

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

**ERRATUM :**  
**Op 12/08/2021 is een verkeerde versie van deze mededeling naar  
sommige bestemmingen verstuurd.**  
**Deze mededeling wordt daarom alleen teruggestuurd naar de ontvangers die door deze  
fout zijn getroffen.**

26 November 2021

**Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG**

**Rechtstreekse mededeling aan gezondheidszorgbeoefenaars**

**Gecombineerde hormonale contraceptiva (CHC) – dienogest/ethinylestradiol (Dienobel<sup>®</sup>, Serisima<sup>®</sup> Continu en Oedien<sup>®</sup>):**

**Wees u bewust van het licht verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (VTE) bij vrouwen, die CHCs gebruiken die dienogest/ethinylestradiol bevatten, in vergelijking met CHCs die levonorgestrel/ethinylestradiol bevatten waarbij het risico lager is.**

Geachte Dokter,

Geachte Apotheker,

In samenspraak met het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA: European Medicines Agency) en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), wensen Effik Benelux, Exeltis Germany GmbH en Les Laboratoires Bailleul SA u te informeren over de meest recente gegevens omtrent het risico op veneuze trombo-embolie (VTE) bij vrouwen die de gecombineerde hormonale contraceptiva (CHC) Dienobel<sup>®</sup>, Serisima<sup>®</sup> Continu of Oedien<sup>®</sup> gebruiken:

***Samenvatting***

- **Uit een meta-analyse van vier observationele studies is gebleken dat CHC's die dienogest/ethinylestradiol (DNG/EE) bevatten, geassocieerd zijn met een licht verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (VTE) in vergelijking met CHC's die levonorgestrel/ethinylestradiol (LNG/EE) bevatten.**
- **Volgens deze resultaten wordt het jaarlijkse risico op VTE bij vrouwen die dienogest met ethinylestradiol gebruiken geschat op 8-11 gevallen van VTE per 10.000 vrouwen.**
- **Dit verhoudt zich tot een jaarlijkse incidentie van 5-7 gevallen van VTE per 10.000 vrouwen die CHC's gebruiken die levonorgestrel, norethisteron of norgestimaat bevatten, en tot 2 gevallen van VTE per 10.000 vrouwen die geen CHC gebruiken.**
- **Bij de meerderheid van de vrouwen zullen de baten van het gebruik van een CHC opwegen tegen het risico op ernstige bijwerkingen. Bij de beslissing om een CHC voor te schrijven, moet echter rekening worden gehouden met de huidige individuele risicofactoren van de vrouw, in het bijzonder het risico op VTE en hoe het risico op VTE zich verhoudt tot andere CHC's.**
- **Als voorschrijver dient u uw patiënte bewust te maken van de tekenen en symptomen van VTE en arteriële trombo-embolie (ATE) door deze te beschrijven aan de vrouwen die u een CHC voorschrijft. Individuele risicofactoren dienen bovendien regelmatig opnieuw geëvalueerd te worden.**

***Algemene informatie over het veiligheidsprobleem***

Gecombineerde hormonale contraceptiva (CHC's) die dienogest/ethinylestradiol bevatten, zijn vergund voor het gebruik als orale hormonale contraceptie en als behandeling van matige acne, na het falen van topische behandelingen of behandeling met geschikte orale antibiotica, bij vrouwen die verkiezen om een oraal contraceptivum te gebruiken.

Een recente meta-analyse van vier observationele studies heeft aangetoond dat CHC's die dienogest/ethinylestradiol bevatten, geassocieerd zijn met een licht verhoogd risico op VTE in vergelijking met CHC's die levonorgestrel/ethinylestradiol bevatten.

De vier betrokken studies in deze meta-analyse betroffen grote, gecontroleerde, prospectieve observationele studies die volgden op een serie cohort-studies. In zijn geheel, bevatte de analyse de gegevens van 228.122 gebruiksters van hormonale contraceptiva. De Europese deelneemsters hadden DNG/EE en LNG/EE (enkel producten met 30 µg EE) gebruikt gedurende respectievelijk 38.708 vrouwenjaren en 45.359 vrouwenjaren.

Volgens de meta-analyse was de aangepaste hazard ratio (HRa) van het risico op VTE voor DNG/EE in vergelijking met LNG/EE, 1,57 (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 1,07-2,30). Op basis van deze resultaten wordt het jaarlijkse risico op VTE bij vrouwen die dienogest plus ethinylestradiol gebruiken, geschat op 8-11 gevallen van VTE per 10.000 vrouwen. Het jaarlijkse risico op VTE bij gezonde vrouwen die een gecombineerd hormonaal contraceptivum met ethinylestradiol plus levonorgestrel, norgestamaat of norethisteron gebruiken, wordt geschat op 5-7 gevallen van VTE per 10.000 vrouwen. Het jaarlijkse risico op VTE bij gezonde vrouwen die geen gecombineerd hormonaal contraceptivum gebruiken, wordt geschat op 2 gevallen van VTE per 10.000 vrouwen (zie tabel 1 hieronder).

Het risico op VTE (diep veneuze trombose, longembolie) bij gebruiksters van diverse CHC's werd reeds door vele studies geëvalueerd. Op basis van de totaliteit van deze gegevens kan men concluderen dat het risico op VTE licht kan verschillen van product tot product – waarbij de producten met het laagste risico, de progestagenen levonorgestrel, norethisteron en norgestimaat bevatten.

Onderstaande tabel 1 geeft de beste schattingen weer van het risico op VTE met verschillende ethinylestradiol/progestageen-combinaties in vergelijking met het risico geassocieerd met levonorgestrel-bevattende pillen.

Het risico op VTE dat geassocieerd is met het gebruik van een CHC, is lager dan bij zwangerschap en de post-partumperiode.

