

Wichtige Mitteilung zur Arzneimittelsicherheit

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (CHC): Erhöhtes Risiko venöser Thromboembolien unter CHC mit Chlormadinonacetat/Ethinylestradiol im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen CHC

November 2024

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor

Die Zulassungsinhaberinnen der in der Schweiz zugelassenen Chlormadinonacetat/Ethinylestradiol Präparate möchten Sie in Abstimmung mit Swissmedic über die aktuelle Datenlage zum Risiko venöser Thromboembolien (VTE) bei Anwenderinnen Chlormadinon-haltiger kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (CHC) im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen CHC informieren:

Zusammenfassung

- Eine Metaanalyse von vier Beobachtungsstudien kam zu dem Ergebnis, dass kombinierte hormonale Kontrazeptiva (CHC), die Chlormadinonacetat (CMA) enthalten, ein bis zu doppelt so hohes Risiko (adjusted Hazard Ratio [aHR] 1.25 [95%-Konfidenzintervall 1.12 – 2.14]) für venöse Thromboembolien (VTE) aufweisen könnten im Vergleich zu CHC, die Levonorgestrel enthalten.
- Basierend auf diesen Ergebnissen wird das jährliche Risiko für eine VTE bei Frauen, die ein Chlormadinon-haltiges CHC verwenden, auf 6-9 VTE-Fälle pro 10'000 Frauen geschätzt.
- Zum Vergleich: Bei Frauen, die ein CHC anwenden, welches Levonorgestrel, Norethisteron oder Norgestimat enthält, liegt die jährliche Inzidenzrate bei 5-7 VTE-Fällen pro 10'000 Frauen, bei Nichtanwenderinnen von CHC bei 2 VTE-Fällen pro 10'000 Frauen.
- Bei den meisten Frauen überwiegt der mit der Anwendung von CHC verbundene Nutzen das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen. Allerdings sollten bei der Verschreibung eines CHC die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Patientin für eine VTE oder für andere Risiken einer Östrogen-Gestagen-Gabe berücksichtigt werden, ebenso wie das VTE-Risiko im Vergleich zu jenem anderer CHC.
- Verschreibende Ärzte bzw. Ärztinnen sollten über mögliche Anzeichen einer venösen bzw. arteriellen Thromboembolie aufklären. Diese Symptome sollten der Patientin bei der Verschreibung von CHC beschrieben werden. Dabei ist zu beachten, dass einem erheblichen Anteil von Thromboembolien keine offensichtlichen Anzeichen oder Symptome vorausgehen. Darüber hinaus sollten verschreibende Ärzte bzw. Ärztinnen die individuelle Risikosituation der Patientin regelmässig überprüfen.
- Bei der Entscheidung für die Anwendung eines CHC sollte der/die verschreibende Arzt/Ärztin die Anwenderin umfassend und transparent über Risiken, Verhaltensregeln bei Auftreten von Problemen und besonderen Vorsichtsmassnahmen informieren. Die entsprechende Aufklärung der Patientin soll bei jeder Untersuchung oder zumindest bei jeder neuen Verschreibung wiederholt werden.

Hintergrundinformationen zu den Sicherheitsbedenken

Das Risiko für das Auftreten einer VTE (tiefe Venenthrombose bzw. Lungenembolie) bei Anwenderinnen verschiedener CHC wurde in zahlreichen Studien untersucht. In der Gesamtschau der Daten wird gefolgert, dass sich einzelne CHC hinsichtlich des VTE-Risikos voneinander unterscheiden. Dabei werden CHC, die Levonorgestrel (LNG), Norgestimat oder Norethisteron enthalten, mit dem geringsten Risiko assoziiert. Das jährliche Risiko für eine VTE bei gesunden Frauen, die ein CHC anwenden, welches Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthält, wird auf 5-7 Fälle pro 10'000 Frauen geschätzt. Das jährliche Risiko für eine VTE bei gesunden Frauen, die kein CHC anwenden, wird auf 2 Fälle pro 10'000 Frauen geschätzt (siehe Tabelle 1 unten).

Bisher war die Datenlage ungenügend, um das VTE-Risiko unter Chlormadinon-haltigen CHC im Vergleich zu anderen CHC abschliessend beurteilen zu können. Hierzu liegen nun neue Daten vor:

Eine Metaanalyse von vier Beobachtungsstudien kam zu dem Ergebnis, dass CHC, die Chlormadinonacetat (CMA) enthalten, mit einem erhöhten VTE-Risiko assoziiert sind im Vergleich zu CHC, die LNG enthalten.

Bei allen vier in der Metaanalyse berücksichtigten Studien handelte es sich um grosse, prospektive Beobachtungsstudien. In diese waren insgesamt 257'481 Frauen eingeschlossen, welche entweder ein CMA-haltiges oder ein LNG-haltiges CHC anwendeten.

Die Metaanalyse ergab eine adjusted Hazard Ratio (aHR) von 1.25 (95%-Konfidenzintervall 1.12-2.14) für das VTE-Risiko unter CMA im Vergleich zu LNG. Basierend auf diesen Daten wird das jährliche VTE-Risiko für Frauen, die ein CMA-haltiges CHC anwenden, auf 6-9 Fälle pro 10'000 Frauen geschätzt.

Verglichen mit einer Schwangerschaft und der Postpartalphase ist das VTE-Risiko bei Anwendung von CHC bei allen Östrogen-Gestagen-Kombinationen niedriger.

