

Datum: 27.04.2006
Kontakt: Dr. Reinhard Berger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz & Medizinprodukte
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55-36201, Durchwahl Fax 36209
E-Mail: reinhard.berger@ages.at
Unser Zeichen: 99-051122-458-A
Ihr Zeichen: ...

Information des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit und Sicherheit von Medizinprodukten

Betreff: Paroxetinhaltige Arzneimittel – mögliche teratogene Wirkung
Strenge Indikationsstellung in der Schwangerschaft

Sehr geehrte Damen und Herren,

Das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen teilt mit:

WICHTIGE INFORMATION ÜBER PAROXETIN IN DER SCHWANGERSCHAFT

Im Dezember 2005 informierte GlaxoSmithKline (GSK) über Änderungen des Abschnittes 4.6. Schwangerschaft und Stillzeit der Fachinformation von Seroxat (Paroxetin Hydrochlorid). Diese Änderungen ergaben sich auf Grund erster Ergebnisse einer von GSK gesponserten, epidemiologischen Studie in Hinblick auf schwerwiegende kongenitale Fehlbildungen bei Neugeborenen, deren Mütter während des ersten Trimenons Antidepressiva eingenommen haben. Diese Studie deutete auf ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen bei Paroxetinexposition der Mutter hin.

Aktualisierte Analysen dieser Studie (basierend auf einer größeren Anzahl mit Antidepressiva behandelte Schwangerer) sowie Daten einer weiteren Studie aus einem umfangreichen Schwangerschaftsregister wurden jetzt verfügbar. Auf Grund dieser neuen Daten und der darauf folgenden Diskussion mit Zulassungsbehörden der Europäischen Union inklusive des österreichischen Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen wird der Abschnitt 4.6. Schwangerschaft und Stillzeit der Fachinformation für Seroxat (Paroxetin Hydrochlorid) erweitert.

Der erweiterte Text des Abschnittes 4.6. Schwangerschaft und Stillzeit lautet wie folgt (siehe beigefügte Fachinformation für den gesamten Abschnitt):

Einige epidemiologische Studien deuten auf ein geringfügig erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen (z.B. Ventrikelseptumdefekte [überwiegend] und Atriumseptumdefekte) in Verbindung mit der Anwendung von Paroxetin während des ersten Trimenons hin.

Der zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt.

Die Daten deuten darauf hin, dass das Risiko ein Neugeborenes mit einer kardiovaskulären Fehlbildung nach Paroxetinexposition der Mutter zu haben unter 2/100 liegt, verglichen mit einer natürlichen Prävalenz solcher Fehlbildungen von ungefähr 1/100 in der Allgemeinbevölkerung.

Die verfügbaren Daten geben keinen Anstieg der generellen kongenitalen Fehlbildungsrate zu erkennen.

Paroxetin sollte während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation verwendet werden. Die verschreibende Ärztin /der verschreibende Arzt soll bei schwangeren Frauen oder Frauen, die eine Schwangerschaft planen die Möglichkeit alternativer Therapien in Betracht ziehen. Plötzliches Absetzen von Paroxetin während der Schwangerschaft soll vermieden werden (siehe "Absetzsymptome nach Ende der Behandlung mit Paroxetin" im Abschnitt 4.2 *Dosierung, Art und Dauer der Anwendung*)

Zusammenfassung

- Aktualisierte Information einer von GSK gesponserten, retrospektiven, epidemiologischen Studie in den USA schwerwiegender Fehlbildungen bei Neugeborenen, deren Mütter während des ersten Trimenons Antidepressiva eingenommen haben zeigte nur einen Trend hin zu einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Fehlbildungen bei Paroxetin im Vergleich zu anderen Antidepressiva (wogegen die erste vorläufige Analyse einen statistisch signifikanten Anstieg des Risikos kardiovaskulärer Fehlbildungen zeigte). Die häufigsten kardiovaskulären Fehlbildungen bei paroxetinexponierten Neugeborenen waren Ventrikelseptumdefekte (VSD). Diese Studie zeigte ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko schwerwiegender kongenitaler Fehlbildungen (kardiovaskuläre Fehlbildungen mit eingeschlossen) bei Neugeborenen unter Paroxetinexposition im Vergleich zu anderen Antidepressiva. Jedoch zeigen die Punktschätzungen aller in dieser Studie untersuchten Antidepressiva und die entsprechenden Konfidenzintervalle eine starke Überlappung. GSK hat die Ergebnisse dieser Studie dem GSK Clinical Trial Register beigefügt. Sie können dort von jedem mit Internetzugang abgerufen werden. Die Adresse der Webseite lautet: <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>
- Eine neue Studie von Neugeborenen nach Exposition gegenüber SSRI-Antidepressiva in der frühen Schwangerschaft wurde, basierend auf dem nationalen, schwedischen Schwangerschaftsregister durchgeführt. Diese Studie zeigte ein erhöhtes Risiko kardialer Fehlbildungen (in erster Linie VSD und Atrium-Septum-Defekte [ASD] bei Neugeborenen

