



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

30. September 2014
EMA/631408/2014

Levonorgestrel und Ulipristal bleiben weiterhin geeignete Notfallkontrazeptiva für alle Frauen, unabhängig vom Körpergewicht

Am 24. Juli 2014 schloss die Europäische Arzneimittel-Agentur ihre Überprüfung von Levonorgestrel bzw. Ulipristalacetat enthaltenden Notfallkontrazeptiva ab, mit der beurteilt werden sollte, ob ein höheres Körpergewicht die Wirksamkeit dieser Medikamente zur Verhinderung ungewollter Schwangerschaften nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr oder im Falle eines Versagens von Verhütungsmitteln beeinträchtigt. Laut Empfehlung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur können diese Notfallkontrazeptiva weiterhin bei allen Frauen unabhängig vom Körpergewicht angewendet werden, da nach Ansicht des Ausschusses der Nutzen die Risiken überwiegt.

Im November 2013 wurden infolge eines nationalen Verfahrens die Produktinformationen eines Levonorgestrel enthaltenden Notfallkontrazeptivums mit dem Namen Norlevo basierend auf den Ergebnissen zweier klinischer Studien dahingehend aktualisiert, dass Norlevo bei Frauen mit einem Gewicht ab 75 kg weniger wirksam und bei Frauen über 80 kg unwirksam ist. Infolgedessen wurde eine EU-weite Überprüfung eingeleitet, um zu beurteilen, ob ähnliche Informationen auch in den Produktinformationen anderer Notfallkontrazeptiva, die Levonorgestrel enthalten, sowie für ellaOne, ein Notfallkontrazeptivum, das Ulipristalacetat enthält, aufgenommen werden sollten.

Nach Beurteilung aller verfügbarer Daten zur Wirksamkeit von Notfallkontrazeptiva kam der CHMP zu dem Schluss, dass die vorliegenden Daten zu begrenzt und nicht robust genug waren, um mit Gewissheit zu sagen, dass, wie in der Produktinformation für Norlevo angegeben, die kontrazeptive Wirkung mit zunehmendem Körpergewicht abnimmt. Einige klinische Studien haben für Levonorgestrel enthaltende Produkte nahegelegt, dass die Wirksamkeit bei Frauen mit hohem Körpergewicht reduziert ist; in anderen Studien hingegen wurde keine Tendenz zu einer geringeren Wirksamkeit bei höherem Körpergewicht festgestellt. Auch für Ulipristalacetat legten begrenzte Daten aus klinischen Prüfungen eine mögliche Tendenz zu einer reduzierten kontrazeptiven Wirkung nahe; die Daten sind jedoch zu begrenzt und nicht präzise genug, um definitive Schlussfolgerungen zu ziehen. Der CHMP empfahl einerseits, die Ergebnisse dieser Studien in die Produktinformationen von Notfallkontrazeptiva aufzunehmen, andererseits jedoch die Aussagen über die Auswirkungen des Körpergewichts in der Produktinformation für Norlevo zu löschen.



Da im Allgemeinen nur leichte Nebenwirkungen auftreten, ist das Sicherheitsprofil von Notfallkontrazeptiva nach Auffassung des CHMP günstig, weshalb diese unabhängig vom Körpergewicht weiterhin eingenommen werden können. Frauen sollten darauf hingewiesen werden, dass Notfallkontrazeptiva so bald wie möglich nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr eingenommen werden müssen. Sie sollten nur gelegentlich als „Rettungs“-Methode angewendet werden, da sie nicht so wirksam sind wie reguläre Verhütungsmethoden.

Die Empfehlung des CHMP wurde an die Europäische Kommission übermittelt, welche am 30. September 2014 einen endgültigen EU-weiten rechtlich bindenden Beschluss verabschiedete.

Informationen für Frauen

- Notfallkontrazeptiva werden zur Verhinderung einer ungewollten Schwangerschaft nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr oder im Falle eines Versagens eines Verhütungsmittels angewendet.
- Es wurde eine EU-weite Überprüfung durchgeführt, um zu beurteilen, ob Notfallkontrazeptiva bei übergewichtigen oder fettleibigen Frauen weniger wirksam sind. Das Ergebnis dieser Überprüfung war, dass die begrenzt verfügbaren Daten nicht mit Gewissheit die vorherige Schlussfolgerung stützen, dass die verhütende Wirkung von Notfallkontrazeptiva bei Frauen mit hohem Körpergewicht herabgesetzt ist.
- Notfallkontrazeptiva können nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr oder im Falle eines Versagens eines Verhütungsmittels unabhängig vom Körpergewicht weiterhin eingenommen werden. Um jedoch die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass diese wirken, ist es wichtig, sie nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr so bald wie möglich einzunehmen.
- Frauen werden darauf hingewiesen, dass es sich bei Notfallkontrazeptiva um eine gelegentlich anzuwendende „Rettungs“-Methode handelt, die nicht so zuverlässig wirkt wie reguläre Verhütungsmethoden, wie z. B. die „Pille“.
- Frauen, die Fragen oder Bedenken haben, sollten mit ihrem Arzt oder Apotheker sprechen.

