

**Renseignements importants approuvés par Santé Canada
concernant l'innocuité de la paroxétine**



GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Inc.
8455, route Transcanadienne
Saint Laurent (Québec)
Canada H4S 1Z1

Le 16 décembre 2005

Objet : Nouveaux renseignements concernant l'innocuité de la paroxétine : Une deuxième étude d'envergure révèle un risque accru de malformations cardiaques, après l'exposition à la paroxétine pendant le premier trimestre de grossesse comparativement à d'autres antidépresseurs

À l'intention des professionnels de la santé

Le 29 septembre 2005, GlaxoSmithKline (GSK), en consultation avec Santé Canada, vous a transmis de nouveaux renseignements importants concernant l'innocuité de la paroxétine et la possibilité d'un risque accru de malformations cardiovasculaires par suite de l'exposition de femmes enceintes à la paroxétine. Ces données vous ont été communiquées après la publication des données préliminaires d'une étude épidémiologique commanditée par GSK. GSK procède actuellement à une mise à jour de l'information sur l'emploi de la paroxétine durant la grossesse, en se fondant sur les résultats d'une nouvelle analyse des données provenant du registre national des naissances de la Suède.

RÉSUMÉ DES CONSTATATIONS

- Une étude épidémiologique indépendante sur l'issue de la grossesse de femmes ayant pris des antidépresseurs de type ISRS en début de grossesse a été réalisée à l'aide des données du registre national de la Suède ($n = 5\,123$ femmes). On y fait état d'un risque accru (d'environ 2,0 fois) de malformations cardiaques chez les nouveau-nés exposés à la paroxétine comparativement à la population totale du registre (fréquence d'environ 2 % vs 1 % respectivement).
- Les résultats provenant du registre des naissances de la Suède sont semblables à ceux obtenus dans une étude épidémiologique commanditée par GSK et réalisée aux États-Unis ($n = 5\,791$ femmes). En effet, cette dernière avait révélé un risque accru (d'environ 1,5 fois) de malformations cardiovasculaires chez les nouveau-nés exposés à la paroxétine comparativement à ceux exposés à d'autres antidépresseurs (fréquence d'environ 1,5 % vs 1 % respectivement).
- La majorité des malformations cardiaques associées à la paroxétine observées dans l'étude menée en Suède englobaient les communications interventriculaires et les communications interauriculaires tandis que dans l'étude réalisée aux États-Unis il s'agissait de communications interventriculaires. Jusqu'à présent, les données regroupées de ces études épidémiologiques ayant une méthodologie différente laissent supposer que le risque individuel de donner naissance à un enfant présentant une anomalie cardiaque après une exposition à la paroxétine durant la grossesse est d'environ 1/50, comparativement au taux habituel de 1/100 parmi la population en général. Habituellement, les communications interventriculaire ou interauriculaire peuvent être symptomatiques et nécessiter une intervention chirurgicale ou encore asymptomatiques et s'avérer spontanément résolutive. À l'heure actuelle, l'information sur la gravité des communications interventriculaires ou interauriculaires figurant dans la base de données mentionnée ci-dessus n'est pas disponible.

RECOMMANDATIONS

- Si une femme devient enceinte alors qu'elle suit un traitement par la paroxétine, elle doit être informée du risque accru actuellement estimé que court l'enfant à naître exposé à la paroxétine plutôt qu'aux autres antidépresseurs. L'examen de bases de données supplémentaires ainsi que des analyses actualisées pourraient donner lieu à des modifications des estimés qu'on fait actuellement du risque. On doit envisager de recourir à d'autres options thérapeutiques, y compris un autre antidépresseur ou un traitement non pharmacologique comme une thérapie cognitivo-comportementale. Le médecin doit poursuivre le traitement par la paroxétine chez une patiente donnée seulement si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques éventuels.
- En raison du risque de symptômes liés à l'arrêt du traitement, le médecin doit prévenir ses patientes de ne pas cesser la prise du médicament sans en avoir discuté préalablement avec lui. Le médecin qui décide, de concert avec sa patiente, d'interrompre le traitement par la paroxétine est invité à consulter la rubrique Arrêt du traitement par PAXIL®/PAXIL CR^{MC} de la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS de la monographie du produit, pour plus de précisions.
- En ce qui concerne les femmes qui veulent devenir enceintes ou qui en sont à leur premier trimestre de grossesse, il convient d'envisager d'amorcer un traitement par la paroxétine seulement après avoir évalué les autres options thérapeutiques.

RENSEIGNEMENTS GÉNÉRAUX

GSK a récemment communiqué avec les professionnels de la santé pour les informer des résultats d'une étude épidémiologique rétrospective menée aux États-Unis et portant sur les malformations congénitales importantes observées chez les enfants nés de 3 581 femmes qui avaient pris des antidépresseurs durant leur premier trimestre de grossesse. Une analyse préliminaire des données a établi un rapport des cotes (*odds ratio*) [RC] corrigé de 2,20 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 1,34-3,63) pour l'ensemble des malformations congénitales et de 2,08 (IC : 1,03-4,23) pour les malformations cardiovasculaires seulement, dans le cas de la paroxétine comparativement aux autres antidépresseurs de la base de données.

