

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 Chlormadinonacetat/Ethinylestradiol wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus klinischen Studien zum Risiko erhöhter Leberenzyme hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen der gleichzeitigen Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir mit Ethinylestradiol und erhöhten Leberenzymen zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Chlormadinonacetat/Ethinylestradiol enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

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 Chlormadinonacetat/Ethinylestradiol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Chlormadinonacetat/Ethinylestradiol enthält/enhalten, 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 Chlormadinonacetat/Ethinylestradiol 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

Die Gegenanzeigen sollten wie folgt geändert werden:

Ethinylestradiol 0,02 mg und Chlormadinonacetat 2 mg Filmtabletten sind kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, ~~oder~~ mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir **oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir** enthalten (siehe ~~Abschnitte 4.4 und~~ **Abschnitt 4.5**).

- Abschnitt 4.4

Anstieg der ALT

~~Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (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. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).~~

- Abschnitt 4.5

Eine Wechselwirkung sollte wie folgt hinzugefügt werden:

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (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 Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Deshalb müssen Anwenderinnen von 0,02 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat Filmtabletten auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nichthormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit **diesen dieser** Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit **diesen dieser** Arzneimittelkombinationen kann mit 0,02 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat Filmtabletten wieder begonnen werden.

Packungsbeilage

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

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

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

<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>.>

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

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

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

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

| | |
|--|-------------------------------|
| Annahme der Stellungnahme der CMDh: | Sitzung der CMDh im Juli 2022 |
| Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden: | 5. September 2022 |
| Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen): | 3. November 2022 |