



30. Januar 2014

Wichtige Informationen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva: Unterschiede hinsichtlich des Thromboembolie-Risikos unterschiedlicher Präparate; Bedeutung von individuellen Risikofaktoren und Beachtung von Anzeichen und Symptomen

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit diesem Schreiben möchten wir Sie über die Ergebnisse einer europaweiten Bewertung und über die jüngsten Erkenntnisse zur Evidenz des Thromboembolie-Risikos in Verbindung mit bestimmten kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (KHK) informieren.¹

Das Schreiben richtet sich an Ärzte, die Kontrazeptiva verordnen, sowie an alle Angehörige der Gesundheitsberufe, die gegebenenfalls mit möglichen KHK-bedingten Thromboembolien konfrontiert werden. Das Schreiben wurde mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), den Inhabern der Zulassung und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt.

Zusammenfassung

- **Die Bewertung bestätigt die bisherige Einschätzung, dass das Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien (VTE) unter allen niedrig dosierten KHK (Ethinylestradiol-Gehalt < 50 µg) gering ist.**
- **Es gibt Belege dafür, dass, in Abhängigkeit vom enthaltenen Gestagen, Unterschiede hinsichtlich des VTE-Risikos zwischen KHK bestehen. Aktuell verfügbare Daten deuten darauf hin, dass KHK, die die Gestagene Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat enthalten, das niedrigste VTE-Risiko unter den kombinierten hormonalen Kontrazeptiva aufweisen (siehe Tabelle 1 unten).**

¹ KHK, die Ethinylestradiol oder Estradiol plus Chlormadinon, Desogestrel, Dienogest, Drospirenon, Etonogestrel, Gestoden, Nomegestrol, Norelgestromin oder Norgestimat enthalten.

- Bei der Verordnung von KHK sind die Risikofaktoren jeder einzelnen Frau/ Anwenderin – insbesondere jene für VTE – sowie die Unterschiede, die zwischen den einzelnen Präparaten hinsichtlich des VTE-Risikos bestehen, zu berücksichtigen.
- Es besteht keine Notwendigkeit, das Präparat abzusetzen, wenn bisher keine Probleme bei der Anwendung des kombinierten hormonalen Kontrazeptivums aufgetreten sind.
- Es gibt keine Belege dafür, dass bei niedrig dosierten KHK (Ethinylestradiol-Gehalt < 50 µg) Unterschiede hinsichtlich des Risikos für eine arterielle Thromboembolie (ATE) bestehen.
- Bei den meisten Frauen überwiegt der mit der Anwendung von KHK verbundene Nutzen das Risiko für das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen bei weitem. Der Fokus liegt nun auf der Bedeutung der individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frau/ Anwenderin sowie der Notwendigkeit, Risikofaktoren regelmäßig neu zu beurteilen. Zudem soll das Bewusstsein für die Anzeichen und Symptome einer VTE bzw. ATE geschärft werden. Diese Anzeichen und Symptome sind den Anwenderinnen, denen KHK verordnet werden, zu beschreiben.
- Die Möglichkeit einer KHK-bedingten Thromboembolie ist stets in Erwägung zu ziehen, wenn sich eine Anwenderin mit entsprechenden Symptomen vorstellt.
- Es wurden zusätzliche Vorlagen erstellt (siehe Anlagen), die die Beratung unterstützen sollen, u. a. eine Checkliste, die der verordnende Arzt mit der Frau/ Anwenderin durchgehen sollte, um sicherzustellen, dass KHK für die Frau geeignet sind. Außerdem steht eine Anwenderinnenkarte/ Patientinnenkarte zur Verfügung, auf der die wichtigsten Anzeichen und Symptome einer VTE bzw. ATE aufgeführt sind, auf die die Frauen achten sollten. Diese Karte sollte jeder Anwenderin von KHK ausgehändigt werden.

Weiterführende Informationen zu den Sicherheitsbedenken und den Empfehlungen

Das Risiko für das Auftreten einer VTE (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) bei Anwenderinnen verschiedener KHK wurde in zahlreichen Studien untersucht. Anhand der Gesamtheit der Daten wurde gefolgert, dass sich einzelne KHK hinsichtlich des VTE-Risikos voneinander unterscheiden – wobei Präparate mit einem niedrigeren Risiko diejenigen sind, die die Gestagene Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat enthalten. Zu einigen Präparaten liegen bislang nur unzureichende Daten vor, um ihr VTE-Risiko im Vergleich zu den Präparaten mit niedrigem Risiko beurteilen zu können.