nach Exposition gegenüber Paroxetin im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Entgegen der oben erwähnten U.S. epidemiologischen Studie zeigte diese Studie kein generell erhöhtes Risiko allgemeiner kongenitaler Fehlbildungen nach mütterlicher Anwendung von Paroxetin. Diese Beobachtung stimmt mit vorhergegangenen, publizierten Analysen dieses Schwangerschaftsregisters überein, bei welchen kein Beweis eines generell erhöhten Risikos schwerwiegender Fehlbildungen nach mütterlicher Exposition gegenüber SSRIs einschließlich Paroxetin gefunden wurde.

- Es ist nicht klar, ob die Ergebnisse dieser Studien wirklich eine kausale Verbindung mit mütterlicher Exposition gegenüber Paroxetin zeigen. Der Mechanismus derartiger Effekte ist zurzeit unbekannt. Die derzeit verfügbaren Daten besagen, dass das individuelle Risiko einer Frau, ein Kind mit kardiovaskulärer Fehlbildung zu bekommen weniger als 2/100 ist, verglichen mit einer natürlichen Prävalenz solcher Fehlbildungen von ungefähr 1/100 Geburten in der Allgemeinbevölkerung. Manche Neugeborenen mit VSD oder ASD werden keine Symptome zeigen und die Fehlbildung korrigiert sich spontan im Laufe der Entwicklung; bei anderen Neugeborenen können diese Fehlbildungen schwerwiegender sein und einen chirurgischen Eingriff erfordern.
- GSK glaubt, dass es wichtig ist, Sie auf diese neuen Ergebnisse in Annex 1 hinzuweisen.

Empfehlungen

- Die Verschreiber sind wie bisher dazu angehalten das Nutzen-Risiko Verhältnis einer Anwendung von Paroxetin in der Schwangerschaft oder bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, genau abzuwägen. Es wird empfohlen diese aktuelle Information sowie Behandlungsalternativen mit den Patientinnen zu besprechen.
- Wenn Sie sich dafür entscheiden, Paroxetin bei einer schwangeren Patientin abzusetzen, so beachten Sie bitte die Angaben unter „Absetzsymptome nach Ende der Behandlung mit Paroxetin“ im Abschnitt *4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung* der Fachinformation.

Jede vermutete Nebenwirkung sollte der Firma GSK und/oder dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen bekannt gegeben werden.

WEITERE INFORMATION

- Ärztinnen und Ärzte wenden sich bitte an GSK, Dr. Regina Laurer: 01/97075-230 und
- Patientinnen und Patienten wenden sich bitte an ihre behandelnde Ärztin/ihren behandelnden Arzt.

Annex 1

GSK hat kürzlich alle Verschreiber hinsichtlich der Ergebnisse einer retrospektiven, epidemiologischen Studie in den USA schwerwiegender, kongenitaler Fehlbildungen bei Neugeborenen von 3581 Frauen, denen Antidepressiva während des ersten Trimenons verschrieben wurden, kontaktiert. Eine vorläufige Analyse dieser Daten zeigte eine angepasste Risikowahrscheinlichkeit (sog. odds Ratio) von 2,20 (95% Konfidenzintervall [KI]: 1,34 – 3,63) für angeborene Fehlbildungen insgesamt und von 2,08 (KI: 1,03 – 4,23) für kardiovaskuläre Fehlbildungen allein für Paroxetin im Vergleich zu anderen in diese Datenbank aufgenommenen Antidepressiva.

Diese retrospektive Kohortenstudie, welche U.S. United Health Care Daten umfasst, wurde kürzlich aktualisiert um eine erweiterte Studienpopulation zu untersuchen und enthält jetzt 5 956 Neugeborene von 5 791 Frauen, welchen während des ersten Trimenons Antidepressiva verschrieben wurden. Diese aktualisierte Analyse zeigte bei Paroxetin im Vergleich zu anderen Antidepressiva einen Trend in Richtung eines erhöhten Risikos kardiovaskulärer Fehlbildungen (odds Ratio 1,54, 95% Konfidenzintervall 0,81-2,92). Neun von 12 Neugeborenen mit kardiovaskulären Fehlbildungen bei Müttern, denen Paroxetin (und keine anderen Antidepressiva) verschrieben wurde, hatten einen Ventrikelseptumdefekt. Die Prävalenz kardiovaskulärer Fehlbildungen war 1,5% für Paroxetin versus 1 % für andere Antidepressiva. Diese Studie deutete auch auf ein insgesamt erhöhtes Risiko schwerwiegender, kongenitaler Fehlbildungen (kardiovaskuläre Fehlbildungen inklusive) für Paroxetin im Vergleich zu anderen Antidepressiva hin (odds ratio 1,82, 95% Konfidenzintervall 1,17-2,82). Die Prävalenz aller kongenitalen Fehlbildungen war 3,8% für Paroxetin versus 2,1% für andere Antidepressiva. Es ist wichtig zu betonen, dass, diese Studie darauf angelegt war das *relative* Risiko einer kongenitalen Fehlbildung bei Neugeborenen von Müttern mit Exposition gegenüber Antidepressiva festzustellen, jedoch kein Vergleich mit Neugeborenen, welche keinem Antidepressivum ausgesetzt waren, erfolgte. Daher sollten diese Prävalenzdaten innerhalb des Kontextes der Prävalenz kongenitaler Fehlbildungen in der Allgemeinbevölkerung gesehen werden, welche für die U.S.A auf ungefähr 1% für kardiovaskuläre Fehlbildungen allein und ungefähr 3 % für alle Fehlbildungen geschätzt wird (Honein et al., 1999).

