



# BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel  
und Medizinprodukte

BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

Postanschrift:  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
<http://www.bfarm.de>  
Telefon: (0228) 207-30  
(0228) 99307-0  
Telefax: (0228) 207-5207  
(0228) 99307-5207  
e-mail: [poststelle@bfarm.de](mailto:poststelle@bfarm.de)

pharmazeutische Unternehmer  
mit DE=RMS, nat. Zul, Parallelimp

nachrichtlich:  
Stufenplanbeteiligte,  
Zul mit DE= CMS  
(0228) 99307-

Ihre Zeichen und Nachricht vom

Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben

Bonn,

75.03-3822-V-16018/601411/14 5563

05.11.2014

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

**Levonorgestrelhaltige Notfallkontrazeptiva:**  
***Einfluss des Körpergewichtes/BMI auf die Wirkung/Bioverfügbarkeit***  
**Hier: Umsetzung des Durchführungsbeschlusses der EU-Kommission zu EMEA/H/A-31/1391**

Arzneimittel: siehe Anlage

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Risikobewertungsverfahren nach Art. 31 der RL 2001/83/EG zu Levonorgestrel enthaltenden Notfallkontrazeptiva (EMEA/H/A-31-1391) liegt nun der Durchführungsbeschluss der EU-Kommission C(2014)7147 vom 30.9.2014 vor. Zur nationalen Umsetzung ergeht hiermit der folgende

## BESCHEID

Die Zulassungen Ihrer in der Anlage aufgeführten Arzneimittel werden zum 01.02.2015 wie folgt geändert:

### A Fachinformation:

#### **A. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

##### **Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

[...]

*der folgende Satz ist aus diesem Abschnitt zu löschen*



*Sonderpopulation: Körpergewicht von mindestens 75 kg*

*In klinischen Studien war die Kontrazeptionswirksamkeit bei Frauen von mindestens 75 kg Körpergewicht verringert und Levonorgestrel war bei Frauen mit einem Körpergewicht von über 80 kg nicht wirksam (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).*

[...] der folgende Absatz ist einzufügen

**Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

[...]

Begrenzte und nicht eindeutige Daten legen nahe, dass bei einem höheren Körpergewicht oder Body-Mass-Index (BMI) die Wirksamkeit von <Phantasiebezeichnung> verringert sein kann (siehe Abschnitt 5.1). Bei allen Frauen sollte, unabhängig vom Körpergewicht der Frau oder ihrem Body-Mass-Index (BMI), das Notfallkontrazeptivum schnellstmöglich nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr eingenommen werden.

[...] der folgende Satz ist aus diesem Abschnitt zu löschen

*In klinischen Studien war die Kontrazeptionswirksamkeit bei Frauen von mindestens 75 kg Körpergewicht verringert und Levonorgestrel war bei Frauen mit einem Körpergewicht von über 80 kg nicht wirksam (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).*

[...]

**Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

[....]

*Die folgenden Informationen und die Tabelle sind zu löschen*

*In klinischen Studien war die Kontrazeptionswirksamkeit bei Frauen von mindestens 75 kg Körpergewicht verringert und Levonorgestrel war bei Frauen mit einem Körpergewicht von über 80 kg nicht wirksam (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).*

**Schwangerschaftsrate (95 % CI) nach Gewichtskategorie**

| Gewicht (kg)                | <55       | [55--65]  | [65--75]  | [75--85]   | ≥ 85       |
|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| <b>N gesamt</b>             | 349       | 608       | 426       | 155        | 193        |
| <b>N Schwangerschaften</b>  | 3         | 8         | 6         | 10         | 11         |
| <b>Schwangerschaftsrate</b> | 0,9 %     | 1,3 %     | 1,4 %     | 6,4 %      | 5,7 %      |
| <b>Konfidenzintervall</b>   | [0,2—2,5] | [0,6—2,6] | [0,5—3,0] | [3,1—11,5] | [2,9—10,0] |

*Die folgenden Informationen und die zwei Tabellen sind diesem Abschnitt hinzuzufügen*

Es liegen nur begrenzte und nicht eindeutige Daten zur kontrazeptiven Wirksamkeit bei einem hohen Körpergewicht/hohen BMI vor. Bei drei WHO-Studien wurde kein Trend hinsichtlich einer verringerten Wirksamkeit bei einem höheren Körpergewicht/BMI beobachtet (Tabelle 1),

wohingegen in zwei anderen Studien (Creinin et al., 2006 und Glasier et al., 2010) bei einem höheren Körpergewicht oder BMI eine verringerte kontrazeptive Wirksamkeit beobachtet wurde (Tabelle 2). Bei beiden Metaanalysen blieb eine Einnahme zu einem Zeitpunkt von mehr als 72 Stunden nach dem ungeschützten Geschlechtsverkehr (d.h. eine Off-Label-Anwendung von Levonorgestrel) unberücksichtigt. Dies galt auch für Frauen, die weiterhin ungeschützten Geschlechtsverkehr hatten.