**Tabel 1:** Risico op VTE met gecombineerde hormonale contraceptiva (nieuwe informatie is vetgedrukt)

Progestageen in CHC (gecombineerd met ethinylestradiol, tenzij anders aangegeven)	Relatief risico versus Levonorgestrel	Geschatte incidentie (per 10.000 vrouwen per gebruiksjaar)
Niet-zwanger en geen gebruikster	-	2
Levonorgestrel	Ref	5-7
Norgestimaat / Norethisteron	1,0	5-7
<b>Dienogest</b>	<b>1,6</b>	<b>8-11</b>
Gestodene / Desogestrel / Drospirenone	1,5-2,0	9-12
Etonorgestrel / Norelgestromin	1,0-2,0	6-12
Chloormadinon / Nomegestrelacetaat (E2)*	Te Bevestigen	Te Bevestigen

\* E2: Estradiol

Voorschrijvers moeten op de hoogte zijn van de huidige informatie in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product, de bijsluiters en de huidige klinische aanbevelingen bij het bepalen van het meest geschikte anticonceptiemiddel voor elke vrouw. Het gebruik van om het even welk gecombineerd hormonaal anticonceptivum (CHC) verhoogt het risico op VTE in vergelijking met het niet gebruiken van een gecombineerd hormonaal contraceptivum. Het risico is het hoogst tijdens het eerste jaar waarin een CHC wordt gebruikt, of wanneer opnieuw gestart wordt met het gebruik na een onderbreking van 4 of meer weken.

Het risico op VTE is ook hoger in aanwezigheid van intrinsieke risicofactoren. Risicofactoren van VTE veranderen in de tijd en het individuele risico van elke vrouw moet regelmatig opnieuw beoordeeld worden. Om een vroegtijdige diagnose te vergemakkelijken, moet aan elke vrouw met tekenen of symptomen gevraagd worden of ze geneesmiddelen gebruikt en “*of zij een gecombineerd hormonaal contraceptivum gebruikt*”. Ter herinnering: een significant deel van de trombo-embolieën wordt niet voorafgegaan door duidelijke tekenen of symptomen.

Producten die levonorgestrel, norgestimaat of noresthisteron bevatten, worden geassocieerd met het laagste risico op VTE. Andere producten, zoals Dienobel<sup>®</sup>, Serisima<sup>®</sup> Continu of Oedien<sup>®</sup>, kunnen tot 1,6 maal dit risiconiveau hebben. De beslissing om een ander CHC te gebruiken dan een CHC met het laagste risico op VTE, kan alleen worden genomen na bespreking met de patiënte om zeker te zijn dat zij zich bewust is van het risico op VTE dat samenhangt met het gebruik van Dienobel<sup>®</sup>, Serisima<sup>®</sup> Continu of Oedien<sup>®</sup> en dat ze begrijpt hoe haar huidige risicofactoren dit risico kunnen beïnvloeden en dat haar risico op VTE hoger is gedurende het eerste jaar van gebruik.

De Samenvattingen van de Kenmerken van het Product (SKP's) en de bijsluiters van Dienobel<sup>®</sup>, Serisima<sup>®</sup> Continu en Oedien<sup>®</sup> zijn aangepast om de huidige stand van zaken van de beschikbare gegevens te reflecteren en om de informatie zo duidelijk mogelijk te maken.

### ***Melding van bijwerkingen***

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Dienobel<sup>®</sup>, Serisima<sup>®</sup> Continu en Oedien<sup>®</sup> te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan bij voorkeur online gebeuren via [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) of anders via de "papierene gele fiche" die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, [www.fagg.be](http://www.fagg.be). De ingevulde gele fiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – Afdeling Vigilantie– Galileelaan 5/03– 1210 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

Bijwerkingen die geassocieerd zijn met het gebruik van Dienobel<sup>®</sup>, Serisima<sup>®</sup> Continu en Oedien<sup>®</sup> kunnen ook worden gemeld aan de dienst voor Geneesmiddelenbewaking van de desbetreffende vergunningshouders (zie Bijlage 1).

### ***Vraag voor bijkomende informatie***

Als u vragen hebt of aanvullende informatie nodig hebt, neem dan contact op met de dienst Medische Informatie van de desbetreffende vergunningshouders (zie Bijlage 1).

Namens de betrokken vergunninghouders,

Ludwig Everaert,

Lokale contactpersoon voor de geneesmiddelenbewaking

voor Effik Benelux

**Bijlage 1 :****Lijst met relevante vergunninghouders, hun producten en hun contactgegevens**

<b>Vergunninghouders</b>	<b>Producten</b>	<b>Beschikbaarheid</b>	<b>Geneesmiddelenbewaking contact</b>	<b>Contact voor medische informatie</b>
<b>Effik Benelux</b> Lenniksebaan 451 B-1070 Anderlecht +32 15 28 74 18	Dienobel® 2 mg/0,03 mg filmomhulde tabletten	België en Luxemburg	pharmacovigilance@archemin.eu	pharmacovigilance@archemin.eu
<b>Exeltis Germany GmbH</b> Adalperostraße 84 85737 Ismaning Duitsland +32 2 842 28 00	Serisima® Continu 2 mg/0,03 mg filmomhulde tabletten	België en Luxemburg	pharmakovigilanz@exeltis.com	medinfo.belgium@exeltis.com
<b>Laboratoires Bailleul S.A.</b> 10-12 Avenue Pasteur L-2310 Luxembourg +352 27 72 31 00	Oedien® 2 mg/0,03 mg filmomhulde tabletten	België en Luxemburg	vigilances@bailleul.com	Mr Alain Werbrouck Prime Pharma Services bvba alain.werbrouck@telenet.be