



Landeshauptleute; Landessanitätsdirektionen;
Österreichische Apothekerkammer; Österreichische
Ärztammer; Landesärztekammern;
Anstaltsapotheken der Universitätskliniken

Datum: 26.03.2024
Kontakt: Mag. Rudolf Schranz
Tel: +43(0)50555 36246
E-Mail: rudolf.schranz@ages.at

Mitteilung des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen über Maßnahmen zur Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit:

Wichtige Information des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über ein leicht erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien bei Frauen, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva anwenden, die Chlormadinonacetat und Ethinylestradiol enthalten

Balanca 0,03 mg/2 mg - Filmdabletten

Zulassungsnummer: 1-26296

Belara 0,03 mg/2 mg – Filmdabletten

Zulassungsnummer: 1-26297

Zulassungsinhaber: Gedeon Richter

BILINDA GYNIAL 0,03 mg/2 mg Filmdabletten

Zulassungsnummer: 138538

Zulassungsinhaber: Gynial

Delia 0,03 mg/2 mg Filmdabletten

Zulassungsnummer: 1-29421

Zulassungsinhaber: Kwizda

Madinette 0,03 mg/2 mg Filmdabletten

Zulassungsnummer: 1-29161

Zulassungsinhaber: Dermapharm

Wirksame Bestandteile: Chlormadinonacetat / Ethinylestradiol

Indikationen: Orale Kontrazeption



Zusammenfassung:

- Die retrospektive Kohortenstudie RIVET-RCS¹ kam zu dem Schluss, dass Frauen, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva mit den Wirkstoffen Chlormadinonacetat (CMA) und Ethinylestradiol (EE) einnehmen, ein 1,25-fach erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) haben im Vergleich zu Frauen, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva mit den Wirkstoffen Levonorgestrel (LNG) und Ethinylestradiol (EE) einnehmen.
- Basierend auf diesen Ergebnissen wird das jährliche Risiko für eine VTE bei Frauen, die Chlormadinonacetat mit Ethinylestradiol verwenden, auf 6 – 9 VTE-Fälle pro 10.000 Frauen geschätzt.
- Zum Vergleich: Bei Frauen, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva mit geringem Risiko verwenden, welche Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat enthalten, 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 kombinierten hormonalen Kontrazeptiva verbundene Nutzen das Risiko schwerer Nebenwirkungen. Allerdings sollten bei der Verordnung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen - insbesondere die VTE-Risikofaktoren – sowie das VTE-Risiko mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva verglichen werden. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.
- Verordnende Ärztinnen und Ärzte sollten sich der Anzeichen und Symptome einer venösen bzw. arteriellen Thromboembolie bewusst sein. Diese Anzeichen und Symptome sollten den Frauen bei der Verordnung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums beschrieben werden. Darüber hinaus sollten verordnende Ärztinnen und Ärzte die individuellen Risikofaktoren regelmäßig neu bewerten. Es gilt zu beachten, dass einem beträchtlichen Teil aller Thromboembolien keinerlei offensichtliche Anzeichen oder Symptome vorausgehen.

¹ Retrospective Cohort Study on the Risk of Venous Thromboembolism with the Use of Combined Oral Contraceptives Containing Chlormadinone Acetate (CMA)/Ethinylestradiol (EE) and Levonorgestrel (LNG)/Ethinylestradiol



Hintergrundinformationen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva, die Chlormadinonacetat/Ethinylestradiol enthalten, sind zur hormonalen Kontrazeption zugelassen.

Die gepoolte RIVET-RCS-Analyse basiert auf vier prospektiven, nicht-interventionellen Kohortenstudien, die 257.481 Anwenderinnen von CMA- oder LNG-haltigen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva einschließt, darunter 12.710 Frauen, die mit CMA 2 mg/EE 30 µg behandelt wurden und 18.669 Frauen, die LNG 0,15 mg/EE 30 µg erhielten. Sie wurden insgesamt 25.457 Frauenjahre bzw. 33.710 Frauenjahre lang nachbeobachtet.