Tabelle 1: Metaanalyse von drei WHO-Studien (Von Hertzen et al., 1998 und 2002; Dada et al., 2010)

| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | Untergewichtig<br>0 – 18,5 | Normal<br>18,5 – 25 | Übergewichtig<br>25 – 30 | Adipös<br>≥ 30 |
|--------------------------|----------------------------|---------------------|--------------------------|----------------|
| N gesamt                 | 600                        | 3952                | 1051                     | 256            |
| N Schwangerschaften      | 11                         | 39                  | 6                        | 3              |
| Schwangerschaftsrate     | 1,83%                      | 0,99%               | 0,57%                    | 1,17%          |
| Konfidenzintervall       | 0,92 – 3,26                | 0,70 – 1,35         | 0,21 – 1,24              | 0,24 – 3,39    |

Tabelle 2: Metaanalyse der Studien Creinin et al., 2006 und Glasier et al., 2010

| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | Untergewichtig<br>0 – 18,5 | Normal<br>18,5 – 25 | Übergewichtig<br>25 – 30 | Adipös<br>≥ 30 |
|--------------------------|----------------------------|---------------------|--------------------------|----------------|
| N gesamt                 | 64                         | 933                 | 339                      | 212            |
| N Schwangerschaften      | 1                          | 9                   | 8                        | 11             |
| Schwangerschaftsrate     | 1,56%                      | 0,96%               | 2,36%                    | 5,19%          |
| Konfidenzintervall       | 0,04 – 8,40                | 0,44 – 1,82         | 1,02 – 4,60              | 2,62 – 9,09    |

[...]

## **B Gebrauchsinformation**

[...]

### **1. Wann ist eine Notfallkontrazeption anzuwenden?**

[...] *der folgende Satz ist aus diesem Abschnitt zu löschen*

Studien weisen darauf hin, dass <Phantasiebezeichnung> bei Frauen mit mindestens 75 kg Körpergewicht weniger wirksam und bei Frauen mit über 80 kg Körpergewicht unwirksam ist. Holen Sie ärztlichen oder pharmazeutischen Rat zu Alternativmethoden zur Notfallkontrazeption ein.

### **2. VOR DER ANWENDUNG VON <Phantasiebezeichnung> <Stärke>**

[...]

**Besondere Vorsicht bei der Einnahme von <Phantasiebezeichnung> <Stärke> ist geboten:**

[...] *der folgende Satz ist aus diesem Abschnitt zu löschen*

*wenn Sie mindestens 75 kg wiegen (weitere Informationen finden Sie unter „Was ist <Phantasiebezeichnung> <Stärke> und wann wird es angewendet“)*

[...] die folgenden Absätze sind einzufügen

Alle Frauen sollten das Notfallkontrazeptivum schnellstmöglich nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr einnehmen. Es liegen einige Hinweise vor, dass <Phantasiebezeichnung> bei einem höheren Körpergewicht oder Body-Mass-Index weniger wirksam sein kann. Diese Daten sind jedoch begrenzt und nicht eindeutig. Daher wird <Phantasiebezeichnung> für alle Frauen unabhängig von ihrem Gewicht oder BMI empfohlen.

Wenn Sie Bedenken hinsichtlich möglicher Probleme haben, die durch die Einnahme eines Notfallkontrazeptivums auftreten können, sollten Sie sich an einen Arzt wenden.

[...]

29

### **Meldung von Nebenwirkungen:**

„Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.“

Grundsätzlich werden in der Fach- und Gebrauchsinformation Textpassagen, die dem Durchführungsbeschluss der EU-Kommission inhaltlich widersprechen, gestrichen.

### **BEGRÜNDUNG**

Die Änderungen beziehungsweise Ergänzungen in den Produktinformationen der in der Anlage genannten Arzneimittel werden gemäß § 30 Abs. 2a i.V. m. Abs. 1a des Arzneimittelgesetzes – AMG – angeordnet und dienen zur Umsetzung von Artikel 2 und 3 des Durchführungsbeschlusses der Europäischen Kommission C(2014)7147 vom 30.9.2014.