Schätzungen zum VTE-Risiko bei einigen Ethinylestradiol-Gestagen-Kombinationspräparaten im Vergleich zu dem Risiko bei Levonorgestrel-haltigen oralen Kontrazeptiva sind in Tabelle 1 aufgelistet.

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

Tabelle 1: VTE-Risiko kombinierter hormonaler Kontrazeptiva

Gestagen, welches im KHK enthalten ist (kombiniert mit Ethinylestradiol, 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
Gestoden/Desogestrel/Drospirenon	1,5–2,0	9–12
Etonogestrel/Norelgestromin	1,0–2,0	6–12
Chlormadinonacetat/Dienogest /Nomegestrol- acetat (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 oder sind geplant.

Verordnende Ärzte sollten anhand der aktuellen Produktinformation und anhand aktueller Behandlungsleitlinien das für jede Frau am besten geeignete Kontrazeptivum auswählen. 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.

Die VTE-Risikofaktoren, die bei einer Frau vorliegen, ändern sich im Laufe der Zeit. Daher ist es notwendig, das individuelle Risiko einer Frau in regelmäßigen Abständen erneut zu beurteilen. Um eine frühzeitigere Diagnose zu ermöglichen, sind sämtliche Frauen, die mit den entsprechenden Anzeichen und Symptomen vorstellig werden, zu fragen, ob sie irgendwelche Arzneimittel einnehmen „*oder ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum anwenden*“. Es gilt zu beachten, dass einem beträchtlichen Teil aller Thromboembolien keinerlei offensichtliche Anzeichen oder Symptome vorausgehen.

Es ist bekannt, dass das Risiko für das Auftreten einer ATE (Myokardinfarkt, Schlaganfall) unter der Anwendung von KHK ebenfalls erhöht ist. Allerdings sind die verfügbaren Daten nicht ausreichend, um zu zeigen, ob sich einzelne Präparate in Hinblick auf das ATE-Risiko voneinander unterscheiden.

Die Entscheidung, welches Präparat angewendet werden soll, ist erst nach einem Gespräch mit der Frau zu treffen. In diesem Gespräch ist zu erörtern, wie hoch das VTE-Risiko bei den verschiedenen Präparaten ist, wie sich die bei ihr vorliegenden Risikofaktoren auf ihr VTE- und ATE-Risiko auswirken und ob die Frau ein bestimmtes Präparat bevorzugt.

Als Orientierungshilfe für dieses Gespräch wurde eine Verordnungs-Checkliste erstellt. Zudem steht als weiterführende Patienteninformation eine Anwenderinnenkarte zur Verfügung, die der Frau bei einer Verschreibung (speziell Erstverschreibung und Präparate-Wechsel) ausgehändigt werden sollte. Die

Unterlagen finden sie als Anlage zu diesem Rote-Hand-Brief und werden auf der folgenden Internetseite eingestellt:

www.bfarm.de

Die Produktinformationen werden aktualisiert, um den aktuell verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisstand wieder zu geben und die Information so klar wie möglich darzustellen. Dabei werden auch die Angaben des VTE-Grundrisikos aktualisiert um die jüngsten Erkenntnisse darzustellen. Diese höheren Raten sind wahrscheinlich auf die verbesserte VTE-Diagnostik und Meldung von VTE sowie auf den im Laufe der Zeit angestiegenen Anteil an Adipositas zurückzuführen.

Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Bitte melden Sie alle Verdachtsfälle von unerwünschten Wirkungen eines Arzneimittels an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn oder elektronisch über das Internet: www.bfarm.de.

Zusätzlich können Sie Verdachtsfälle von unerwünschten Wirkungen auch dem entsprechenden Zulassungsinhaber melden. Die Kontaktangaben finden Sie im Folgenden:

Kontaktdaten der Firmen

1 A Pharma GmbH, Keltenring 1+3, 82041 Oberhaching
(Amelie – 1 A Pharma, Bilmon – 1 A Pharma),

Actavis Deutschland GmbH & Co.KG, Willy-Brandt-Allee 2, 81829 München
(Angiletta)

ALIUD PHARMA GmbH, Gottlieb-Daimler-Straße 19, 89150 Laichingen
(Belinda AL, Bonita AL, Susette AL)

Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Str. 8 -10, 13435 Berlin
(Amicette, Aristelle, Cedia 20, Cedia 30, Gamonogest, Lilia)

Bayer Vital GmbH, Kaiser-Wilhelm Allee 70, 51368 Leverkusen
(Femovan, Yasmin, Yasminelle, Yaz)

