

Wichtige Mitteilung

Adresse

Juni 2020

Wichtige sicherheitsrelevante Informationen

Kürzlich veröffentlichte epidemiologische Studien zur Beurteilung des Risikos von Geburtsfehlern im Zusammenhang mit der Anwendung Ondansetron-haltiger Arzneimittel

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor

In Absprache mit Swissmedic möchten die unterzeichnenden Zulassungsinhaberinnen Sie über Daten aus kürzlich veröffentlichten epidemiologischen Studien informieren. Diese Studien beziehen sich auf das Risiko von Geburtsfehlern, das mit der Anwendung von Ondansetron-haltigen Arzneimitteln verbunden ist.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse von drei neuen epidemiologischen Studien, die ausgewertet wurden und die sich auf die Anwendung von Ondansetron-haltigen Arzneimitteln während der Schwangerschaft beziehen, wurden in vier Publikationen von Parker et al (2018), Lemon et al (2019) und Huybrechts et al (2018, 2020) veröffentlicht. In diesen Studien wurde das Risiko für spezifische angeborene Fehlbildungen einschliesslich Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Herzfehlbildungen bei Kindern bewertet, deren Mütter im ersten Trimenon der Schwangerschaft mit Ondansetron behandelt worden waren.

Indikation / Anwendungsmöglichkeiten

Ondansetron-haltige Arzneimittel sind für die folgenden Indikationen / Anwendungen zugelassen:

- Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Erwachsenen und Kindern über 6 Monate, welche durch zytotoxische Chemotherapeutika hervorgerufen werden.
- Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Erwachsenen, welche durch Strahlentherapie hervorgerufen wird.
- Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Erwachsenen und bei Kindern über 1 Monat.
- Wenn das Auftreten postoperativer Übelkeit und/oder Erbrechen wenig wahrscheinlich ist, wird, wie bei anderen Antiemetika, die routinemässige Prophylaxe nicht empfohlen. Wenn postoperative Übelkeit und/oder Erbrechen verhindert werden müssen, wird die Gabe von Ondansetron auch dann

empfohlen, wenn die Inzidenz von postoperativer Übelkeit und/oder Erbrechen niedrig ist.

Hintergrund:

Ondansetron, ein 5HT₃-Rezeptor-Antagonist, wurde erstmals 1991 in den USA sowie in der Schweiz, und 1990 in der Europäischen Union unter dem Markennamen Zofran® zugelassen. Ondansetron-haltige Arzneimittel sind nicht für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen während der Schwangerschaft zugelassen.

Die Ergebnisse von drei neuen epidemiologischen Studien, die ausgewertet wurden und die sich auf die Anwendung von Ondansetron-haltigen Arzneimittel während der Schwangerschaft bezogen, wurden in vier Publikationen von Parker et al (2018), Lemon et al (2019) und Huybrechts et al (2018, 2020) veröffentlicht. In diesen Studien wurde das Risiko für spezifische angeborene Fehlbildungen einschliesslich Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Herzfehlbildungen bei Kindern bewertet, deren Mütter im ersten Trimenon der Schwangerschaft mit Ondansetron behandelt worden waren. Die unterzeichnenden Zulassungsinhaberinnen haben die Unternehmensposition überprüft und in der Arzneimittelinformation werden die Daten aus diesen Studien berücksichtigt werden.

Die vier Veröffentlichungen sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt:

1. Eine Kohortenstudie mit 88'467 Schwangeren, die mit Ondansetron behandelt worden waren, ergab ein erhöhtes Risiko für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (drei zusätzliche Fälle pro 10'000 behandelte Frauen, adjustiertes relatives Risiko (RR) 1,24 (95%-KI 1,03-1,48)) ohne einen offensichtlichen Anstieg des Risikos für Herzfehlbildungen (Huybrechts et al 2018).
 - a. In einer separat publizierten Subgruppenanalyse mit 23'877 Schwangeren war die Anwendung von intravenösem Ondansetron weder mit einem erhöhten Risiko für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten noch für Herzfehlbildungen verbunden (Huybrechts et al. 2020).
2. In einer Fall-Kontroll-Studie unter Verwendung von populationsbasierten Registern zu Geburtsfehlern mit 23'200 Fällen aus zwei Datensätzen wurde in einem Datensatz ein erhöhtes Risiko für eine Gaumenspalte und in dem anderen Datensatz kein erhöhtes Risiko festgestellt. Ein erhöhtes Risiko für Herzfehlbildungen wurde in dieser Studie nicht gefunden (Parker et al 2018).
3. In einer weiteren Kohortenstudie mit 3'733 Schwangeren war die Anwendung von Ondansetron mit einem leicht erhöhten Risiko für einen Ventrikelseptumdefekt verbunden (adjustiertes relatives Risiko RR 1,7 (95%-KI 1,0-2,9)). Es wurde jedoch keine statistisch signifikante Erhöhung des Risikos für Herzfehlbildungen insgesamt festgestellt (Lemon et al 2019).

Ausgehend von den oben genannten Daten wurde bei neugeborenen Kindern von Frauen, denen während des ersten Trimenons der Schwangerschaft Ondansetron verabreicht worden war, eine Zunahme von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten beobachtet. Im Hinblick auf Herzfehlbildungen haben die epidemiologischen Studien widersprüchliche Ergebnisse gezeigt.

