



Jena, Dezember 2018

**Kombinierte hormonale Kontrazeptiva – Dienogest/Ethinylestradiol:
Informationen über ein leicht erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien
(VTE) bei Frauen, die Dienogest/Ethinylestradiol anwenden, im Vergleich zu
Anwenderinnen von Levonorgestrel/Ethinylestradiol-Kombinationen, welche
mit einem niedrigeren Risiko verbunden sind**

Sehr geehrte Damen und Herren,

Jenapharm GmbH & Co. KG möchte Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über neueste Evidenz bezüglich des Risikos venöser Thromboembolien (VTE) bei Anwenderinnen von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, die Dienogest und Ethinylestradiol enthalten (wie z.B. Valette/Maxim), informieren:

Zusammenfassung

- Eine Metaanalyse von vier Beobachtungsstudien kam zu dem Ergebnis, dass kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK), die Dienogest und Ethinylestradiol (DNG/EE) enthalten, mit einem leicht erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) assoziiert sind im Vergleich zu KHK, die Levonorgestrel und Ethinylestradiol (LNG/EE) enthalten.
- Basierend auf diesen Ergebnissen wird das jährliche Risiko für eine VTE bei Frauen, die DNG/EE verwenden, auf 8-11 VTE-Fälle pro 10.000 Frauen geschätzt.
- Zum Vergleich: Bei Frauen, die ein KHK anwenden, welches Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat enthält, liegt die jährliche Inzidenz bei 5-7 VTE-Fällen pro 10.000 Frauen, und bei Nichtanwenderinnen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva bei 2 VTE-Fällen pro 10.000 Frauen.
- Bei den meisten Frauen überwiegt der mit der Anwendung von KHK verbundene Nutzen das Risiko. Allerdings sollten bei der Verordnung eines KHK die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Patientin – insbesondere die VTE-Risikofaktoren – sowie das erhöhte VTE-Risiko von DNG/EE im Vergleich zu KHKs, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, berücksichtigt werden.

- **Verordnende Ärzte sollten sich der Anzeichen und Symptome einer venösen bzw. arteriellen Thromboembolie bewusst sein. Diese Anzeichen und Symptome sollten den Patientinnen bei der Verordnung von KHK beschrieben werden. Darüber hinaus sollten verordnende Ärzte die individuellen Risikofaktoren regelmäßig neu bewerten.**
- **Für das Gespräch zwischen Arzt und Patientin stehen die aktuelle ärztliche Checkliste für die Verschreibung von KHK sowie die Informationskarte mit weiterführenden Informationen für die Patientin zur Verfügung.**

Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva, die Dienogest und Ethinylestradiol enthalten, sind zugelassen zur oralen hormonalen Kontrazeption und zur Behandlung von mittelschwerer Akne nach Versagen geeigneter topischer Therapien oder einer oralen Antibiotikabehandlung bei Frauen, die sich für die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums entscheiden.

Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse von vier Beobachtungsstudien kam zu dem Ergebnis, dass kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK), die Dienogest und Ethinylestradiol (DNG/EE) enthalten, mit einem im Vergleich zu Levonorgestrel und Ethinylestradiol (LNG/EE) enthaltenden KHK leicht erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) assoziiert sind.

Bei allen vier Studien in der Metaanalyse handelte es sich um große, kontrollierte, prospektive Beobachtungsstudien, in denen jeweils mehrere Kohorten beobachtet wurden. Insgesamt umfasste die Analyse Daten von 228.122 Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva. Die europäischen Studienteilnehmer verwendeten DNG/EE bzw. LNG/EE (nur Präparate mit 30 µg EE) über 38.708 Frauenjahre bzw. 45.359 Frauenjahre.

Die Metaanalyse ergab ein adjustiertes Risikoverhältnis (Hazard Ratio) von 1,57 (95%-Konfidenzintervall von 1,07 bis 2,30) für das VTE-Risiko unter DNG/EE im Vergleich zu LNG/EE. Basierend auf diesen Daten wird das jährliche VTE-Risiko für Frauen, die DNG/EE einnehmen, auf 8-11 Fälle pro 10.000 Frauen geschätzt. Das jährliche Risiko für eine VTE bei gesunden Frauen, die ein Kontrazeptivum einnehmen, welches Ethinylestradiol in Kombination mit Levonorgestrel, Norgestimat oder Nortethisteron enthält, wird auf 5-7 Fälle pro 10.000 Frauen geschätzt. Das jährliche Risiko für eine VTE bei gesunden Frauen, die kein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum anwenden, wird auf 2 Fälle pro 10.000 Frauen geschätzt (siehe Tabelle 1 unten).

Das Risiko für das Auftreten einer VTE (tiefe Venenthrombose bzw. Lungenembolie) bei Anwenderinnen verschiedener KHK wurde in zahlreichen Studien untersucht. In der Gesamtschau der Daten wird gefolgert, dass sich einzelne KHK hinsichtlich des VTE-Risikos voneinander unterscheiden – wobei Präparate, die Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat enthalten, mit dem geringsten Risiko verbunden sind.

