



23.02.2024

## **Kombinierte hormonale Kontrazeptiva - Chlormadinonacetat/Ethinylestradiol:**

### **Leicht erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien bei Frauen, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva anwenden, die Chlormadinonacetat und Ethinylestradiol enthalten**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Zulassungsinhaber von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, die Chlormadinonacetat und Ethinylestradiol enthalten, möchten Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über den folgenden Sachverhalt informieren:

#### ***Zusammenfassung***

- **Die retrospektive Kohortenstudie RIVET-RCS<sup>1</sup> 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.**

---

<sup>1</sup> 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

- **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.**
- **Für das Gespräch zwischen Ärztin/Arzt und Patientin stehen die aktuelle ärztliche Checkliste für die Verschreibung sowie die Informationskarte mit weiterführenden Informationen für die Patientin zur Verfügung (siehe unten).**

### ***Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken***

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 Studie<sup>2</sup> 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 (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.

---

<sup>2</sup> 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.

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

<b>Gestagen im kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (Ethinylestradiol-haltiges Kombinationspräparat, sofern nicht anders angegeben)</b>	<b>Relatives Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel</b>	<b>Geschätzte Inzidenz (pro 10.000 Frauen und Anwendungsjahr)</b>
Nichtschwängere 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	
<b>Chlormadinonacetat</b>	<b>1,25</b>	<b>6 - 9</b>
Seasonique <sup>a</sup> (Levonorgestrel im Langzyklus)	1,4 <sup>a</sup>	5-15 <sup>b</sup>
Dienogest	1,6	8 - 11
Gestoden/Desogestrel/Drospirenon	1,5 - 2,0	9 - 12
Etonogestrel/Norelgestromin	1,0 - 2,0	6 - 12

<sup>a</sup> 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]

<sup>b</sup> 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 (siehe auch Checkliste für Ärztinnen und Ärzte im Abschnitt unten). 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.

Weitere Informationen für Frauen sind außerdem auf der folgenden Website zu finden:

<https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Themendossiers/Kombinierte-hormonale-Kontrazeptiva/KOK.html>

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

### **Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial**

Um medizinisches Fachpersonal und Patientinnen dabei zu unterstützen, die vorliegenden individuellen Risikofaktoren für das VTE-Risiko zu berücksichtigen und darüber zu informieren, werden behördlich genehmigte Schulungsmaterialien bereitgestellt.

- [Checkliste für Ärztinnen und Ärzte \(bfarm.de\)](#)
- [Informationskarte für Patientinnen \(bfarm.de\)](#)

Zur Bestellung von Druckexemplaren (Checkliste für Ärztinnen und Ärzte und der Informationskarte für Patientinnen) kontaktieren Sie bitte die Zulassungsinhaber.

Diese Schulungsmaterialien zu kombinierten hormonalen Kontrazeptiva einschließlich Chlormadinon/Ethinylestradiol finden Sie unter der folgenden URL:

[www.bfarm.de/schulungsmaterial](http://www.bfarm.de/schulungsmaterial)



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

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

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Fax: +49 (0)228 207 5207

[www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden

oder gemäß Berufsordnung an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden.

## **Kontaktinformationen der Unternehmen**

Gedeon Richter Pharma GmbH, Ettore-Bugatti-Straße 6-14, 51149 Köln, [www.gedeonrichter.de](http://www.gedeonrichter.de)

acis Arzneimittel GmbH, Lil-Dagover-Ring 7, 82031 Grünwald, [www.acis.dermapharm.com](http://www.acis.dermapharm.com)

ALIUD PHARMA GmbH, Gottlieb-Daimler-Straße 19, 89150 Laichingen, [www.aliud.de](http://www.aliud.de)

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

axunio Pharma GmbH, Van-der-Smissen-Str. 1, 22767 Hamburg, [www.axunio.eu/](http://www.axunio.eu/)

Besins Healthcare Germany GmbH, Mariendorfer Damm 3, 12099 Berlin, [www.besins-healthcare.de](http://www.besins-healthcare.de)

biomo pharma GmbH, Josef-Dietzgen-Str. 3, D-53773 Hennef [www.biomopharma.de](http://www.biomopharma.de)

EMRA-MED Arzneimittel GmbH, Otto-Hahn-Str. 11, 22946 Trittau, [www.emramed.de](http://www.emramed.de)

Eugia Pharma (Malta) Limited, Mitvertrieb: PUREN Pharma GmbH & Co. KG, Willy-Brandt-Allee 2, 81829 München, [www.puren-pharma.de](http://www.puren-pharma.de)

EurimPharm Arzneimittel GmbH, EurimPark 8, 83416 Saaldorf-Surheim, [www.eurimpharm.com](http://www.eurimpharm.com)

Exeltis Germany GmbH, Adalperostr. 84, 85737 Ismaning, [www.exeltis.de](http://www.exeltis.de)

Hexal AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, [www.hexal.de](http://www.hexal.de)

Hormosan Pharma GmbH, Hanauer Landstraße 139-143, 60314 Frankfurt, [www.hormosan.com](http://www.hormosan.com)

Jenapharm GmbH & Co. KG, Otto-Schott-Straße 15, 07745 Jena, [www.jenapharm.de](http://www.jenapharm.de)

kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig, [www.kohlpharma.com](http://www.kohlpharma.com)

mibe GmbH Arzneimittel, Münchener Str. 15, 06796 Brehna, [www.mibe.dermapharm.com/de](http://www.mibe.dermapharm.com/de)

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg, Benzstraße 1, D-61352 Bad Homburg v. d. Höhe, [www.viatris.de](http://www.viatris.de)

STADAPHARM GmbH, Stadastraße 2-18, 61118 Bad Vilbel, [www.stada.de](http://www.stada.de)

Viatris Healthcare GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg, Benzstraße 1, D-61352 Bad Homburg v. d. Höhe, [www.viatris.de](http://www.viatris.de)

Zentiva Pharma GmbH, Brüningstr. 50, 65926 Frankfurt am Main, [www.zentiva.de](http://www.zentiva.de)

Wenn Sie Fragen haben oder weitere Informationen benötigen, oder wenn Sie Druckexemplare der Checkliste für Ärztinnen und Ärzte und der Informationskarte für Patientinnen benötigen, kontaktieren Sie bitte den Medizinischen Dienst der Zulassungsinhaber.

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)