



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

Unternehmen/Frau/Herr
Organisationseinheit (optional)
(z. H.) Vorname Nachname
Straße
PLZ Ort

Datum: 24.2.2025
Kontakt: Ing. Veronika Heimlich BSc
E-Mail: pv-implementation@basg.gv.at
Unser Zeichen: PHV-104046497-A-250224

PHV-issue: Estradiol

Sehr geehrte Damen und Herren,

Im Zuge des Estradiol / Nomegestrolacetat-PSUSAs (EMA/H/C/PSUSA/00002182/202401) kam das PRAC zu dem Schluss, der durch das CHMP und die Kommission bestätigt wurde, dass Ergebnisse aus dem PSUR Assessment für alle Arzneimittel, die Estradiol enthalten relevant sind.

Die Zulassungsinhaber werden aufgefordert, bis spätestens 18. März 2025 eine Variation gemäß "Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures." beim Institut LCM einzureichen.

Betroffene Arzneispezialitäten:

- xxx

Bei Unklarheiten bezüglich der Implementierung oder wenn die Änderungen bereits aufgenommen worden sind, kontaktieren Sie uns bitte per E-Mail (pv-implementation@basg.gv.at).

Beachten Sie auch die aktuellen sicherheitsrelevanten Änderungen der Produktinformation unter: www.basg.gv.at/fuer-unternehmen/pharmakovigilanz/mustertexte



Bundesamt für
Sicherheit im
Gesundheitswesen
BASG

In der Begründung ist „**PHV-Issue: „Estradiol“**“ sowie die **Geschäftszahl (PHV-104046497-A-250224)** anzugeben.

Mit freundlichen Grüßen
Für das Bundesamt

Ing Veronika Heimlich BSc

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 Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, die im Rahmen des PSUSA-Verfahrens für Chlormadinon/Ethinylestradiol¹ angenommen und durch einen CMDh-Beschluss² 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 Sofosbuvir/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 demn **folgenden** Kombinationsregimen~~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 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 demn **folgenden** Kombinationsregimen~~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 Anwendung von XX beachten?

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 Kombinationsbehandlungen 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 Leberenzym ALT) verursachen. Zoely enthält Estradiol anstelle von Ethinylestradiol. Es ist nicht bekannt, ob bei Anwendung von XX zusammen mit dieser Kombinationsbehandlung gegen HCV ein Anstieg des Leberenzym ALT auftreten kann. Ihr Arzt wird Sie gerne beraten.

Heimlich Veronika
am 24.2.2025