Die Schätzungen zum VTE-Risiko unter den verschiedenen Ethinylestradiol-Gestagen-Kombinationspräparaten im Vergleich zum Risiko unter Levonorgestrel-haltigen oralen Kontrazeptiva sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Verglichen mit einer Schwangerschaft und der Postpartalphase ist das VTE-Risiko bei Anwendung von KHK bei allen Präparaten niedriger.

Tabelle 1: VTE-Risiko kombinierter hormoneller Kontrazeptiva (neue Information fett gedruckt)

Gestagen im KHK (Ethinylestradiol-haltiges Kombinationspräparat, sofern nicht anders angegeben)	Relatives Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel	Geschätzte Inzidenz (pro 10.000 Frauen und Anwendungsjahr)
Nichtschwangere Nichtanwenderinnen	-	2
Levonorgestrel	Referenz	5–7
Norgestimat / Norethisteron	1,0	5–7
Dienogest	1,6	8-11
Gestoden / Desogestrel / Drospirenon	1,5–2,0	9–12
Etonogestrel / Norelgestromin	1,0–2,0	6–12
Chlormadinon / Nomegestrolacetat (E2)	Noch zu bestätigen ¹	Noch zu bestätigen ¹

E2: Estradiol

¹Um aussagekräftige Daten für das Risiko dieser Präparate erheben zu können, werden weitere Studien durchgeführt.

Verordnende Ärzte sollten die aktuelle Fachinformation und die aktuellen Behandlungsleitlinien kennen, wenn mit einer Patientin erörtert wird, welches Kontrazeptivum für sie am besten geeignet ist. Die Anwendung jedes KHK erhöht das Risiko für eine VTE im Vergleich zur Nichtanwendung. Das VTE-Risiko ist im ersten Jahr der Anwendung eines KHK bzw. nach einem erneuten Beginn der Anwendung (nach einer Anwendungspause von mindestens 4 Wochen) am höchsten. Ebenfalls erhöht ist das VTE-Risiko bei Vorliegen intrinsischer Risikofaktoren. VTE-Risikofaktoren, die bei einer Patientin vorliegen, ändern sich im Laufe der Zeit, weshalb das individuelle Risiko einer Patientin in regelmäßigen Abständen erneut beurteilt werden sollte. Um eine frühzeitige Diagnose zu ermöglichen, sollten alle Frauen, die mit den entsprechenden Zeichen und Symptomen vorstellig werden, gefragt werden, ob sie irgendwelche Arzneimittel oder ein kombiniertes hormonelles Kontrazeptivum anwenden. Es gilt zu beachten, dass einem beträchtlichen Teil aller Thromboembolien keinerlei offensichtliche Anzeichen oder Symptome vorausgehen.

Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere Arzneimittel, die DNG/EE enthalten (wie z.B. Valette/Maxim), können ein bis zu 1,6-fach so hohes Risiko aufweisen. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE

Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie sich des erhöhten Risikos für eine VTE unter Anwendung von KHK, die Dienogest/Ethinylestradiol enthalten bewusst ist und versteht, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist.

Die aktuelle Checkliste mit Informationen für die Verschreibung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva für den Arzt sowie die Informationskarte mit weiterführenden Informationen für die Patientin sind diesem Schreiben beigelegt. Beide Dokumente sind auch auf der Internetseite des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) unter <http://www.bfarm.de> verfügbar.

Die Fach- und Gebrauchsinformationen werden aktualisiert, um den aktuellen Erkenntnisstand wiederzugeben und die Information so klar wie möglich darzustellen.

Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Bitte melden Sie Verdachtsfälle von unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln, die Dienogest und Ethinylestradiol (wie z.B. Valette/Maxim) enthalten:

Kontaktdaten der Firma

Falls Sie Fragen haben, oder zusätzliche Informationen benötigen, oder eine Nebenwirkung zu unseren Präparaten melden wollen, kontaktieren Sie bitte:

Jenapharm GmbH & Co. KG

Otto-Schott-Straße 15

07745 Jena

Telefon: 03641/64 8888

Telefax: 03641/64 8889

E-Mail-Adresse: frauengesundheit@jenapharm.de

Alternativ können Verdachtsfälle von unerwünschten Wirkungen auch dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gemeldet werden: elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken), schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, 53175 Bonn oder per Fax an 0228/207 5207.

Mit freundlichen Grüßen
Jenapharm GmbH&Co. KG

gez. Dr. M. Gluth

gez. Dr. M.-R. Schmickler

Dr. Markus Gluth

Dr. Mireya-Renata Schmickler

Leiter Medizin Jenapharm

Leiterin Arzneimittelsicherheit

In diesem Dokument wurden durchweg keine Symbole verwendet, die geschützte Warenzeichen anzeigen (®, ™). Daher bedeutet das Auftauchen dieser Warenzeichen ohne

entsprechende Kennzeichnung nicht, dass die Warenzeichen ungeschützt wären.
Bitte wenden Sie sich bei Fragen zum Versand des Roten Hand-Briefes ebenfalls an
Jenapharm GmbH & Co KG.

Anhänge

- Checkliste für die Verschreibung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (Arzt)
- Patientinnen-Informationskarte