Hinweise für Sie und Ihre Patientinnen:

- Ondansetron-haltige Arzneimittel sind nicht für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft zugelassen.
- Die Anwendung von Ondansetron-haltigen Arzneimittel während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.
- Raten Sie Frauen im gebärfähigen Alter, während der Einnahme von Ondansetron-haltigen Arzneimitteln und für 2 Tage nach Absetzen der Behandlung ein Verhütungsmittel anzuwenden.
- Bitte berücksichtigen Sie die oben genannten Daten aus neueren epidemiologischen Studien, bevor Sie Ihren Patientinnen Ondansetron-haltige Arzneimittel verschreiben.
- Das Nutzen-Risiko-Profil von Ondansetron-haltigen Arzneimitteln bei seinen zugelassenen Indikationen ist unverändert.

Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen:

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal zu verwenden. Mit dem sogenannten Electronic Vigilance System (EIViS) können UAW gemeldet werden. Alle erforderlichen Informationen sind zu finden unter www.swissmedic.ch > Marktüberwachung > Pharmacovigilance.

Weitere Informationen:

Novartis Pharma Schweiz AG sowie die Zulassungsinhaberinnen aller Ondansetron-haltigen Arzneimittel arbeiten eng mit Swissmedic zusammen, um die Arzneimittelinformation zu aktualisieren.

Die aktualisierten Arzneimittelfachinformationen werden auf der Webseite von swissmedic unter www.swissmedicininfo.ch publiziert werden.

Liste der Ondansetron-haltigen Arzneimittel:

Zulassungsinhaberin	Arzneimittel	Zulassungs-Nr.
Novartis Pharma Schweiz AG	Zofran®, Filmtabletten Zofran®, Sirup Zofran®, Infusionskonzentrat / Injektionslösung Zofran®, Zydis® Lingualetablets	50710 53591 50709 54157
Accord Healthcare AG	Ondansetron Accord®, Infusionskonzentrat / Injektionslösung	66785
Labatec Pharma SA	Ondansetron Labatec, comprimés pelliculés Ondansetron ODT Labatec, comprimés orodispersibles Ondansetron Labatec i.v., concentré pour perfusion	65145 63263 59435

Fresenius Kabi (Schweiz) AG	Ondansetron Fresenius i.v. Infusionskonzentrat / Injektionslösung	63071
Sandoz Pharmaceuticals AG	Ondansetron Sandoz, Filmtabletten Ondansetron ODT Sandoz, Schmelztabletten Ondansetron Sandoz, Sirup Ondansetron Sandoz, Infusionskonzentrat / Injektionslösung	67214 67216 67218 67215
Teva Pharma AG	Ondansetron-Teva oro Schmelztabletten Ondansetron-Teva Filmtabletten Ondansetron-Teva Infusionskonzentrat / Injektionslösung	58219 57202 57199

Wenn Sie Fragen haben, stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung:

Zulassungsinhaberin	Kontaktperson
Novartis Pharma Schweiz AG	Herr Stefan Albrecht Medical Director Oncology Telefon 079 771 32 84 Mail: stefan.albrecht@novartis.com
Accord Healthcare AG	Dr. Michael Locher Senior Manager Regulatory Affairs & Quality Affairs Telefon: 079 895 17 45 Mail: michael_locher@accord-healthcare.com
Labatec Pharma SA	Aurélie Tireford Head of QA, Regulatory & Medical Affairs Telefon: 078 823 26 20 Mail : Aurelie.tireford@labatec.com
Fresenius Kabi (Schweiz) AG	Caroline Sieber Regulatory Affairs Manager Telefon: 079 390 48 80 Mail: caroline.sieber@fresenius-kabi.com
Sandoz Pharmaceuticals AG	Dr. Anna Katharina Moser Head Medical Telefon: +41 41 7637411 Email: anna_katharina.moser@sandoz.com
Teva Pharma AG	Medical Affairs Team unter medizinschweiz@mepha.ch oder unter der Telefonnummer des Kundendienstes +41 61 705 43 43

Freundliche Grüsse

Accord Healthcare AG, Fresenius Kabi (Schweiz) AG, Labatec Pharma AG, Novartis Pharma Schweiz AG, Sandoz Pharmaceuticals AG, Teva Pharma AG

Literaturhinweise:

1. Huybrechts KF et al. Association of Maternal First-Trimester Ondansetron use with cardiac malformations and oral clefts in offspring. *JAMA* 2018 Dec 18; 320 (23): 2429-2437
2. Parker SE, Van Bennekom C, Anderka M, Mitchell AA; National Birth Defects Prevention Study. Ondansetron for treatment of nausea and vomiting of pregnancy and the risk of specific birth defects. *Obstet Gynecol* 2018; 132(2): 385-394
3. Huybrechts KF et al; Intravenous ondansetron in pregnancy and risk of congenital malformations. *JAMA* (IF51.273) Pub Date : 2020-01-28, DOI: [10.1001/jama.2019.18587](https://doi.org/10.1001/jama.2019.18587)
4. Lemon LS et al: Ondansetron use in the first trimester of pregnancy and the risk of neonatal ventricular septal defect. *International Journal of Epidemiology*, 2019, 1–9; doi: [10.1093/ije/dyz255](https://doi.org/10.1093/ije/dyz255)