EUROPÄISCHE
KOMMISSION

Mit Hinweisen des BfArM
in roter Schrift

Brüssel, den 14.2.2025
C(2025) 1159 final

DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION

vom 14.2.2025

betreffend die Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Estradiol / Nomegestrolacetat“ gemäß Artikel 107e der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates

(Text von Bedeutung für den EWR)

DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION

vom 14.2.2025

betreffend die Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Estradiol / Nomegestrolacetat“ gemäß Artikel 107e der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates

(Text von Bedeutung für den EWR)

DIE EUROPÄISCHE KOMMISSION,

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union,

gestützt auf die Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel[1], insbesondere auf Artikel 34 Absatz 1 und Artikel 107g,

nach Stellungnahme der Europäischen Arzneimittel-Agentur, die am 19. September 2024 vom Ausschuss für Humanarzneimittel abgegeben wurde,

in Erwägung nachstehender Gründe:

(1) Die von den Mitgliedstaaten zugelassenen Humanarzneimittel müssen den Anforderungen der Richtlinie 2001/83/EG genügen.

(2) Es wurden regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für Arzneimittel mit demselben Wirkstoff vorgelegt. Die Berichte wurden vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz daraufhin bewertet, ob die betreffenden Zulassungen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

(3) Die wissenschaftliche Bewertung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel, dessen Schlussfolgerungen in Anhang I dieses Beschlusses dargelegt sind, hat ergeben, dass ein Beschluss zur Änderung der Zulassungen für die betreffenden Arzneimittel erlassen werden sollte.

(4) Die in diesem Beschluss vorgesehenen Maßnahmen entsprechen der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel -

HAT FOLGENDEN BESCHLUSS ERLASSEN:

Artikel 1

Die betroffenen Mitgliedstaaten ändern die nationalen Zulassungen für Arzneimittel mit dem Wirkstoff „Estradiol / Nomegestrolacetat“ auf der Grundlage der in Anhang I dargelegten wissenschaftlichen Schlussfolgerungen.

[1] ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

Artikel 2

Die nationalen Zulassungen für Arzneimittel mit dem Wirkstoff „Estradiol / Nomegestrolacetat“ werden auf der Grundlage der Änderungen in der Fachinformation, der Etikettierung und der Packungsbeilage gemäß Anhang II geändert.

Artikel 3

Dieser Beschluss ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Brüssel, den 14.2.2025

Für die Kommission

Sandra GALLINA
Generaldirektor

BEGLAUBIGTE AUSFERTIGUNG
Für die Generalsekretärin

Martine DEPREZ
Direktorin
Entscheidungsprozess & Kollegialität
EUROPÄISCHE KOMMISSION

Mit Hinweisen des BfArM in roter Schrift

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung<en> für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Estradiol / Nomegestrolacetat wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

~~**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung<en> für das Inverkehrbringen**~~

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus klinischen Studien über Wechselwirkungen zwischen Ethinylestradiol und direkt wirkenden antiviralen Arzneimitteln, die bei der Behandlung von Hepatitis C eingesetzt werden und zu einer erheblichen Erhöhung der Leberenzyme führen, insbesondere der neu hinzugefügten Kontraindikation zwischen Ethinylestradiol und Sofosburvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, die im Rahmen des PSUSA-Verfahrens für Chlormadinon/Ethinylestradiol[1] angenommen und durch einen CMDh-Beschluss[2] auf alle ethinylestradiolhaltigen Produkte ausgedehnt wurde, in Anbetracht der früheren Empfehlungen, in denen die Wechselwirkungen zwischen Ethinylestradiol und Kombinationen von Arzneimitteln gegen das Hepatitis-C-Virus (Viekirax (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin) und Maviret (Glecaprevir/Pibrentasvir)) auf estradiolhaltige Produkte extrapoliert wurden[3,4]und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Ansicht, dass eine Wechselwirkung zwischen Estradiol/Nomegestrol und Sofosburvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, die zu Störungen der Leberfunktion führt, zumindest eine realistische Möglichkeit darstellt. Es werden Aktualisierungen der Produktinformationen vorgeschlagen, um diese Wechselwirkung mit Vosevi zu berücksichtigen (4.4 und 4.5). Darüber hinaus sollte die bestehende Erwähnung einer Wechselwirkung zwischen Viekirax und Nomegestrol/Estradiol korrigiert werden, da während der Entwicklung von Viekirax das untersuchte Regime *Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin war und nicht Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir[5,6].*

