



Oktober 2019

## **Ondansetron: Erhöhtes Risiko orofazialer Fehlbildungen bei der Anwendung im ersten Trimenon der Schwangerschaft**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die unten aufgeführten Firmen möchten Sie, in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), über neue Erkenntnisse im Zusammenhang mit der Anwendung von Ondansetron während der Schwangerschaft informieren.

### ***Zusammenfassung***

- **Ausgehend von der Erfahrung beim Menschen aus epidemiologischen Studien wird vermutet, dass Ondansetron orofaziale Fehlbildungen verursacht, wenn es im ersten Trimenon der Schwangerschaft verabreicht wird.**
- **In einer Kohortenstudie mit 1,8 Millionen Schwangeren war die Anwendung von Ondansetron im ersten Trimenon mit einem erhöhten Risiko für Lippen-, Kiefer, Gaumenspalten verbunden [3 zusätzliche Fälle pro 10.000 behandelte Frauen; adjustiertes relatives Risiko 1,24 (95%-KI 1,03-1,48)].**
- **Die verfügbaren epidemiologischen Studien zu Herzfehlbildungen zeigen widersprüchliche Ergebnisse.**
- **Ondansetron sollte nicht im ersten Trimenon der Schwangerschaft angewendet werden.**
- **Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine Schwangerschaftsverhütung in Erwägung ziehen.**
- **Stellen Sie vor Verordnung sicher, dass alle Patientinnen über die potenziellen Risiken für den Fetus informiert werden und diese verstanden haben.**

## **Hintergrund der Sicherheitsbedenken**

Der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist Ondansetron ist für die Anwendung bei „Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika und Strahlentherapie“ sowie zur „Prophylaxe von Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen nach Operationen“ zugelassen.

Obwohl Ondansetron nicht für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft zugelassen ist und laut aktueller Produktinformation eine Behandlung während der Schwangerschaft nicht empfohlen wird, weisen Verordnungsdaten auf eine zunehmende Off-Label-Anwendung von Ondansetron, insbesondere bei übermäßigem Erbrechen, in dieser Patientenpopulation hin.

Neue Erkenntnisse aus epidemiologischen Studien<sup>1,2,3</sup> zeigen ein erhöhtes Risiko orofazialer Fehlbildungen unter der Anwendung von Ondansetron. Infolge einer umfangreichen Bewertung dieser Studien hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) Änderungen in den Produktinformationen dahingehend empfohlen, dass Ondansetron nicht im ersten Trimenon der Schwangerschaft angewendet werden soll und Frauen im gebärfähigen Alter eine Schwangerschaftsverhütung in Erwägung ziehen sollten.

Die Fachinformationen von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Ondansetron werden daher wie folgt ergänzt:

### *„Abschnitt 4.6 - Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit*

#### Frauen im gebärfähigen Alter:

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine Schwangerschaftsverhütung in Erwägung ziehen.

#### Schwangerschaft:

Ausgehend von der Erfahrung beim Menschen aus epidemiologischen Studien wird vermutet, dass Ondansetron orofaziale Fehlbildungen verursacht, wenn es im ersten Trimenon der Schwangerschaft verabreicht wird.

In einer Kohortenstudie mit 1,8 Millionen Schwangeren war die Anwendung von Ondansetron im ersten Trimenon mit einem erhöhten Risiko für Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten verbunden (3 zusätzliche Fälle pro 10.000 behandelte Frauen; adjustiertes relatives Risiko 1,24 (95%-KI 1,03-1,48)).

Die verfügbaren epidemiologischen Studien zu Herzfehlbildungen zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Tierversuche zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität.

Ondansetron sollte nicht während des ersten Trimenons der Schwangerschaft verwendet werden.“

Die Packungsbeilage wird ebenfalls entsprechend geändert.

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim-  
www.schwarzeck.de

### ***Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung an den jeweiligen Zulassungsinhaber zu melden.

Ergänzend können Verdachtsfälle über das nationale Spontanmeldesystem an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): elektronisch über das Internet [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken oder schriftlich an die Postadresse: Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn oder per Fax 0228-207 5207 gemeldet werden.

**Dieser Rote-Hand-Brief betrifft alle Ondansetron-haltigen Arzneimittel und ist von den unten aufgeführten Firmen erstellt worden.**

### ***Ansprechpartner im Unternehmen***

Sollten Sie weitere Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, nehmen Sie bitte Kontakt mit dem jeweiligen Zulassungsinhaber oder dessen örtlichen Vertreter auf (siehe Fachinformationen).

