

## **Anhang I**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSUR(s) für Ethinylestradiol / Levonorgestrel wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Es wurden klinisch relevante Anstiege der Leberenzymwerte in einer Phase I –Studie mit gesunden Freiwilligen gefunden und die Anwendung von Ethinylestradiol ist entsprechend der Produktinformation für Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret) kontraindiziert. Ferner wurde festgestellt, dass ethinylestradiol-haltige Regime bei Phase 2- und 3-Studien von Maviret aufgrund der Gefahr einer ALT-Erhöhung ausgeschlossen waren. Aus den genannten Gründen sind keine weiteren klinischen Daten zu dieser Kombination zu erwarten und das Risiko klinisch signifikanter ALT-Erhöhungen oder sogar einer Hepatotoxizität kann deshalb bei weiblichen Patienten mit einer Ethinylestradiol-basierten Kontrazeption im realen Leben nicht ausgeschlossen werden. Daher wird eine Aktualisierung der Produktinformation für notwendig erachtet.

Die Produktinformation soll überarbeitet werden, um alle antiviralen Substanzen gegen Hepatitis C , die bei gleichzeitiger Anwendung von Ethinylestradiol kontraindiziert sind, einzuschließen.

Alle Zulassungsinhaber werden aufgefordert, ihre Fachinformationen in den Abschnitten 4.3., 4.4 und 4.5 sowie die Gebrauchsinformationen in den Abschnitten 2 und 4 zu aktualisieren.

Auf der Basis von vier Studien, die den Einfluss von exogenem Estrogen auf das Risiko der Entwicklung eines nicht-hereditären Angioödems untersuchten, wurde geschlossen, dass Estrogen die Entwicklung eines Angioödems nicht nur bei Frauen mit hereditärem Angioödem, sondern auch bei Frauen mit erworbenem Angioödem induzieren oder verstärken kann.

Daher wird es für angemessen gehalten, den Wortlaut hinsichtlich Angioödem zu überarbeiten. Alle Zulassungsinhaber werden aufgefordert die Fachinformation in den Abschnitten 4.4. und 4.8 und die Packungsbeilage in den Abschnitten 2 und 4 zu überarbeiten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Ethinylestradiol / Levonorgestrel der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Ethinylestradiol / Levonorgestrel enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Ethinylestradiol / Levonorgestrel enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

**In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen** (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

- Abschnitt 4.3

Eine Gegenanzeige sollte wie folgt ergänzt/revidiert werden:

<Produktname> ist kontraindiziert bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, ~~und~~ Dasabuvir, **Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir** enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt ergänzt/revidiert werden:

### ALT-Erhöhungen

Während klinischer Studien mit Patienten, die gegen Hepatitis-C-Virusinfektionen (HCV) mit Arzneimitteln mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin behandelt wurden, traten Transaminase (ALT)-Erhöhungen um mehr als das 5-fache des oberen Normalwertes signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel wie kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) einnahmen. **ALT-Erhöhungen wurden ebenso mit antiviralen HCV-Medikamenten beobachtet, die Glecaprevir/Pibrentasvi und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten** (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Ein Warnhinweis sollte wie folgt ergänzt/revidiert werden:

**Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.**

- Abschnitt 4.5

Der Text sollte wie folgt ergänzt/revidiert werden:

### Pharmakodynamische Interaktionen

Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, ~~und~~ Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, **Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir** enthalten, kann das Risiko von ALT-Erhöhungen steigern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

<Produktname>-Anwenderinnen müssen daher zu einer alternativen Verhütungsmethode wechseln (z. B. Verhütung mit einem reinen Gestagenpräparat oder nicht-hormonelle Methoden), bevor die Therapie mit diesen Arzneimitteln ~~in Kombinationen~~ gestartet wird. <Produktname> kann 2 Wochen, nachdem die Einnahme dieser Arzneimittel ~~Kombinationen~~ beendet wurde, wieder angewendet werden.

- Abschnitt 4.8

Der Text sollte wie folgt ergänzt/revidiert werden:

Text unter der Tabelle mit Nebenwirkungen:

**Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.**

## PACKUNGSBEILAGE

### 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von X beachten?

**X darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden<,>**

Wenden Sie <Produktname> nicht an, wenn Sie Hepatitis C haben und Arzneimittel einnehmen, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, ~~und~~ Dasabuvir, **Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir** enthalten (siehe auch Abschnitt „Einnahme von <Produktname> mit anderen Arzneimitteln“).

**Informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer der folgenden Punkte auf Sie zutrifft.**

Falls sich die Krankheit entwickelt oder verschlechtert, während Sie [Produktname] verwenden, sollten Sie dies ebenfalls Ihrem Arzt mitteilen.

- **Sie sollten umgehend Ihren Arzt aufsuchen, wenn Sie Symptome eines Angioödems an sich bemerken, wie Schwellungen von Gesicht, Zunge und/oder Rachen und/oder Schluckbeschwerden oder Hautausschlag möglicherweise zusammen mit Atembeschwerden. Arzneimittel, die Estrogene enthalten, können die Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.**

<Einnahme> <Anwendung> von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

**<Informieren Sie Ihren <Arzt > <oder> <Apotheker> wenn Sie andere Arzneimittel <einnehmen> <anwenden>, kürzlich andere Arzneimittel <eingenommen> <angewendet> haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel <einzunehmen> <anzuwenden>.>**

Wenden Sie <Produktname> nicht an, wenn Sie Hepatitis C haben und Arzneimittel einnehmen, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, ~~und~~ Dasabuvir, **Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir** enthalten, da diese **Arzneimittel** zu erhöhten Leberfunktionswerten bei Bluttests führen ~~kann~~ **können** (erhöhte ALT-Leberenzyme).

Ihr Arzt wird Ihnen eine andere Art der Verhütung empfehlen, bevor die Therapie mit diesen Arzneimitteln gestartet wird.

Ca. 2 Wochen nach Behandlungsende kann <Produktname> wieder angewendet werden. Siehe Abschnitt „<Produktname> darf nicht angewendet werden“.

### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

**Schwere Nebenwirkungen**

**Sie sollten umgehend Ihren Arzt aufsuchen, wenn Sie eines der folgenden Symptome eines Angioödems an sich bemerken: Schwellungen von Gesicht, Zunge und/oder Rachen und/oder Schluckbeschwerden oder Hautausschlag möglicherweise zusammen mit Atembeschwerden (siehe auch den Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Dezember 2019 CMDh meeting
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	26. Januar 2020
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)	26. März 2020