

## **Anhang I**

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

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

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

In Anbetracht der vorliegenden Daten aus der Literatur über das Risiko des erworbenen Angioödems verbunden mit der Anwendung von Kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) sowie aufgrund eines plausiblen Wirkmechanismus ist der federführende Mitgliedstaat der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Levonorgestrel / Ethinylestradiol, Ethinylestradiol (Kombinationspackung) und dem erworbenen Angioödem mindestens eine begründete Möglichkeit ist. Der federführende Mitgliedstaat kam zu dem Schluss, dass gemäß der PRAC-Empfehlung für Ethinylestradiol / Levonorgestrel (PSUSA/00001309/201904) die Produktinformation für Arzneimittel, die Levonorgestrel / Ethinylestradiol, Ethinylestradiol (Kombinationspackung) enthalten, wie nachstehend angegeben geändert werden sollte.

In Anbetracht der vorliegenden Daten aus klinischen Prüfungen über das Risiko der gleichzeitigen Anwendung von Ethinylestradiol mit den gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) wirkenden antiviralen Wirkstoffen **Glecaprevir/Pibrentasvir** sowie aufgrund eines plausiblen Wirkmechanismus ist der federführende Mitgliedstaat der Ansicht, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der gleichzeitigen Anwendung von Ethinylestradiol mit antiviralen HCV-Wirkstoffen **Glecaprevir/Pibrentasvir** und Transaminase-Erhöhlungen mindestens eine begründete Möglichkeit ist. Der federführende Mitgliedstaat kam zu dem Schluss, dass gemäß der PRAC-Empfehlung für Ethinylestradiol / Levonorgestrel (PSUSA/00001309/201904) die Produktinformation für Arzneimittel, die Levonorgestrel / Ethinylestradiol, Ethinylestradiol (Kombinationspackung) enthalten, wie nachstehend angegeben geändert werden sollte.

Aktualisierung von Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation, um einen Warnhinweis zum Angioödem hinzuzufügen. Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert.

Aktualisierung von Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.5 der Fachinformation, um eine Gegenanzeige hinsichtlich direkt wirkender antiviraler Wirkstoffe hinzuzufügen / zu revidieren. Die Packungsbeilage wird entsprechend aktualisiert.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

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

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Levonorgestrel / Ethinylestradiol, Ethinylestradiol (Kombinationspackung) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Levonorgestrel / Ethinylestradiol, Ethinylestradiol (Kombinationspackung) 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 Levonorgestrel / Ethinylestradiol, Ethinylestradiol (Kombinationspackung) 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 hinzugefügt/revidiert werden:

<Produktname> ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit 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 hinzugefügt/revidiert werden:

### Anstieg der ALT

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virusinfektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Verhütungsmittel (KHK) verwendeten. **ALT-Erhöhungen wurden ebenso mit antiviralen HCV-Medikamenten beobachtet, die Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten** (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Ein Warnhinweis sollte wie folgt hinzugefügt/revidiert werden:

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

- Abschnitt 4.5

Der Text sollte wie folgt hinzugefügt/revidiert werden:

### Pharmakodynamische Gegenanzeigen

Die gleichzeitige Anwendung mit 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).

Deshalb müssen <Produktname>-Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen ~~nur~~ Arzneimitteln ~~n-Kombinationen~~ beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen ~~nur~~ Arzneimitteln ~~n-Kombinationen~~ kann mit <Produktname> wieder begonnen werden.

- Abschnitt 4.8

Der Text sollte wie folgt hinzugefügt/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<,>**

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

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

Wenn die Krankheit ausbricht oder sich während der Anwendung von <Produktname> verschlimmert, sollten Sie ebenfalls Ihren Arzt informieren.

- **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>.>**

<Produktname> darf nicht eingenommen werden, wenn Sie Hepatitis C haben und Arzneimittel einnehmen, welche Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, ~~und~~ Dasabuvir, **Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir** enthalten, da diese **Arzneimittel** die Ergebnisse eines Leberfunktionsbluttests erhöhen können (Ansteigen der ALT-Leberenzyme).

Ihr Arzt wird ein anderes Verhütungsmittel vor Beginn der Behandlung mit diesen ~~nur~~ **Arzneimitteln** verschreiben.

Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung kann mit <Produktname> wieder begonnen werden. Siehe Abschnitt „<Produktname> darf nicht eingenommen werden“.

### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

**Schwerwiegende 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:                                                                                                          | Sitzung der CMDh im September 2020 |
| Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:                                         | 01. November 2020                  |
| Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen): | 31. Dezember 2020                  |