Warszawa, 23/09/2019

Komunikat skierowany do fachowego personelu medycznego w sprawie danych dotyczących ryzyka wystąpienia wad wrodzonych, pochodzących z niedawno opublikowanych badań epidemiologicznych dla produktów leczniczych zawierających ondansetron

Szanowni Państwo,

W porozumieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) oraz Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych przedstawiciele poniżej wymienionych podmiotów odpowiedzialnych, pragną poinformować o nowych danych pochodzących z opublikowanych niedawno badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka wystąpienia wad wrodzonych związanego ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających ondansetron, które zarejestrowane są do stosowania w leczeniu nudności oraz wymiotów wywoływanych chemioterapią i radioterapią i/lub nudności oraz wymiotów w okresie pooperacyjnym.

Wprowadzenie

Zambelli-Weiner i wsp. (2019) oraz Huybrechts i wsp. (2018) opublikowali wyniki dwóch nowych, prowadzonych w Stanach Zjednoczonych badań epidemiologicznych dotyczących stosowania produktów zawierających ondansetron w okresie ciąży.

Produkt leczniczy zawierający ondansetron, antagonistę receptora 5-HT_3, został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w Stanach Zjednoczonych w 1991 roku, a w Unii Europejskiej w roku 1990. Nie został on zatwierdzony do stosowania w leczeniu nudności i wymiotów u kobiet w ciąży.

Obecnie w UE ondansetron nie jest przeciwwskazany u pacjentek, które są w ciąży lub mogą zajść w ciążę. Z uwagi na to, że dane z tych badań są istotne dla zdrowia publicznego, udostępniono dodatkowe szczegółowe informacje w celu ułatwienia przedstawicielom fachowego personelu medycznego podejmowania świadomych decyzji w sprawie pacjentów. Europejska Agencja Leków (EMA) dokonała przeglądu tych danych i zaleciła podanie dodatkowych szczegółów w punkcie 4.6 charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) obowiązującej w Europie. Dotyczą one ryzyka wystąpienia dwóch wad wrodzonych: rozszczepu w obrębie twarzoczaszki oraz wad rozwojowych serca.

W europejskiej wersji ChPL zostaną zaktualizowane następujące informacje:

Punkt 4.6 – Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie antykoncepcji.

Ciąża

Na podstawie doświadczenia z badań epidemiologicznych podejrzewa się, że ondansetron podawany w pierwszym trymestrze ciąży wywołuje deformacje twarzoczaszki.

W jednym z badań kohortowych, które obejmowało 1,8 miliona kobiet w pierwszym trymestrze ciąży, stosowanie ondansteronu powiązano ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych twarzoczaszki [3 dodatkowe przypadki na 10 000 leczonych kobiet; skorygowane ryzyko względne 1,24, (95% CI 1,03-1,48)].

Dostępne badania epidemiologiczne w zakresie wad wrodzonych serca wykazują sprzeczne wyniki. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie niepożądane działanie dotyczące toksyczności reprodukcyjnej.

Ondansetronu nie należy stosować podczas pierwszego trymestru ciąży.

Należy także zmienić treść ulotki dołączonej do opakowania z uwzględnieniem następujących informacji:

Punkt 2 – Informacje ważne przed zastosowaniem leku <nazwa produktu>

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku <nazwa własna> podczas pierwszego trymestru ciąży. Wynika to z tego, że lek <nazwa własna> może nieznacznie zwiększyć ryzyko wystąpienia rozszczepu wargi i (lub) podniebienia [otworu lub szczeliny w górnej wardze i (lub) podniebieniu]. Jeżeli pacjentka jest już w ciąży, podejrzewa ciążę lub planuje zajście w ciążę, przed zastosowaniem leku <nazwa własna> powinna skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Jeżeli pacjentka jest kobietą w wieku rozrodczym, może zostać doradzone zastosowanie skutecznej antykoncepcji.