Une nouvelle étude sur l'issue de la grossesse suite à la prise d'antidépresseurs de type ISRS par la mère en début de grossesse a été réalisée à l'aide des données du registre national des naissances de la Suède. Les études antérieures également basées sur ce registre, et dont il est fait mention dans notre lettre aux professionnels de la santé du 29 septembre 2005, n'ont donné aucune indication d'un risque global accru de malformations importantes consécutivement à l'exposition de la mère à un ISRS, y compris la paroxétine (Hallberg 2005, Ericson 1999). Dans cette étude plus récente, la population examinée comprenait 5 175 nourrissons nés entre le 1^{er} juillet 1995 et le 31 décembre 2003 de 5 123 femmes qui avaient affirmé avoir pris des ISRS durant le premier trimestre de leur grossesse. Parmi ces femmes, 815 (15,9 %) ayant donné naissance à 822 enfants ont indiqué avoir pris de la paroxétine (le troisième antidépresseur le plus couramment utilisé). Les taux de malformations chez ces nouveau-nés ont été comparés à ceux qu'on observe dans la population en général. Aucune augmentation du taux global de malformations congénitales n'a été notée chez les nouveau-nés exposés à la paroxétine pendant la grossesse (4,9 %), comparativement à la population en général (4,8 %) (RC corrigé de 1,03; IC à 95 % : 0,75-1,41). On a néanmoins observé un risque accru d'anomalies cardiaques chez les nourrissons exposés à la paroxétine (RC de 1,78; IC à 95 % : 1,12-2,75), attribuable surtout à un risque accru de communication interventriculaire et de communication interauriculaire (RC de 1,92; IC à 95 % : 1,12-3,10). De fait, 13 des 19 nouveau-nés exposés à la paroxétine pendant la grossesse et ayant une anomalie cardiaque ont présenté une communication interventriculaire ou une communication interauriculaire. On n'a pas noté de risque accru d'anomalies cardiaques chez les enfants nés de mères ayant reçu un ISRS autre que la paroxétine (RC de 0,92; IC à 95 % : 0,89-1,21). Le taux de malformations cardiaques chez les nouveau-nés exposés à la paroxétine était d'environ 2 % contre 1 % parmi la population en général.

L'étude de cohorte rétrospective commanditée par GSK, qui a fait appel aux données de United Health Care des États-Unis, a récemment été actualisée par l'intégration d'une population additionnelle. Elle compte maintenant 5 956 enfants nés entre janvier 1995 et septembre 2004 de 5 791 femmes ayant pris des antidépresseurs durant le premier trimestre de grossesse. Des 5 956 enfants figurant dans la base de données et ayant été exposés à un antidépresseur, 815 (13,7 %) ont été exposés à la paroxétine seulement (troisième antidépresseur le plus couramment utilisé en monothérapie). Les nouveaux résultats d'analyse ont montré une tendance à la hausse du risque de malformations cardiovasculaires dans les cas d'exposition à la paroxétine comparativement à d'autres antidépresseurs (RC de 1,54; IC à 95 % : 0,81-2,92) alors que l'analyse préliminaire avait révélé une augmentation significative sur le plan statistique du risque de malformations cardiovasculaires. Dans l'analyse actualisée, neuf nouveau-nés sur douze ayant des malformations cardiovasculaires et dont la mère avait pris de la paroxétine (et aucun autre antidépresseur) présentaient une communication interventriculaire. La prévalence des malformations cardiovasculaires était de 1,5 % pour la paroxétine contre 1 % pour les autres antidépresseurs. Cette étude a également fait état d'un risque global accru, statistiquement significatif, en ce qui concerne les malformations congénitales importantes (y compris les anomalies cardiovasculaires) pour la paroxétine comparativement aux autres antidépresseurs (RC de 1,8; IC à 95 % : 1,2-2,8). La prévalence de l'ensemble des malformations congénitales était de 4 % pour la paroxétine et de 2 % pour les autres antidépresseurs. Des analyses séparées n'ont pas été réalisées pour déceler des malformations précises autres que celles de nature cardiovasculaire. Fait important à noter, étant donné que cette étude avait pour but d'évaluer le *risque relatif* de malformations congénitales chez les nouveau-nés de femmes exposées à des antidépresseurs, elle ne comportait pas de comparaison avec des nouveau-nés qui n'y ont pas été exposés. Par conséquent, on doit aussi envisager ces données dans le contexte de la prévalence globale des malformations

congénitales au sein de la population en général, qu'une source estime s'établir aux États-Unis à environ 3 % pour l'ensemble des malformations et à près de 1 % pour les malformations cardiovasculaires seulement (Honein, 1999). GSK a affiché les résultats de cette étude dans son Registre d'essais cliniques, qui peut être consulté par toute personne ayant accès à Internet à l'adresse suivante : <http://ctr.gsk.co.uk/welcome.asp>.