Die betroffenen pharmazeutischen Unternehmen sind von Seiten der Europäischen Arzneimittelagentur EMA in das Verfahren einbezogen worden und das BfArM hat über das Verfahren auf seiner Webseite mit Datum vom 24.01.2014 informiert:

[http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/RV/RV-levonorgestrel.html?nn=4691330](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/RV/RV-levonorgestrel.html?nn=4691330)

Die Europäische Arzneimittelagentur hatte für Notfallkontrazeptiva, die Levonorgestrel oder Ulipristalacetat enthalten, das Nutzen-Risiko-Verhältnis neu bewertet. Überprüft wurde, ob ein erhöhtes Körpergewicht die Wirksamkeit dieser Medikamente bei der Verhinderung einer ungewollten Schwangerschaft nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr oder Versagen der Kontrazeption beeinflusst.

Eingeleitet wurde das Verfahren auf Antrag der schwedischen Arzneimittelbehörde. Gegenstand der Bewertung waren alle Daten zum Einfluss des Körpergewichts bzw. Body Mass Index (BMI) auf die Wirksamkeit von Notfallkontrazeptiva mit den Wirkstoffen Levonorgestrel und Ulipristalacetat.

Der Ausschuss der Agentur für Humanarzneimittel (CHMP) votierte vor dem Hintergrund der positiven Nutzen-/ Risikobewertungsempfehlung durch den PRAC, dass diese Notfallkontrazeptiva weiterhin von allen Frauen unabhängig vom Körpergewicht verwendet werden können.

Zur weiteren Begründung wird auf den Durchführungsbeschluss der EU-Kommission C(2014)7147 vom 30.9.2014 einschließlich der Wissenschaftlichen Schlussfolgerungen, der Texte zur Änderung der Produktinformationen und der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen (siehe Anhang II und III) verwiesen. Der Durchführungsbeschluss nebst Anhängen ist im Community Register zu finden:

[http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140930129565/anx\\_129565\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140930129565/anx_129565_de.pdf)

bzw.

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho25340.htm>

(Emergency contraceptives medicinal products containing Levonorgestrel)

## RECHTSBEHELFSBELEHRUNG

Gegen diesen Bescheid des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Klage bei dem Verwaltungsgericht Köln, Appellhofplatz, 50667 Köln, schriftlich oder zur Niederschrift des Urkundsbeamten der Geschäftsstelle, erhoben werden. Die Klage muss den Kläger, den Beklagten und den Streitgegenstand bezeichnen. Sie soll einen bestimmten Antrag enthalten, die zur Begründung dienenden Tatsachen und Beweismittel sollten angegeben werden. Der Klage nebst Abschriften sollen so viele Abschriften beigelegt werden, dass alle Beteiligten eine Ausfertigung erhalten.

## WEITERES VORGEHEN

### Zu 1: Änderungen der Produktinformationen

Für alle Ihre betroffenen Arzneimittel ist das Inverkehrbringen ab dem **01.02.2015** nur noch mit **Produktinformationen** zulässig, die die oben aufgeführten Änderungen und Ergänzungen vollständig enthalten und bei denen ggf. widersprechende Textpassagen gestrichen wurden.

Für sämtliche Arzneimittel, die im rein nationalen Verfahren, im dezentralen Verfahren oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit Deutschland als Reference Member State (RMS) zugelassen sind, ist unter Angabe des oben genannten Aktenzeichens eine Variation einzureichen. Die Variation vom Typ IAIN kann verwendet werden, sofern in den aktuellen Produktinformationen die oben genannten Änderungen und Ergänzungen ohne weitere Ergänzungen oder Streichungen übernommen werden können. Wenn zusätzliche Änderungen in den Produktinformationen vorzunehmen sind, ist eine Variation vom Typ Ib erforderlich.

Arzneimittel, die im dezentralen Verfahren oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit Deutschland als Concerned Member State (CMS) zugelassen wurden, sind nicht unmittelbar vom Bescheid betroffen. Die pharmazeutischen Unternehmer müssen sich zur Umsetzung der Texte an

den RMS wenden und dem BfArM unter Angabe des unten genannten Aktenzeichens mitteilen, bis wann die Umsetzung erfolgen wird. Für die deutschsprachigen Texte ist dabei der Wortlaut dieses Bescheids maßgeblich.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

Dr. N. Paeschke

Anlage