Uwagi dla lekarzy i pacjentów:

- Dostępne obecnie produkty lecznicze zawierające ondansetron mają ustalony pozytywny stosunek korzyści do ryzyka w zatwierdzonych wskazaniach do stosowania.
- Produkty lecznicze zawierające ondansetron nie są dopuszczone do obrotu z przeznaczeniem do stosowania w leczeniu nudności i wymiotów u kobiet w ciąży.
- Ondansetronu nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży.
- Kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie antykoncepcji.
- Ze względu na to, że nudności i wymioty u kobiet w ciąży (ang. *nausea and vomiting of pregnancy*, NVP) lub niepowściągliwe wymioty ciężarnych (ang. *hyperemesis gravidarum*, HG) to najczęstsze zaburzenia występujące w czasie ciąży (ich występowanie pokrywa się z okresem rozwoju zarodkowego), a także zwiększa się odsetek przypadków zastosowania ondansetronu poza zarejestrowanymi wskazaniami, stanowczo zaleca się przestrzeganie wytycznych dotyczących leczenia NVP i HG z uwzględnieniem nowych dowodów na istnienie ryzyka wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych.
- W przypadku, gdy stan kliniczny kobiet wymaga podania ondansetronu, lekarze muszą zapewnić poinformowanie wszystkich pacjentek, które są albo mają być leczone ondansetronem, o potencjalnym ryzyku dla płodu związanym ze stosowaniem ondansetronu w czasie ciąży i upewnić się, że rozumieją one zagrożenie.
- Przed przepisaniem pacjentkom produktu leczniczego zawierającego ondansetron należy wziąć pod uwagę powyższe dane z najnowszych badań epidemiologicznych.

Zgłaszanie działań niepożądanych:

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających ondansetron zgodnie z zasadami zgłaszania działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa
tel.: +48 22 49 21 301
faks: +48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Formularz zgłoszenia działania niepożądanego dostępny jest na stronie:
www.urpl.gov.pl

lub bezpośrednio do podmiotu odpowiedzialnego.

Dane kontaktowe podmiotów odpowiedzialnych

Podejrzenie wystąpienia działań niepożądanych można również zgłaszać przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego, korzystając z poniższych danych. W przypadku dalszych pytań lub potrzeby uzyskania dodatkowych informacji prosimy o kontakt:

Nazwa produktu leczniczego	Podmiot odpowiedzialny	Dane kontaktowe
Atossa	EGIS Pharmaceuticals PLC	EGIS Polska ul. 17 Stycznia 45D 02-146 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych e-mail: ndl@egis.pl tel: +48 22 417 92 00
Ondansetron Accord	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: poland@accord-healtcare.com tel.: + 48 22 577 28 00 faks: + 48 22 577 29 01
Ondansetron B.Braun, 2 mg/ml Ondansetron B.Braun, 0,16 mg/ml Ondansetron B.Braun, 0,08 mg/ml	B.Braun Melsungen AG	Aesculap Chifa Sp. z o.o. ul. Tysiąclecia 14 64-300 Nowy Tomyśl Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: info.acp@bbraun.com tel. +48 61 44 20 100
Ondansetron Bluefish	Bluefish Pharmaceuticals AB	MBR Consulting s.c. ul. Obrzeżna 18F 02-691 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: adr@mbrconsulting.com.pl tel: +48 22 370 21 05 fax: +48 22 370 21 09
Ondansetron Claris	Baxter Holding B.V. Holandia	Tramco Sp.z o.o. Wolskie, ul. Wolska 14 05-860 Płochocin Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: j.domagalska@tramco.pl tel.: +48 22 311 65 60 fax: +48 22 468 85 99

Ondansetron Kabi 2 mg/ml roztwór do wstrzykiwań	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 134 02-305 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: 24h.polska@fresenius-kabi.com tel.: +48 22 345 67 33 faks: +48 22 345 67 87
Setronon	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Osmańska 12 02-823 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: safety.poland@teva.pl tel: +48 22 345 94 21
Zofran Zofran Zydis	Novartis Poland Sp. z o.o.	Novartis Poland Sp. z o.o. ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa Zgłaszanie działań niepożądanych: e-mail: zdarzenia.niepozadane@novartis.com tel.: +48 22 375 48 80

Komunikat został opracowany we współpracy URPLWMiPB z przedstawicielami ww. podmiotów odpowiedzialnych.

z upoważnienia Prezesa
DYREKTOR
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań
Produktów Leczniczych
Andrzej Czesławski

Piśmiennictwo:

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)