Tabelle 1: Geschätztes VTE-Risiko aus mehreren Studien bei CHC (*neue Information in Kursivdruck*):

Gestagen im CHC / Östrogenkomponente	Geschätztes relatives Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel (Spannweite der Punktschätzer oder Einzelwert)	Geschätzte Inzidenzrate pro 10'000 Frauen und Anwendungsjahr
Kein CHC	-	2 (bei nichtschwangeren Nichtanwenderinnen)
Levonorgestrel / EE	Referenz	5-7
Norgestimat / EE Norethisteron / EE	1.0	5-7
<i>Chlormadinonacetat / EE</i>	<i>1.25¹</i>	<i>6-9</i>
Dienogest / EE	1.6 ²	8-11
Gestoden / EE Desogestrel / EE Drospirenon/ EE	1.5-2.0	9-12
Etonogestrel / EE Norelgestromin / EE	1.0-2.0	6-12
Dienogest / EV	Begrenzte Daten ³	Begrenzte Daten ³
Nomegestrolacetat / E2	Noch zu bestätigen ⁴	Noch zu bestätigen ⁴

EE: Ethinylestradiol; EV: Estradiolvalerat; E2: Estradiol

¹ Daten aus einer Metaanalyse; 95%-Konfidenzintervall 1.12- 2.14

² Daten aus einer Metaanalyse; 95%-Konfidenzintervall 1.0 - 2.3.

³ Begrenzte Daten einer prospektiven Studie legen nahe, dass unter Dienogest/EV das VTE-Risiko in der gleichen Grössenordnung liegen könnte wie unter anderen CHC, einschliesslich Levonorgestrel-haltigen CHC. Es ist jedoch nicht bekannt, ob Dienogest/EV zu den CHC mit dem geringsten VTE-Risiko gehört.

⁴ Um aussagekräftige Daten für das Risiko dieser CHC erheben zu können, müssten weitere Studien durchgeführt werden.

Massnahmen und Anweisungen/Empfehlungen für Fachpersonen

Die Anwendung jedes CHC erhöht das Risiko für eine VTE im Vergleich zur Nichtanwendung. Das VTE-Risiko ist im ersten Jahr der Anwendung eines CHC 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 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 entsprechenden Symptomen vorstellig werden, gefragt werden, ob sie ein CHC anwenden. Es ist zu beachten, dass ein beträchtlicher Anteil aller tiefen Venenthrombosen asymptomatisch verläuft und sich unter Umständen erst durch schwerwiegende Komplikationen (wie eine Lungenembolie) manifestiert.

Verschreibende Ärzte bzw. Ärztinnen sollten die aktuelle Arzneimittelinformation und die aktuellen Behandlungsleitlinien kennen, wenn mit einer Patientin erörtert wird, welche Kontrazeptionsmethode für sie am besten geeignet ist.

Die Entscheidung, ein CHC anzuwenden, das nicht zu jenen 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 bewusst ist und versteht, wie ggf. ihre individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen und dass ihr VTE-Risiko im ersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Die Arzneimittelinformationen von CHC mit Chlormadinon wurden basierend auf diesen neuen Erkenntnissen entsprechend angepasst. Die aktualisierten Arzneimittelinformationen wurden unter www.swissmedinfo.ch publiziert.

Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic das dafür entwickelte Meldeportal Electronic Vigilance System (EIViS) zu verwenden. Alle erforderlichen Informationen hierzu sind unter www.swissmedic.ch zu finden.

Kontaktangaben der Zulassungsinhaberinnen:

Sollten Sie Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an:

Arzneimittel	Zul.-Inh.	Tel.-Nr.	E-Mail
Belara (ZL-Nr: 55887)	Gedeon Richter (Schweiz) AG	+41 (0) 41 747 21 91	UAW-Meldungen: drugsafety.ch@gedeonrichter.eu
Belarina (ZL-Nr: 58766)			Medizinische Anfragen: medinfo.ch@gedeonrichter.eu
Madinette (ZL-Nr: 61334)	Dermapharm AG	+41 (0) 41 785 63 40	UAW-Meldungen und Medizinische Anfragen: drugsafety.ch@dermapharm.com
Gerti Gynial (ZL-NR: 66300)	Gynial AG	+41 (0) 41 780 60 00	UAW-Meldungen: pv@drehm.at
			Medizinische Anfragen: qm@gynial.com
Neogyn (ZL-NR: 66301)	Labatec Pharma SA	+ 41 22 785 95 00	UAW-Meldungen und Medizinische Anfrage: drugsafety@labatec.com
Tyarena (ZL-NR: 62333)	Mepha Pharma AG	0800 00 55 88	UAW-Meldungen: pharmacovigilance@tevapharma.ch

			Medizinische Anfragen: medizinschweiz@mepha.ch
Ladonna (ZL-Nr: 59492)	Sandoz Pharmaceuticals AG	+41 61 547 03 00	UAW-Meldungen: adverse.event.switzerland@sandoz.com Medizinische Anfragen: medwiss.switzerland@sandoz.com
Ethinylestradiol Chlormadinonacetat Stada, Filmtabletten (ZL-Nr. 62934) Sara, Filmtabletten (ZL-Nr. 68898)	Spirig HealthCare AG Industriestrasse 30 4622 Egerkingen	Medizinische Information/UAW- Meldungen: Tel. +41 62 388 85 88	Medizinische Information/UAW- Meldungen: pharmacovigilance@spirig-healthcare.ch