

«TITLE»
«FULLNAME»
«MAILADRES»
«MAILCITY»

Referentie: 05-022/EMS-PC
Doorkiesnummer: 030-693 81 23

Zeist, 6 maart 2006

Betreft: BELANGRIJKE INFORMATIE MET BETREKKING TOT VEILIGHEID

Geachte «AANHEF»,

Op 12 januari jl. schreef GlaxoSmithKline (GSK) u over wijzigingen aan de rubriek **Zwangerschap** van de productinformatie van **SEROXAT** (paroxetinehydrochloride). Deze wijzigingen werden aangebracht als reactie op de voorlopige gegevens verkregen uit een door GSK gesponsord epidemiologisch onderzoek naar ernstige aangeboren afwijkingen bij kinderen van vrouwen die antidepressiva gebruikten tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Deze gegevens suggereerden een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij blootstelling van de moeder aan paroxetine.

Inmiddels zijn extra gegevens beschikbaar gekomen van aanvullende analyses van deze studie (gebaseerd op een grotere groep van zwangere vrouwen die antidepressiva gebruiken), samen met nieuwe gegevens uit een andere studie, waarin gebruik werd gemaakt van een grote medische geboorteregistratie. Op basis van deze nieuwe gegevens en volgend op de discussie met EU registratieautoriteiten, waaronder het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en de Inspectie van de Gezondheidszorg, heeft GSK enkele extra nuances aangebracht aan de tekst van de **subrubriek Zwangerschap** van de productinformatie (Samenvatting van de Productkenmerken [SPC]) van **SEROXAT** (paroxetinehydrochloride).

De herziene tekst voor de subrubriek Zwangerschap van de productinformatie is als volgt (zie rubriek 4.6 van de bijgevoegde SPC voor de volledige bewoording):

Sommige epidemiologische studies wijzen op een klein verhoogd risico van cardiovasculaire aangeboren afwijkingen (bijvoorbeeld ventrikel- (meerderheid) en atriumseptumdefecten) geassocieerd met het gebruik van paroxetine in het eerste trimester. Het mechanisme is onbekend. De gegevens suggereren dat het risico op het krijgen van een kind met een cardiovasculair defect als gevolg van blootstelling van de moeder aan paroxetine kleiner is dan 2/100 kinderen, vergeleken met een verwacht aantal van zulke defecten bij de algemene populatie van ongeveer 1/100. De beschikbare gegevens suggereren geen verhoging van het aantal aangeboren afwijkingen in het algemeen.

Paroxetine dient tijdens de zwangerschap uitsluitend te worden gebruikt als dit absoluut geïndiceerd is. De voorschrijvende arts zal de mogelijkheid van alternatieve behandelingen moeten afwegen bij vrouwen die zwanger zijn of zwanger willen worden. Abrupt staken van de behandeling tijdens de zwangerschap moet worden vermeden (zie

"Ontwenningssymptomen gezien bij stoppen met paroxetine", rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