BERAGENA Arzneimittel GmbH, Rheinstr. 93-95, 76532 Baden-Baden
(Marvelon, Mercilon, Minulet)

betapharm Arzneimittel GmbH, Kobelweg 95, 86156 Augsburg
(Lonicera beta, Lysandra beta, Aricia beta)

BR Pharma International Ltd., Unit 3, Manor Point, Manor Way, Borehamwood,
Herts., WD6 1EE, Großbritannien
(Cilest)

DR. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH, Rigistraße 2, 12277 Berlin
(Finic, Minette)

EurimPharm Arzneimittel GmbH, EurimPark 8, 83416 Saaldorf-Surheim

(Belara, Cilest, EVRA, Femodene, Gracial, Marvelon, Mercilon, Minulet, NuvaRing, Ovidol 22, Qlaira, Valette, Yasmin, Yasminelle, Yaz)

European Pharma B.V., Osloweg 95 A, 9723 BK Groningen
(Cilest)

Gedeon Richter Pharma GmbH, Eiler Straße 3W, 51107 Köln
(Belara, Belara 21+7, Chariva, Chariva 21+7, Daylette, Desmin 20, Desmin 30, Maitalon 20, Maitalon 20 21+7, Maitalon 30, Maitalon 30 21+7, Neo Eunomin, Sibilla)

HEXAL AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen
(Alessia HEXAL, Eliza HEXAL, Lamuna 20, Lamuna 30, Mona HEXAL, Starletta HEXAL, YARA HEXAL 20, YARA HEXAL 30)

Hormosan Pharma GmbH, Wilhelmshöherstr. 106, 60389 Frankfurt
(Munalea 20, Munalea 30, Luvyna, Solera)

Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, 41470 Neuss, www.janssen-cilag.de
(Cilest, Pramino, EVRA transdermales Pflaster)

Jenapharm GmbH & Co. KG, Otto-Schott-Str. 15, 07745 Jena,
(Valette, Maxim, aida, petibelle, Qlaira, Enriqa)

Madaus GmbH, 51101 Köln
(Bellissima, Bellissima 21+7, Lisa 21+7, Mayra 0,03 mg/2 mg Filmtabletten)

mibe GmbH Arzneimittel, Münchener Str. 15, 06796 Brehna
(Madinette, Dienovel, Desofemine 20 Nova, Desofemine 30)

MSD SHARP & DOHME GMBH, Lindenplatz 1, 85540 Haar
(Biviol, Lovelle, Marvelon, Novial, NuvaRing, Zoely)

Mylan dura GmbH, Wittichstraße 6, 64295 Darmstadt
(Lisette, Violette, Gabrielle-20, Gabrielle-30)

Pfizer Pharma GmbH, Arzneimittelsicherheit, Linkstraße 10, 10785 Berlin
(Beatrice, Vatrice, Minulet)

Pharma Gerke GmbH, Friedrich-Bergius-Straße 13, 41516 Grevenbroich
(Belara, Femodene, Gracial, Marvelon, Minulet, Valette, Yaz)

Pharma Westen GmbH, Fixheider Straße 4, 51381 Leverkusen
(Belara, Cilest, Femodene, Marvelon, Minulet, NuvaRing, Qlaira, Yasmin)

Ratiopharm GmbH, Graf Arco Strasse 3, 89079 Ulm
(Famina-ratiopharm 20, Famina-ratiopharm 30, Velvet-ratiopharm, Verana-ratiopharm, Veya-ratiopharm, Veyanne-ratiopharm)

Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Raiffeisenstraße 11, 83607 Holzkirchen
(Eufem)

STADApHarm GmbH, Stadastraße 2 – 18, 61118 Bad Vilbel
(Pink Luna, Kosima STADA, Stella STADA)

Teva GmbH, Graf Arco Strasse 3, 89079 Ulm
(LaBibiane, LaViola, LaYanina, LaYaisa, LaYnes, Naemis)

UCB Pharma GmbH, Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim,
<http://www.ucb.de/home>
(ladonna sanol, previva sanol 20, previva sanol 30)

VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH, Lindenplatz 1, 85540 Haar
(Circlet)

Velvian Germany GmbH, Carl-Zeiss-Ring 9, 85737 Ismaning, www.velvian.de
(Velafee)

Zentiva Pharma GmbH/Winthrop Arzneimittel GmbH, 65927 Frankfurt am Main,
Deutschland
(Juliane 20, Juliane 30, MYWY, Sidretella 20, Sidretella 30, BonaDea, Chloee)