Bei keiner der eingeschlossenen Studien wurde in das Verschreibungsverhalten der behandelnden Ärztinnen und Ärzte eingegriffen und die Studien spiegeln die routinemäßige Anwendung von Verhütungsmitteln bei über 200.000 Frauen im reproduktiven Alter in 12 europäischen Ländern sowie den USA/Kanada wider, was ein breites geographisches Spektrum umfasst. Somit wird die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse als hoch eingeschätzt. Die Daten geben einen umfassenden Einblick in das Risikoprofil von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, die 2 mg CMA und 0,15 mg LNG jeweils kombiniert mit 30 µg EE enthalten und ermöglichen so eine Abschätzung des VTE-Risikos bei dessen Anwenderinnen.

Die Studienanalyse ergab einen bereinigten Hazard Ratio von 1,25 (95 % KI 0,72 - 2,14) für das VTE-Risiko von CMA plus EE im Vergleich zu LNG plus EE. Aufgrund des Konfidenzintervalls konnte ein zweifach erhöhtes Risiko jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wird das jährliche VTE-Risiko bei Frauen, die CMA plus EE einnehmen, auf 6 - 9 VTE-Fälle pro 10.000 Frauen geschätzt. Das jährliche VTE-Risiko bei gesunden Frauen, die ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol und Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron anwenden, wird auf 5 - 7 VTE-Fälle pro 10.000 Frauen geschätzt. Das jährliche VTE-Risiko bei gesunden Frauen, die kein kombiniertes hormonelles Kontrazeptivum anwenden, wird auf 2 VTE-Fälle pro 10.000 Frauen geschätzt (siehe Tabelle 1).

Beachtenswert ist auch eine vorausgegangene, in Deutschland durchgeführte Studie² auf Basis deutscher Abrechnungsdaten bei Anwenderinnen, die ≤ 19 Jahre alt waren, in der das VTE-Risiko bei Anwenderinnen von CMA-haltigen im Vergleich zu LNG-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva (mit EE < 50 µg) untersucht wurde. In dieser Studie wurde ein erhöhtes VTE-Risiko für CMA- gegenüber LNG-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva festgestellt

² Schink T, Princk C, Braitmaier M, Haug U. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism in young women: a nested case-control analysis using German claims data. BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology 2022; (00):1–10.



(bereinigtes Odds Ratio: 2,06; 95% KI: 1,58-2,68). Da zwischen den Studien relevante Unterschiede bestehen (z. B. das Alter der Patientinnen, die in der Studie erfassten Risikofaktoren und die Tatsache, dass ein Land im Vergleich zu mehreren Ländern beteiligt war), sind die Risikoabschätzungen beider Studien für Thromboembolien möglicherweise nicht direkt vergleichbar. Jedoch gibt diese Studie ebenfalls Anhaltspunkte, dass ein zweifach erhöhtes VTE-Risiko unter CMA plus EE gegenüber LNG plus EE nicht ausgeschlossen werden kann.

In zahlreichen anderen Studien wurde das VTE-Risiko (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) bei Anwenderinnen verschiedener kombinierter hormonaler Kontrazeptiva untersucht. Die Gesamtheit der Daten lässt den Schluss zu, dass das VTE-Risiko von Arzneimittel zu Arzneimittel leicht variiert, wobei die Arzneimittel mit den Gestagenen Levonorgestrel, Norethisteron und Norgestimat das geringere Risiko aufweisen.

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 kombinierter hormonaler Kontrazeptiva niedriger.