SAMENVATTING

- Bijgewerkte informatie vanuit een GSK-gesponsord, retrospectief, Amerikaans, epidemiologisch onderzoek naar ernstige afwijkingen bij blootstelling van de moeder aan antidepressiva gedurende het eerste trimester liet een trend zien van verhoogd risico van cardiovasculaire afwijkingen voor paroxetine in vergelijking met andere antidepressiva (terwijl de voorlopige analyse een statistisch significant verhoogd risico van cardiovasculaire afwijkingen liet zien). De meest voorkomende cardiovasculaire afwijkingen gezien bij baby's die aan paroxetine waren blootgesteld, waren ventrikelseptumdefecten (VSD). Deze studie liet zien dat baby's, die waren blootgesteld aan paroxetine, in vergelijking met andere antidepressiva een statistisch significant verhoogd algemeen risico hadden van ernstige aangeboren afwijkingen (inclusief de cardiovasculaire defecten). De "point estimates" en bijbehorende betrouwbaarheidsintervallen vertoonden echter wel een grote overlap. GSK heeft de resultaten van deze studie in zijn Register voor Klinisch Onderzoek (Clinical Trial Register) gezet, waar ze door iedereen met Internettoegang kunnen worden gelezen. Het adres van de website is <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>
- Met behulp van de Zweedse nationale registratiegegevens is een nieuw onderzoek verricht naar het geboorteresultaat van zwangerschappen waarbij SSRI antidepressiva tijdens vroege zwangerschap zijn gebruikt. Deze studie rapporteerde een verhoogd risico van cardiale defecten (met name VSD en atriumseptumdefecten [ASD]) bij baby's die waren blootgesteld aan paroxetine, vergeleken met de algemene populatie. In tegenstelling tot de hierboven genoemde Amerikaanse, epidemiologische studie, vond deze studie geen verhoogd algemeen risico van aangeboren afwijkingen na blootstelling van de moeder aan paroxetine; een observatie die in overeenstemming was met eerder gepubliceerde analyses van deze registratiegegevens, die geen bewijs vonden voor een verhoogd, algemeen risico van ernstige afwijkingen bij blootstelling van de moeder aan SSRI medicaties, waaronder paroxetine.
- Het is niet duidelijk of de bevindingen in deze studies een echt causaal verband met blootstelling van de moeder aan paroxetine weergeven. Het mechanisme voor zulke effecten is momenteel onbekend. Tot nu toe echter geven de beschikbare gegevens aan dat het individuele risico van een moeder om een kind te krijgen met een cardiaal defect na blootstelling aan paroxetine tijdens de zwangerschap minder dan 2/100 is, vergeleken met een verwacht risico van dergelijke defecten van ongeveer 1/100 baby's in de algemene populatie. Sommige baby's die geboren worden met VSD of ASD defecten hebben geen symptomen en het defect kan spontaan herstellen; bij andere baby's kunnen deze defecten ernstiger zijn en kan een operatieve ingreep nodig zijn.
- GSK vindt het belangrijk om u te wijzen op deze recente bevindingen, die in meer detail zijn samengevat in Bijlage 1.

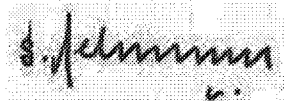
AANBEVELINGEN

- Gezondheidszorgverleners wordt geadviseerd de mogelijkheid van alternatieve behandelingen te overwegen bij vrouwen die zwanger zijn of van plan zijn zwanger te worden, en zij dienen alleen paroxetine voor te schrijven indien het potentiële voordeel zwaarder weegt dan het potentiële risico. Het wordt zorgverleners aangeraden om deze laatste bevindingen met hun patiënten te bespreken.
- Indien u ervoor kiest de behandeling met paroxetine van een zwangere patiënt te staken, lees dan voor nadere informatie: "Ontwenningssverschijnselen gezien bij stoppen met paroxetine", rubriek 4.2 "Dosering en wijze van toediening" in de SPC.

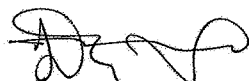
Elke vermoede bijwerking dient u te melden aan GlaxoSmithKline of aan de Stichting Lareb. U kunt een meldingsformulier aanvragen bij GlaxoSmithKline (afdeling Drug Safety, tel. 030 - 693 8155), downloaden van de website van de Stichting Lareb (www.lareb.nl) of het formulier uit het Farmacotherapeutisch Kompas gebruiken.

Als u verdere vragen heeft, kunt u contact opnemen met onze afdeling Medische Informatie, telefoon 030-693 8123.

Hoogachtend,
GlaxoSmithKline BV



D.A.L.G. Aelvoet, arts
Medical Director



J.Th. Bothof
Drug Safety Officer

Bijlage 1

GSK schreef onlangs aan gezondheidszorgverleners een advies met betrekking tot de bevindingen in een retrospectieve, Amerikaanse, epidemiologische studie van ernstige aangeboren afwijkingen bij baby's van 3 581 vrouwen aan wie antidepressiva werden toegediend tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Een voorlopige analyse van deze gegevens leverde aangepaste odds-ratio's (OR) op van 2,20 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,34-3,63) voor aangeboren afwijkingen in het algemeen en van 2,08 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,03-4,23) voor alleen cardiovasculaire afwijkingen bij paroxetine versus de andere antidepressiva in de database.