En plus des études mentionnées ci-dessus, un résumé récent présenté à la 33^e conférence annuelle de la Société européenne de tératologie (du 3 au 7 septembre 2005) a décrit les résultats d'une étude de plus petite envergure portant sur l'issue de la grossesse de femmes exposées à la paroxétine ou à la fluoxétine qui ont communiqué avec un service d'information sur les effets tératogènes, un en Israël, l'autre en Italie (Diav-Citrin 2005). On a noté un taux global de malformations congénitales importantes plus élevé chez les nouveau-nés exposés à la paroxétine durant le premier trimestre de grossesse (13/257 [5,1 %]) que chez les nourrissons du groupe témoin exposés à des médicaments non considérés comme tératogènes (28/1 062 [2,6 %]) (risque relatif [RR] de 1,92; IC à 95 % : 1,01-3,65). Un taux plus élevé d'anomalies cardiovasculaires a aussi été observé dans le groupe paroxétine (5/257 [1,9 %]) comparativement au groupe témoin (6/1 066 [0,6 %]) (RR de 3,46; IC à 95 % : 1,06-11,2). Des tendances similaires ont été observées dans le groupe

fluoxétine, mais les valeurs n'ont pas atteint le seuil de signification statistique.

On ne sait pas si les résultats de ces études établissent un véritable lien de causalité avec l'exposition de la mère à la paroxétine.

Pour obtenir des renseignements sur d'autres études épidémiologiques portant sur l'issue de la grossesse chez des femmes ayant pris des ISRS, y compris la paroxétine, durant le premier trimestre de leur grossesse, veuillez vous reporter à notre lettre aux professionnels de la santé du 29 septembre 2005.

PAXIL[®] est indiqué pour le traitement du trouble dépressif majeur, du trouble obsessionnel-compulsif, du trouble panique, de la phobie sociale, de l'anxiété généralisée et de l'état de stress post-traumatique. PAXIL CR^{MC} est indiqué pour le traitement du trouble dépressif majeur, du trouble panique, de la phobie sociale et du trouble dysphorique prémenstruel.

GSK continue de collaborer étroitement avec Santé Canada pour surveiller les rapports d'effets indésirables et s'assure que soient accessibles des données à jour concernant l'emploi de PAXIL[®] et de PAXIL CR^{MC}.

La reconnaissance, la caractérisation et la prise en charge des effets indésirables d'origine médicamenteuse dépendent de la participation active des professionnels de la santé aux programmes de déclaration des effets indésirables des médicaments. De façon générale, on présume que les taux rapportés, établis en fonction des effets indésirables signalés spontanément, sous-estiment les risques associés aux pharmacothérapies. Les professionnels de la santé sont priés de signaler tout effet indésirable soupçonné chez les patients prenant PAXIL[®] ou PAXIL CR^{MC} directement à GSK ou à Santé Canada aux adresses suivantes.

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road North
Mississauga, Ontario L5N 6L4
Tel: 1-800-387-7374

Tout effet indésirable présumé peut aussi être déclaré au :
Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)
Direction des produits de santé commercialisés
SANTÉ CANADA
Indice de l'adresse : 0701C
OTTAWA (Ontario) K1A 0K9
Tél. : (613) 957-0337 ou téléc. : (613) 957-0335
Pour déclarer un effet indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent composer sans frais :
Tél. : 1 866 234-2345
Téléc. : 1 866 678-6789
cadrmp@hc-sc.gc.ca

On peut trouver le [Formulaire de notification des EI](#) et les [Lignes directrices concernant les EI](#) sur le site Web de Santé Canada ou dans le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*.

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/form/ar-ei_form_f.html
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/guide/ar-ei_guide-ldir_f.html

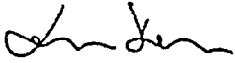
Pour d'autres renseignements reliés à cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada au :
Bureau de cardiologie, allergologie et des sciences neurologiques (BCASN)
BCANS_Enquiries@hc-sc.gc.ca
Tél. : (613) 941-1499
Téléc. : (613) 941-1668

For other inquiries related to this communication, please contact Health Canada at:
Bureau of Cardiology, Allergy and Neurological Sciences
BCANS_Enquiries@hc-sc.gc.ca
Tel: 1-613-941-1499
Fax: 1-613-941-1668

Votre engagement, à titre de professionnel, à déclarer les effets indésirables d'origine médicamenteuse est important pour la protection du bien-être de vos patients, car vous contribuez au dépistage précoce des effets indésirables et à l'utilisation éclairée des médicaments.

Les professionnels de la santé peuvent soumettre leurs questions au service de l'Information médicale de GlaxoSmithKline par l'entremise du Service à la clientèle au 1 800 387-7374.

Veuillez agréer nos salutations distinguées.



John A Dillon M.B., B.Ch., MFPM
Vice-président, Division médicale et chef de la direction médicale
GlaxoSmithKline Inc.

RÉFÉRENCES

Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, *et al.* Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study [Résumé]. *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.