1 A Pharma GmbH, Keltenring 1 + 3, 82041 Oberhaching, [www.1apharma.de](http://www.1apharma.de)

AbZ-Pharma GmbH, Graf-Arco-str. 3, 89079 Ulm, [www.abz.de](http://www.abz.de)

ACA Müller ADAG Pharma AG, Hauptstraße 99, 78244 Gottmadingen, [www.aca-mueller.de](http://www.aca-mueller.de)

Accord Healthcare GmbH, Hansastrasse 32, 80686 München, [www.accord-healthcare.de](http://www.accord-healthcare.de)

Apocare Pharma GmbH, Hauptstr. 198, 33647 Bielefeld, [www.apocarepharma.de](http://www.apocarepharma.de)

Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8 – 10, 13435 Berlin, [www.aristo-pharma.de](http://www.aristo-pharma.de)

Aurobindo Pharma GmbH, Willy-Brandt-Allee 2, 81829 München-Riem, [www.aurobindo-pharma.de](http://www.aurobindo-pharma.de)

axicorp Pharma GmbH, Max-Planck-Str. 36b, 61381 Friedrichsdorf, [www.axicorp.de](http://www.axicorp.de)

B. Braun Melsungen AG, Carl-Braun-Straße 1, 34212 Melsungen, [www.bbraun.de](http://www.bbraun.de)

betapharm Arzneimittel GmbH, Kobelweg 95, 86156 Augsburg, [www.betapharm.de](http://www.betapharm.de)

Biokanol Pharma GmbH, Kehler Str. 7, 76437 Rastatt, [www.biokanol-pharma.de](http://www.biokanol-pharma.de)

CARINOPHARM GmbH, Bahnhofstraße 18, 31008 Elze, [www.carinopharm.de](http://www.carinopharm.de)

Denk Pharma GmbH & Co. KG, Prinzregentenstraße 79, 81675 München, [www.denkpharma.de](http://www.denkpharma.de)

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim-  
[www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)

EMRAmed Arzneimittel GmbH, Otto-Hahn-Str. 11, 22946 Trittau, [www.emramed.de](http://www.emramed.de)  
EurimPharm Arzneimittel GmbH, EurimPark 8, 83416 Saaldorf-Surheim, [www.eurim.de](http://www.eurim.de)  
EVER Pharma GmbH, Oppelnerstr. 5, 82194 Gröbenzell, [www.everpharma.de](http://www.everpharma.de)  
Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Else-Kröner-Straße 1, 61352 Bad Homburg,  
[www.fresenius-kabi.com/de/](http://www.fresenius-kabi.com/de/)  
hameln pharma plus gmbh, Langes Feld 13, 31789 Hameln, [www.hameln-plus.com](http://www.hameln-plus.com)  
Hexal AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, [www.hexal.de](http://www.hexal.de)  
Hikma Pharma GmbH, Lochhamer Str. 13, 82152 Martinsried, [www.hikma.com](http://www.hikma.com)  
kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig, [www.kohlpharma.com](http://www.kohlpharma.com)  
Mylan dura GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v.d. Höhe, Brenzstraße 1, 61352 Bad  
Homburg v.d. Höhe, [www.mylan-dura.de](http://www.mylan-dura.de)  
Noridem Enterprises Ltd., Evagorou & Makariou, Mitsi Building 3, Office 115, CY-1065  
NICOSIA, CYPRUS, [www.demopharmagmbh.com/demo-group](http://www.demopharmagmbh.com/demo-group)  
Novartis Pharma GmbH, Roonstr 25, 90429 Nürnberg, [www.novartis.de](http://www.novartis.de)  
ratiopharm GmbH, Graf-Arco-str. 3, 89079 Ulm, [www.ratiopharm.de](http://www.ratiopharm.de)  
STADAPharm GmbH, Stadastraße 2-18, 61118 Bad Vilbel, [www.stada.de](http://www.stada.de)  
Tillomed Pharma GmbH, Manhagener Allee 36, 22926 Ahrensburg, [www.tillomed-pharma.de](http://www.tillomed-pharma.de)  
TEVA GmbH, Graf-Arco-str. 3, 89079 Ulm, [www.teva.de](http://www.teva.de)

## **Literatur**

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. Zambelli-Weiner A et al. First trimester Ondansetron exposure and risk of structural birth defects. Reprod Toxicol. 2019 Jan; 83: 14-20. DOI: [10.1016/j.reprotox.2018.10.010] (online 29 October 2018)

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim-  
[www.schwarzeck.de](http://www.schwarzeck.de)