Deze retrospectieve cohort studie, die gebruikt maakte van de "U.S. United Health Care" data, werd recent uitgebreid naar een grotere studiepopulatie, en bestaat nu uit 5 956 baby's van 5 791 vrouwen aan wie antidepressiva gedurende het eerste trimester van de zwangerschap werden toegediend. De bijgewerkte analyse vertoonde een trend van een verhoogd risico op cardiovasculaire afwijkingen voor paroxetine vergeleken met andere antidepressiva (OR 1,54; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,81-2,92); negen van de 12 baby's met cardiovasculaire afwijkingen van moeders die paroxetine hadden gekregen (en geen andere antidepressiva) hadden een VSD. De prevalentie van cardiovasculaire afwijkingen was 1,5% voor paroxetine vs. 1% voor andere antidepressiva. Deze studie suggereerde eveneens een verhoogd risico van ernstige aangeboren afwijkingen in het algemeen (met inbegrip van de cardiovasculaire defecten) voor paroxetine vergeleken met andere antidepressiva (OR 1,82; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,17-2,82). De prevalentie van alle aangeboren afwijkingen was 3,8% voor paroxetine vs. 2,1% voor andere antidepressiva. Hierbij dient te worden opgemerkt dat deze studie was opgezet om het *relatieve* risico te bepalen van aangeboren afwijkingen bij baby's van vrouwen die werden blootgesteld aan antidepressiva. Hierdoor bevat deze studie geen vergelijking met baby's die niet werden blootgesteld aan enig antidepressivum. Daarom moeten deze prevalentiegegevens worden gezien binnen de context van de algemene prevalentie van aangeboren afwijkingen in de algemene populatie, hetgeen binnen de Verenigde Staten geschat wordt op ongeveer 1% voor alleen cardiovasculaire afwijkingen en ongeveer 3% voor alle afwijkingen (Honein et al, 1999).

Een nieuwe studie naar het geboorteresultaat bij moeders die waren blootgesteld aan SSRI antidepressiva in de vroege zwangerschap maakte gebruik van de Zweedse gegevens uit het nationale geboorteregister. Eerder gepubliceerde studies, die deze registergegevens hadden gebruikt, vonden geen bewijs voor een verhoogd algemeen risico op ernstige afwijkingen na blootstelling van de moeder aan SSRI medicaties, waaronder paroxetine (Hallberg & Sjoblom, 2005; Ericson et al, 1999). In deze nieuwste studie werd een populatie onderzocht bestaande uit 5 175 baby's van 5 123 vrouwen die hadden gemeld een SSRI te hebben gebruikt in het eerste trimester. Onder hen waren 815 vrouwen die hadden gemeld paroxetine te hebben gebruikt en zij kregen 822 baby's. Percentages van afwijkingen bij deze baby's werden vergeleken met de ervaring van de algemene populatie. Geen verhoging werd gezien van het algemene percentage van aangeboren afwijkingen bij baby's die waren blootgesteld aan paroxetine (4,9%) in vergelijking met de algemene populatie (4,8%) (aangepaste OR 1,03; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,75-1,41). Er was echter wel een verhoogd risico op cardiale defecten bij baby's die waren blootgesteld aan paroxetine (OR 1,78; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,12-2,75), die voornamelijk bestond uit een verhoogd risico op VSD en atrium septum defect (ASD) (OR 1,92; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,12-3,10); 13 van de 19 aan paroxetine blootgestelde baby's met cardiale defecten hadden een VSD of ASD. Een verhoogd risico op cardiale defecten werd niet waargenomen bij baby's waarvan de moeders een andere SSRI dan paroxetine hadden gekregen (OR 0,92; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,89-1,21). Het percentage cardiale afwijkingen bij baby's die aan paroxetine werden blootgesteld was 2,3%, vergeleken met 1,3% in de algemene populatie.

Naast het bovenstaande werd in een recent abstract, gepresenteerd tijdens de 33^e "Annual Conference of the European Teratology Society" (3-7 September 2005), een kleinere studie vermeld, waarin de zwangerschapsuitkomsten werden onderzocht bij zwangere vrouwen die,

waren blootgesteld aan paroxetine of fluoxetine waarbij contact was opgenomen met twee informatiediensten voor teratogeniteit in Israël and Italië (Diav-Citrin et al, 2005). Er was een hoger algemeen percentage ernstige aangeboren afwijkingen bij baby's blootgesteld aan paroxetine in het eerste trimester (13/257 [5,1%]) vergeleken met baby's in een controlegroep die werden blootgesteld aan medicaties die, voor zover bekend, niet teratogeen zijn (28/1062 [2.6%]) (relatief risico [RR] 1,92; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,01-3,65). Een hoger percentage cardiovasculaire anomalieën werd eveneens waargenomen in de paroxetinegroep (5/257 [1,9%]) vergeleken met de controlegroep (6/1066 [0,6%]) (RR 3,46; 95% betrouwbaarheidsinterval 1,06-11,2). Vergelijkbare trends werden gezien in de fluoxetinegroep, maar deze bereikten geen statistische significantie.

REFERENTIES

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.

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(1):59-73.