'indiquent pas de risque accru de malformation congénitale chez le nouveau-né.~~

Quelques études épidémiologiques suggèrent une légère augmentation du risque de malformation cardiovasculaire (communication interventriculaire en particulier et interauriculaire) chez les enfants de mère traitée par la paroxétine pendant le 1er trimestre de grossesse. Le mécanisme n'est pas connu. Ces données suggèrent que le risque d'avoir un enfant avec une malformation cardiovasculaire est inférieur à 2 % pour une mère exposée à la paroxétine, alors que le taux attendu de ce type d'anomalie est d'environ 1 % dans la population générale. Les données disponibles ne suggèrent pas une augmentation du taux de l'ensemble des malformations congénitales.

La paroxétine ne sera utilisée pendant la grossesse que si elle est strictement nécessaire.

~~Les femmes envisageant ou débutant une grossesse en cours de traitement doivent être engagées à consulter leur médecin.~~

Le médecin devra évaluer l'intérêt d'un traitement alternatif chez une femme enceinte ou envisageant de l'être.

Une interruption brutale du traitement doit être évitée au cours de la grossesse (voir "Symptômes de sevrage observés lors de l'arrêt de la paroxétine " rubrique 4.2. posologie et mode d'administration).

Une surveillance du nouveau-né devra être effectuée si l'utilisation de la paroxétine est poursuivie jusqu'en fin de grossesse, particulièrement au troisième trimestre.

Les symptômes suivants peuvent survenir chez le nouveau-né après administration de paroxétine chez la mère pendant le troisième trimestre de la grossesse : détresse respiratoire, cyanose, apnée, convulsions, instabilité de la température, difficulté d'alimentation, vomissements, hypoglycémie, hypotonie, hypertonie, hyperréflexie, tremblements, nervosité, irritabilité, léthargie, pleurs permanents, somnolence et troubles du sommeil. Ces symptômes peuvent être dus soit à des effets sérotoninergiques soit à des symptômes de sevrage. Dans la majorité des cas, ces symptômes surviennent immédiatement ou presque après l'accouchement (moins de 24h).

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, mais n'indiquent pas d'effets délétères directs sur la grossesse, le développement embryo/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3 Données de sécurité pré-clinique).

Allaitement

De faibles quantités de paroxétine sont excrétées dans le lait maternel.

Dans les études publiées, les concentrations sériques des nourrissons allaités étaient indétectables (<2 ng/ml) ou très faibles (<4 ng/ml). Aucun signe d'un effet du médicament n'a été observé chez ces nourrissons.

Néanmoins, le traitement par la paroxétine est déconseillé pendant l'allaitement, à moins que les bénéfices attendus chez la mère ne justifient les risques potentiels pour le nourrisson ».

Nous vous demandons de bien vouloir notifier tous les effets indésirables graves et/ou inattendus au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (les

coordonnées sont disponibles sur le site internet de l'AFSSAPS : www.afssaps.sante.fr ou dans les premières pages du dictionnaire VIDAL®).

Nous vous prions de croire, Cher Confrère, en l'assurance de nos sincères salutations.

Jacques BONS
Directeur Médical et des Affaires Réglementaires

Annexe 1- Résumé des études épidémiologiques récentes :

GSK conduit une étude épidémiologique sur le risque de malformations congénitales majeures (malformations nécessitant une intervention médicale ou chirurgicale) chez 5956 enfants exposés pendant le 1^{er} trimestre de grossesse à des antidépresseurs. Les résultats préliminaires montrent une légère augmentation du risque de malformation cardiovasculaire avec la paroxétine par rapport aux autres antidépresseurs (OR ajusté = 1,54 ; IC_{95%} = [0,81-2,92]). Neuf enfants sur douze présentant une malformation cardiovasculaire et ayant été exposés à la paroxétine seule, avaient une communication interventriculaire. La prévalence des malformations cardiovasculaires est de 1,5 % pour la paroxétine et 1 % pour les autres antidépresseurs. Les résultats de cette étude suggèrent également une augmentation du risque de l'ensemble des malformations congénitales majeures (incluant les malformations cardiovasculaires) avec la paroxétine par rapport aux autres antidépresseurs (OR = 1,82, IC_{95%} = [1,17 – 2,82]). La prévalence de l'ensemble des malformations congénitales est de 3,8 % pour la paroxétine et de 2,1 % pour les autres antidépresseurs.

Il est important de noter que cette étude n'a pas inclus de comparaison avec des enfants de mères n'ayant pas reçu d'antidépresseurs durant le 1er trimestre. Par conséquent, ces chiffres doivent aussi être considérés par rapport à ce qui est observé dans la population générale, où la prévalence des malformations congénitales est d'environ 3 % pour l'ensemble des malformations et d'environ 1 % pour les seules malformations cardiovasculaires (Honein et al, 1999).

Une autre étude sur les risques d'une exposition aux Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) en début de grossesse a été conduite à partir des données du registre national Suédois des naissances et des malformations. Les analyses précédemment publiées des données de ce registre n'avaient pas mis en évidence d'augmentation du risque de malformations majeures après exposition aux ISRS, dont la paroxétine (Hallberg et Sjoblom 2005 ; Ericson et al 1999). Une nouvelle analyse des données du registre a porté sur 5175 enfants nés de 5123 femmes traitées par un ISRS en début de grossesse. Parmi elles, 815 femmes ont reçu de la paroxétine et ont donné naissance à 822 enfants. Les taux de malformations observés chez ces enfants ont été comparés à ceux de la population générale. Comme dans les études précédentes, il n'a pas été observé d'augmentation du taux de l'ensemble des malformations congénitales chez les enfants exposés à la paroxétine (4,9 %) par rapport à la population générale (4,8 %) ; OR ajusté = 1,03, IC_{95%} = [0,75- 1,41].