Tabelle 1 VTE-Risiko bei kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (neue Informationen sind fett und kursiv gedruckt)

Gestagen im kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (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
Nomegestrol + Estradiol oder Dienogest + Estradiolvalerat	Etwa gleich wie bei anderen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, einschließlich Levonorgestrel-haltigen Kontrazeptiva	
<i>Chlormadinonacetat</i>	<i>1,25</i>	<i>6 - 9</i>
Seasonique ^a	1,4 ^a	5-15 ^b



(Levonorgestrel im Langzyklus)		
Dienogest	1,6	8 - 11
Gestoden/Desogestrel/Drospirenon	1,5 – 2,0	9 – 12
Etonogestrel/Norelgestromin	1,0 – 2,0	6 – 12

^a Seasonique (84 Tage 150 µg Levonorgestrel in Kombination mit 30 µg Ethinylestradiol danach 7 Tage 10 µg Ethinylestradiol) im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, die in einem 28-Tage-Zyklus angewendet werden, (HR 1,40; 95 % KI 0,90 – 2,19). Zudem könnte das VTE-Risiko bei Frauen, die Seasonique als erste orale Empfängnisverhütung verwenden, weiter erhöht sein [gemäß Fachinformation, Stand April 2023]

^b basierend auf dem 95 % Konfidenzintervall des Hazard ratios (HR) und der Spannweite der geschätzten Inzidenz für Levonorgestrel (5-7 pro 10.000 Frauen und Anwendungsjahr)

Verordnende Ärztinnen und Ärzte sollten die aktuellen Fachinformationen und die aktuellen Behandlungsleitlinien kennen, wenn mit einer Patientin erörtert wird, welches Kontrazeptivum für sie am besten geeignet ist. Die Anwendung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums erhöht das VTE-Risiko im Vergleich zur Nichtanwendung. Das Risiko ist im ersten Jahr der Anwendung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums bzw. nach erneutem Beginn der Anwendung (nach einer Anwendungspause von mindestens 4 Wochen) am höchsten. Ebenfalls ist das VTE-Risiko bei Vorliegen intrinsischer Risikofaktoren erhöht. 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 frühzeitigere Diagnose zu ermöglichen, sollen alle Frauen, die mit den entsprechenden Anzeichen und Symptomen vorstellig werden, gefragt werden, ob sie irgendwelche Arzneimittel oder ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum anwenden.

Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere Arzneimittel wie Chlormadinonacetat/Ethinylestradiol-Kombinationen können ein bis zu 1,25-fach höheres 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 Risikos für eine VTE bei Anwendung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva, die Chlormadinonacetat/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 Fach- und Gebrauchsinformationen werden aktualisiert, um den aktuellen Erkenntnisstand wiederzugeben und die Information so klar wie möglich darzustellen.



Bitte melden Sie alle unerwünschten Reaktionen im Zusammenhang mit Chlormadinonacetat/Ethinylestradiol - haltigen Arzneispezialitäten dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen/AGES Medizinmarktaufsicht.

Kontaktinformationen der Zulassungsinhaber

Gedeon Richter Austria GmbH, Hainburger Straße 20/17, 1030 Wien,
drugsafety.at@gedeonrichter.eu (Balanca®, Belara®)

Gynial GmbH, Ungargasse 37/4/1, 1030 Wien, Österreich, gm@gynial.com (Bilinda®)

Kwizda Pharma GmbH, Effingergasse 21, 1160 Wien, Österreich,
pharmacovigilance@kwizda.at (Delia®)

Dermapharm GmbH, Kleeblattgasse 4/13, 1010 Wien, Österreich, drugsafety@dermapharm.at
(Madinette®)



Durch Scannen dieses QR - Codes können Sie die Echtheit der Information überprüfen und gelangen zum Originalbrief auf www.basg.gv.at

Für das Bundesamt

Schranz Rudolf
am 26.3.2024

	Dieses Dokument wurde amtssigniert. Informationen zur Prüfung der elektronischen Signatur und des Ausdrucks finden Sie unter http://www.basg.gv.at/amtssignatur. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5, 1200 Wien
--	---