

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA'
REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Novembre 2005

Informazioni di sicurezza relative ai risultati di studi clinici condotti sugli esiti della somministrazione di antidepressivi durante la gravidanza

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

A seguito di quanto discusso con le Autorità Regolatorie Europee, tra cui l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), GlaxoSmithKline SpA vuole informarLa delle modifiche apportate al paragrafo "Gravidanza" del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei medicinali a base di paroxetina

SOMMARIO

- L'attuale RCP riporta l'avvertenza che la paroxetina deve essere usata durante la gravidanza solo quando strettamente indicato. Il RCP riporta anche informazioni relative a possibili effetti non teratogeni, compresi sintomi e complicanze osservate nei neonati esposti a paroxetina nel corso del terzo trimestre di gravidanza.
- GSK ha recentemente condotto uno studio epidemiologico retrospettivo sulle malformazioni congenite maggiori nei bambini nati da donne che assumevano antidepressivi durante il primo trimestre di gravidanza. I risultati preliminari suggeriscono un possibile aumento del rischio di anomalie alla nascita associate all'uso di paroxetina quando confrontata con altri antidepressivi. Il tipo di anomalie osservate riflette quanto riportato nella popolazione generale, le anomalie più comuni sono risultate di natura cardiovascolare. Di tali anomalie cardiovascolari, le più frequenti sono risultate i difetti settali ventricolari. GSK ha inserito i risultati di questo studio nel suo Clinical Trial Register, dove possono essere letti da chiunque abbia un accesso ad Internet. Il relativo indirizzo è: <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>.
- I risultati preliminari di questo studio sono diversi dai precedenti studi epidemiologici, e ciò rende difficile concludere se esista o meno un nesso causale.

RACCOMANDAZIONI

- La paroxetina deve essere usata durante la gravidanza solo quando strettamente indicato. Si raccomanda ai medici di valutare attentamente i potenziali rischi verso i benefici dell'impiego di paroxetina in donne durante la gravidanza. Si raccomanda inoltre che i medici parlino con i loro pazienti di questi recenti risultati (descritti in maniera più approfondita nell'allegato 1) così come di eventuali terapie alternative.

- Nel caso si decida di interrompere il trattamento con paroxetina, si faccia riferimento, per ulteriori informazioni, alla sezione 4.2 “Posologia e modo di somministrazione” (v. sintomi da astinenza osservati dopo sospensione di paroxetina) del relativo RCP.

Il nuovo testo relativo alla **sezione gravidanza del RCP** è il seguente (v. sezione 4.6 dell'allegato RCP per le complete avvertenze sulla gravidanza):

Uno studio sugli esiti della gravidanza a seguito di esposizione materna ad antidepressivi nel corso del primo trimestre di gravidanza ha indicato un possibile lieve aumento nel rischio di malformazioni congenite, ad esempio difetti del setto ventricolare, in bambini nati da madri trattate con paroxetina. Altri studi, comunque, non forniscono segnali di una associazione con malformazioni congenite.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza.

ALLEGATO 1

INFORMAZIONI RELATIVE AI RISULTATI DEL NUOVO STUDIO EPIDEMIOLOGICO

GSK ha iniziato uno studio epidemiologico retrospettivo sulle malformazioni congenite maggiori in bambini nati da donne trattate con farmaci antidepressivi durante il primo trimestre di gravidanza. E' stata di recente condotta un'analisi preliminare dei risultati, che ha evidenziato un odd ratio di 2.20 (95% intervallo di confidenza: 1.34-3.63) per le malformazioni congenite intese globalmente, e di 2.08 (intervallo di confidenza: 1.03-4.23) per le sole malformazioni cardiovascolari, relativamente alla paroxetina, in confronto agli altri antidepressivi presenti nel database. Questi intervalli di confidenza non sono stati aggiustati per confronti multipli. La prevalenza di malformazioni congenite intese globalmente e di malformazioni cardiovascolari da sole, è risultata approssimativamente pari al 4% e al 2% rispettivamente.

Questo studio non ha incluso un confronto con i bambini nati da una coorte di donne che non avevano ricevuto alcun trattamento antidepressivo durante il primo trimestre di gravidanza. Perciò è importante considerare questi dati nell'ambito della prevalenza globale di malformazioni congenite nella popolazione generale; tale prevalenza è pari a circa il 3% per qualsiasi malformazione e pari a circa l'1% per le sole malformazioni cardiovascolari. Tra le malformazioni cardiovascolari riportate in bambini le cui madri erano state trattate con paroxetina, i difetti settali ventricolari sono risultati la maggioranza.