Cependant, une augmentation du risque de malformations cardiaques a été observée chez les enfants exposés à la paroxétine (OR 1,78, IC_{95%} = [1,12 – 2,75]). Ceci est principalement lié à une augmentation du risque de CIV et CIA (OR = 1,92 IC_{95%} = [1,12 – 3,10]). Treize des 19 enfants présentant une anomalie cardiaque et exposés à la paroxétine, présentaient une CIV ou CIA. Il n'a pas été observé d'augmentation du risque de malformation cardiaque chez les enfants de mères exposées à un ISRS autre que la paroxétine (OR 0,92 IC_{95%} = [0,89 – 1,21]). Le taux de malformation cardiaque chez les enfants exposés à la paroxétine était de 2,3 % comparé à 1,3 % dans la population générale.

De plus, une petite étude sur les « issues » de grossesses exposées à la paroxétine ou à la fluoxétine (autre ISRS) a été présentée à la 33^{ème} conférence annuelle de la Société européenne de tératologie (3-7 septembre 2005 Diav-Citrin et al 2005). Cette étude montre un taux de malformations congénitales majeures augmenté chez les enfants exposés à la paroxétine au 1er trimestre (13/257 = 5,1 %) par rapport à un groupe contrôle d'enfants exposés à des médicaments non tératogènes (28/1062 ; 2,6 %) (risque relatif : RR=1,92 IC_{95%} = [1,01-3,65]). Il a été également observé un taux de malformation cardiovasculaire augmenté

dans le groupe paroxétine ($5/257 = 1,9 \%$) par rapport au groupe contrôle ($6/1066 = 0,6 \%$) (RR = 3,46 ; IC_{95%} = [1,06-11,24]). Dans le groupe fluoxétine, des tendances similaires ont été observées, mais sans que la différence atteigne la significativité statistique.

Dans un autre résumé d'étude publié, Alwan et al (2005) ont rapporté des données de l'étude rétrospective « National Birth Defects prevention » conduite à partir de 8 registres de malformations américains et concernant des enfants nés entre 1997 et 2001. Des analyses ajustées ont montré que les femmes qui prenaient des ISRS avaient une plus grande probabilité d'avoir un enfant présentant un omphalocèle (n = 161) par rapport à celles qui n'avaient pas été exposées (Odd Ratio 3.0, IC_{95%} = 1.4-6.1). L'effet le plus important a été observé avec la paroxétine qui représentait 36% de toutes les expositions aux ISRS. (OR 6.3, IC_{95%} = [2.0-19.6]) (l'omphalocèle est une malformation due à une absence de fermeture de la paroi ventrale de l'embryon se traduisant par une hernie de la paroi ventrale centrée sur le cordon ombilical et contenant les viscères extériorisés). Les auteurs ont aussi trouvé une association entre la prise d'ISRS au 1^{er} trimestre de la grossesse et la survenue de craniosynostose (n = 372 ; OD 1.8 ; IC_{95%} = [1.0-3.2]), malformation caractérisée par une ossification précoce des sutures du crâne, une dysmorphie crânio-faciale et une hypertension intra-crânienne.

Wogelius et al ont présenté un résumé d'étude au cours de la 21^{ème} Conférence Internationale de Pharmacoépidémiologie et de management du risque thérapeutique (21 au 24 août 2005). Des Odd Ratio, respectivement de 1.4 (IC_{95%} = [1.1-1.9]) pour l'ensemble des malformations congénitales, et de 1.6 (IC_{95%} = 1.0-2.6) pour les malformations cardiaques, ont été rapportés chez les femmes ayant pris des ISRS au cours de la période allant de 30 jours avant la conception jusqu'à la fin du premier trimestre (1054 expositions), par rapport à des femmes qui n'avaient pas reçu d'ISRS durant cette période (les données spécifiques sur la paroxétine n'ont pas été présentées).

Trois études épidémiologiques prospectives (Kulin, 1998; Unfred, 2001 ; Diav-Citrin, 2002), dans lesquelles le nombre de grossesses exposées à la paroxétine variait de 89 à 97, n'ont pas montré de risque tératogène. Une autre petite étude prospective incluant 19 grossesses exposées à la paroxétine, a montré un taux de malformations congénitales similaire à celui observé dans la population générale (Hendrick, 2003).

Références

Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen S, et al. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and risk for birth defects. Birth Defects Research (Part A): Clinical and Molecular Teratology 2005;731:291.

Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study [abstract]. Reproductive Toxicology 2005;20:459.

Diav-Citrin O, et al, Pregnancy outcome after gestational exposure to paroxetine: A prospective controlled cohort study [abstract]. Teratology 2002;65:298.

Ericson A, Kallen B, Wilholm BE. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. European Journal Clinical Pharmacology 1999;55:503-508.

Hallberg P & Sjoblom V. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2005;25:59-73.

Hendrick V, Smith LM, Suri R, et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003;188: 812-815.

Honein MA, Paulozzi LJ, Cragan JD, et al. Evaluation of selected characteristics of pregnancy drug registry. *Teratology* 1999;60:356-364.

Kulin NA, Pastuszak A, Sage S, et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors - A prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998;279:609-610.

Unfred CL, Chambers CD, Felix R, Kao K, Dick L, Alvarado S, Lyons-Jones, K, Birth outcomes among pregnant women taking paroxetine (Paxil), [abstract], Organization of Teratology Information Services, 14th Annual Meeting Program, 2001.

Wogelius P, Norgaard M, Muff Munk E, et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of adverse pregnancy outcomes [abstract]. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005;14:S143.