Eine neue Studie von Neugeborener nach Anwendung von Serotoninwiederaufnahmehemmern in der frühen Schwangerschaft wurde unter Verwendung der "Swedish National Registry" Daten durchgeführt. Früher publizierte Studien dieser Daten fanden keinen Hinweis eines erhöhten Risikos schwerwiegender Fehlbildungen bei mütterlicher Exposition gegenüber SSRIs inklusive Paroxetin (Hallberg & Sjoblom, 2005, Ericson et al, 1999). In dieser jüngsten Studie bestand die untersuchte Population aus 5 175 Neugeborenen von 5 123 Müttern die die Anwendung eines SSRIs im ersten Trimester bestätigten. Unter diesen gaben 815 Frauen (mit 822 Neugeborenen) die Verwendung von Paroxetin an. Die Fehlbildungsraten bei diesen Neugeborenen wurden mit der Allgemeinbevölkerung verglichen. Es konnte keine Steigerung der allgemeinen Fehlbildungsrate bei Neugeborenen mit Paroxetinexposition (4,9%) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (4,8%) beobachtet werden (angepasste odds Ratio 1,03, 95% Konfidenzintervall 0,75-1,41). Jedoch gab es ein erhöhtes Risiko für kardiale Fehlbildungen bei

Neugeborenen mit Paroxetinexposition (odds Ratio 1,78, 95% Konfidenzintervall 1,12-2,75) und zwar ein erhöhtes Risiko von VSD und ASD (odds Ratio 1,92, 95% Konfidenzintervall 1,12-3,10); 13 von 19 Paroxetin exponierten Neugeborenen mit kardialen Fehlbildungen hatten einen VSD oder ASD. Ein erhöhtes Risiko kardialer Defekte wurde bei Neugeborenen, deren Mütter ein anderes SSRI erhielten, nicht beobachtet (odds Ratio 0,92, 95% Konfidenzintervall 0,89-1,21). Der Anteil kardialer Fehlbildungen bei Neugeborenen mit Paroxetinexposition war 2,3 % im Vergleich zu 1,3 % in der Allgemeinbevölkerung.

Zusätzlich wurde auf der "33. Annual Conference of the European Teratology Society" von 3. – 7. September 2005 ein Abstract einer kleineren Studie über Neugeborene von Paroxetin- oder Fluoxetin exponierten Schwangeren, die zwei Beratungsstellen über Geburtsfehler in Israel und Italien aufsuchten, präsentiert (Diav-Citrin et al, 2005). Dort gab es eine generell erhöhte Rate von schwerwiegenden, kongenitalen Fehlbildungen bei im ersten Trimenon Paroxetin exponierten Neugeborenen (13/257 [5.1%]) im Vergleich zu Neugeborenen in der Kontrollgruppe mit Exposition gegenüber nicht als teratogen eingestuftem Arzneimittel (28/1062 [2.6%]) (relatives Risiko 1.92; 95% Konfidenzintervall 1.01-3.65). Ein höherer Anteil kardiovaskulärer Anomalien wurde auch in der Paroxetingruppe (5/257 [1.9%]) im Vergleich zur Kontrollgruppe (6/1066 [0.6%]) (RR 3.46; 95% confidence interval 1.06-11.2) beobachtet. Ähnliche Trends zeigten sich in der Fluoxetingruppe, erreichten aber keine statistische Signifikanz.

REFERENZEN

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.

Bitte melden Sie der PharmMed Austria und GlaxoSmithKline alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit paroxetinhaltigen Arzneimitteln.

Die Firma GlaxoSmithKline wird diese Publikation in folgenden Fachzeitschriften veröffentlichen:

- Österreichische Ärztezeitung (8/06)
- *Jatros*: Fachzeitschrift für Neurologie und Psychiatrie (3/06)