I precedenti studi epidemiologici sugli esiti della gravidanza, a seguito di esposizione, durante il primo trimestre, ad inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), compresa la paroxetina, non hanno fornito un'evidenza di aumento del rischio di malformazioni maggiori per i farmaci SSRI. Sono disponibili i risultati di tre piccoli studi epidemiologici di caso-controllo, basati su dati raccolti prospettivamente in donne esposte a paroxetina durante il primo trimestre di gravidanza (Kulin, 1998; Unfred, 2001; Diav-Citrin, 2002). Il numero delle gravidanze con esposizione a paroxetina riportate nei tre studi varia da 89 a 97 e in tutti gli studi non è stato riscontrato un rischio teratogeno consistente. Un piccolo studio (19 gravidanze con esposizione a paroxetina) basato sulla revisione delle cartelle cliniche ha mostrato incidenze di anomalie congenite in accordo con quelle della popolazione generale (Hendrick, 2003). La valutazione, pubblicata sul Registro Medico Svedese delle Nascite (Hallberg, 2005; Ericson, 1999), non ha riscontrato un aumento dell'incidenza di malformazioni congenite, rispetto a quanto atteso, in 708 casi di esposizione a paroxetina durante le fasi iniziali della gravidanza. Un ulteriore studio di caso-controllo (utilizzando il Registro Medico Svedese delle Nascite) sull'impiego di farmaci da parte delle madri durante le fasi iniziali della gravidanza e il rischio di difetti cardiovascolari nei neonati, non ha evidenziato un'associazione con l'impiego di antidepressivi SSRI (Källén, 2003). L'odd ratio per qualsiasi SSRI (basato su 2820 esposizioni – non sono stati presentati dati specifici sulla paroxetina), quando il gruppo di riferimento era quello di tutti i nati in Svezia durante il periodo dello studio, è risultato 0.95 (95% intervallo di confidenza 0.62-1.44).

Più di recente Alwan et al. (2005) hanno riportato i dati ottenuti dallo Studio Nazionale sulla Prevenzione dei Difetti alla Nascita relativo ai bambini nati nel periodo 1997-2001. Le analisi aggiustate hanno mostrato che le donne trattate con un SSRI avevano maggior rischio di avere un bambino con onfalocele (n=161) (odd ratio 3.0, intervallo di confidenza 4-6.1) rispetto a quelle non trattate. L'effetto più intenso è stato riportato in associazione alla paroxetina, che ha costituito il 36% di tutti i casi di esposizione a SSRI (odd ratio 6.3, intervallo di confidenza 2.0-19.6). Gli autori hanno inoltre riscontrato un'associazione fra esposizione ad uno qualsiasi degli SSRI e la nascita di un bambino con craniosinostosi (n=372) (odd ratio 1.8, intervallo di confidenza 1.0-3.2):

Un abstract, di Wogelius et al., recentemente presentato alla XXI Conferenza Internazionale di Farmacoepidemiologia e Gestione del Rischio Terapeutico (21-24 agosto 2005), ha riportato un odd ratio aggiustato pari a 1.4 (intervallo di confidenza 1.1-1.9) per le malformazioni congenite intese globalmente e pari a 1.6 (intervallo di confidenza 1.0-2.6) per le malformazioni congenite cardiache in bambini nati da donne che avevano ricevuto una prescrizione di SSRI (non sono stati presentati dati specifici sulla paroxetina) da 30 giorni prima del concepimento sino alla fine del primo trimestre di gravidanza (1054 esposizioni) in confronto a donne senza prescrizione di SSRI durante il medesimo periodo.

Le differenze nei risultati degli studi disponibili e i diversi tipi di anomalie recentemente riportati, rendono difficile trarre conclusioni definitive sul nesso causale tra qualsiasi specifica anomalia congenita e paroxetina, comunque GSK ritiene importante richiamare la Sua attenzione su tali recenti evidenze. GSK svolgerà ulteriori studi epidemiologici per comprendere più a fondo questi risultati preliminari.

BIBLIOGRAFIA

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, 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.

Källén B & Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reproductive Toxicology* 2003;17:255-261.

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.