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Nomegestrol/Estradiol enthalten, entsprechend geändert werden sollten. Diese Empfehlung sollte auch für alle estradiolhaltigen Produkte gelten, insbesondere für die HRT-Core SPC.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung<en> für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Estradiol/Nomegestrolacetat der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels (der Arzneimittel), das (die) Estradiol/Nomegestrolacetat enthält (enthalten), vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung<en> für das Inverkehrbringen zu ändern.

[1] PSUSA/00000679/202111
[2] EMA/CMDh/771810/2022
[3] EMEA/H/C/001213/II/0038
[4] PSUSA/00002182/202101
[5] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viekirax-epar-product-information_en.pdf
[6] https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/viekirax-epar-public-assessment-report_en.pdf

Anhang II

Änderungen der Produktinformation <des><der> national zugelassenen Arzneimittel<s>

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

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4.

Ein Warnhinweis sollte wie folgt geändert werden:

Hepatitis C

- In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir **und Dasabuvir** mit oder ohne ~~Dasabuvir~~ **Ribavirin** gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel, wie z. B. KOK, anwandten. Zudem wurden bei Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir **oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir** Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln wie KOK beobachtet.
- Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol wie Estradiol **und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin** anwandten, war die Rate erhöhter ALT- Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit de~~m~~**n** **folgenden** Kombinationsregime**n** geboten: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir **und** **Dasabuvir** mit oder ohne ~~Dasabuvir~~ **Ribavirin** und ~~auch mit dem Regime~~ **mit** Glecaprevir/Pibrentasvir **oder** **Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir**. Siehe Abschnitt 4.5.

- Abschnitt 4.5.

(Eine) Wechselwirkung(en) sollte(n) wie folgt geändert werden:

<Andere> <Sonstige> Wechselwirkungen

Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAs) und ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KOK

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir **und Dasabuvir** mit oder ohne **Ribavirin** ~~Dasabuvir~~ gegen HCV trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel, wie z. B. KOK, anwandten. **Darüber hinaus wurden auch bei Patientinnen, die mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden, ALT-Erhöhungen bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KOK einnahmen.**

Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAs) und Arzneimittel, die andere Estrogene als Ethinylestradiol enthalten, wie z. B. Estradiol

Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol, wie etwa Estradiol, **und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin** anwandten, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit de~~m~~**n** **folgenden** Kombinationsregime**n** geboten: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir **und** **Dasabuvir** mit oder ohne ~~Dasabuvir~~ **Ribavirin** und ~~auch mit dem Regime~~ **mit** Glecaprevir/Pibrentasvir **oder** **Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir** (siehe

Abschnitt 4.4).

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

Packungsbeilage

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

<Einnahme> <Anwendung> von XX 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. Informieren Sie außerdem anderes medizinisches Fachpersonal, das Ihnen ein anderes Arzneimittel verschreibt oder an Sie ausgibt, dass Sie XX anwenden.

[…]

- Die Kombinationsbehandlung**en** Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir **und** **Dasabuvir** mit oder ohne ~~Dasabuvir~~ **Ribavirin** und ~~auch die Behandlung~~ Glecaprevir/Pibrentasvir **oder** **Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir** gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) ~~kann~~ **können** bei Frauen, die KHK anwenden, welche Ethinylestradiol enthalten, erhöhte Leberwerte in Bluttests (Anstieg des Leberenzyms ALT) verursachen. ~~Zoely~~XX enthält Estradiol anstelle von Ethinylestradiol. Es ist nicht bekannt, ob bei Anwendung von XX zusammen mit dieser Kombinationsbehandlung gegen HCV ein Anstieg des Leberenzyms ALT auftreten kann. Ihr Arzt wird Sie gerne beraten.