Informationen für medizinisches Fachpersonal

- Notfallkontrazeptiva können weiterhin zur Verhütung ungewollter Schwangerschaften bei Frauen unabhängig von deren Gewicht oder Körpermasseindex (Body Mass Index, BMI) angewendet werden. Die verfügbaren Daten sind begrenzt und nicht robust genug, um die vorherige Schlussfolgerung über eine herabgesetzte kontrazeptive Wirkung bei erhöhtem Körpergewicht/BMI zu stützen.
- Medizinisches Fachpersonal sollte Frauen stets darauf hinweisen, dass es sich bei Notfallkontrazeptiva um eine gelegentlich anzuwendende „Rettungs“-Methode handelt und diese eine reguläre Verhütungsmethode nicht ersetzen sollten.

Im Hinblick auf Levonorgestrel enthaltende Notfallkontrazeptiva hat die Agentur die folgenden Daten betrachtet:

- eine Metaanalyse zweier veröffentlichter Studien^{1,2}, die hauptsächlich kaukasische Frauen einschlossen, bei denen eine reduzierte kontrazeptive Wirkung bei zunehmendem Körpergewicht bzw. BMI beobachtet wurde (die Schwangerschaftsrate betrug 0,96 % [KI: 0,44-1,82] bei Frauen mit einem BMI von 18,5 bis 25, 2,36 % [KI: 1,02-4,60] bei Frauen mit einem BMI 25 bis 30 und 5,19 % [KI: 2,62-9,09] bei Frauen mit einem BMI von ≥ 30).

- eine Metaanalyse dreier WHO-Studien^{3,4,5}, die hauptsächlich afrikanische und asiatische Frauen einschlossen. Die Ergebnisse dieser Analyse stehen im Widerspruch zu den oben aufgeführten Ergebnissen und zeigen keine Tendenz zu einer reduzierten Wirksamkeit bei zunehmendem Körpergewicht/BMI (die Schwangerschaftsrate betrug 0,99 % [KI: 0,70-1,35] bei Frauen mit einem BMI von 18,5 bis 25, 0,57 % [KI: 0,21-1,24] bei Frauen mit einem BMI von 25 bis 30 und 1,17 % [KI: 0,24-3,39] bei Frauen mit einem BMI von ≥ 30).

Beide Metaanalysen berücksichtigten keine zulassungsüberschreitende Anwendung (d. h. eine Einnahme später als 72 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr).

Im Hinblick auf Ulipristalacetat betrachtete die Agentur die folgenden Daten:

- eine Metaanalyse von vier klinischen Studien, die als Teil des Zulassungsantrags für ellaOne⁶ eingereicht wurden, die eine mögliche Tendenz zu einer reduzierten kontrazeptiven Wirksamkeit bei hohem Körpergewicht oder BMI nahelegt, obwohl sich die Konfidenzintervalle überlappen (die Schwangerschaftsrate betrug 1,23 % [KI: 0,78-1,84] bei Frauen mit einem BMI von 18,5 bis 25, 1,29 % [KI: 0,59-2,43] bei Frauen mit einem BMI von 25 bis 30 und 2,57 % [KI: 1,34-4,45] bei Frauen mit einem BMI von ≥ 30).

Literaturhinweise.

1. Creinin MD *et al.* Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1089–97.
2. Glasier A *et al.* Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomized noninferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 555–62.
3. von Hertzen H *et al.* Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998; 352: 428-33.
4. von Hertzen H *et al.* Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1803-10.
5. Dada OA *et al.* A randomized, double-blind, noninferiority study to compare two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigeria. *Contraception* 2010; 82: 373–378.
6. Studien HRA2914-507, HRA2914-508, HRA2914-509 und HRA2914-513. Weitere Informationen zu diesen Studien können Sie dem CHMP-Beurteilungsbericht für ellaOne entnehmen:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001027/WC500023673.pdf

Weitere Informationen über die Arzneimittel

Notfallkontrazeptiva können zur Verhinderung einer ungewollten Schwangerschaft nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr oder im Falle eines Versagens eines Verhütungsmittels angewendet werden. Bei den in diesem Gutachten untersuchten Notfallkontrazeptiva handelt es sich um Arzneimittel, die Levonorgestrel enthalten, wie z. B. Norlevo, Levonelle/Postinor und Levodonna, welche durch nationale Verfahren in der EU zugelassen wurden. Das Gutachten schloss außerdem ein zentral zugelassenes Arzneimittel, ellaOne, ein, welches Ulipristalacetat enthält und im Jahr 2009 die Zulassung in der EU erhielt.

Notfallkontrazeptiva wirken durch die Hemmung und/oder Verzögerung des Eisprungs. Jene Notfallkontrazeptiva, die Levonorgestrel enthalten, können bis zu 72 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr oder Versagen eines Verhütungsmittels angewendet werden, während Ulipristalacetat bis zu 120 Stunden danach angewendet werden kann.

Notfallkontrazeptiva, die Levonorgestrel enthalten, sind in einigen Ländern Europas rezeptfrei erhältlich. EllaOne ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich.

Weitere Informationen zu dem Verfahren

Die Überprüfung von Levonorgestrel und Ulipristalacetat enthaltenden Notfallkontrazeptiva wurde im Januar 2014 nach Aufforderung durch Schweden gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet.

Die Überprüfung wurde vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) durchgeführt, der für Fragen in Bezug auf Humanarzneimittel zuständig ist. Der CHMP nahm das abschließende Gutachten der Agentur an. Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission übermittelt, die am 30. September 2014 einen endgültigen rechtsverbindlichen Beschluss verabschiedete.

Kontaktinformationen unserer Pressesprecher

Monika Benstetter oder Martin Harvey

Tel. +44 (0) 20 3660 8427

E-Mail: press@ema.europa.eu