



Durchschrift

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

ABTEILUNG Pharmakovigilanz
BEARBEITET VON
TEL
E-MAIL
HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-0
FAX +49 (0)228 99 307-5207
E-MAIL poststelle@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de
GESCHZ Bonn, 15. Februar 2022
71.21 - 6183 -
PSUSA/00001662/202101 +
PSUSA/00001662/201501
Wirkstoffkombination
"Hydrochlorothiazid /
Spironolacton"

Nachrichtlich an:
Stufenplanbeteiligte

Nachrichtlich (zur Information über die CMDh-Pressemitteilung aus
September 2021) an:

Pharmazeutische Unternehmer und Parallelimporteur von
Hydrochlorothiazid-haltigen **Mono**-Arzneimitteln/-
Parallelimporten und **Hydrochlorothiazid**-haltigen Kombinations-
Arzneimitteln/-Parallelimporten **außer** der Kombination
„Hydrochlorothiazid / Spironolacton (s. **separate Information**
unten über die CMDh-Pressemitteilung aus September 2021)

Änderung von Arzneimittel-Zulassungen infolge der zwei Europäischen PSUR Single Assessment
Verfahren (PSUSA/00001662/202101 und PSUSA/00001662/201501) nach Artikel 107d bis g der
Richtlinie 2001/83/EG

Hier: Umsetzung der beiden einstimmigen Beschlüsse der Koordinierungsgruppe
EMA/CMDh/499098/2021 vom 16.09.2021 und EMA/CMDh/598368/2015 Corr.1 vom
23.09.2015 betreffend die Zulassungen für Humanarzneimittel mit der **Wirkstoffkombination**
„Hydrochlorothiazid / Spironolacton“

Betroffene Arzneimittel: siehe Anlage 1

Sehr geehrte Damen und Herren,

Bezugnehmend auf die beiden oben genannten einstimmigen Beschlüsse der Koordinierungsgruppe
(CMDh) ergeht folgender

Bescheid:

Für die oben genannten Zulassungen mit der **Wirkstoffkombination „Hydrochlorothiazid / Spironolacton“** sind die Fach- und Gebrauchsinformationen gemäß Anhang II der zwei oben genannten Beschlüsse der Koordinierungsgruppe (CMDh) – **soweit sie diesem noch nicht vollständig entsprechen sollten** – durch entsprechende Variations zu ändern. Sofern die derzeitigen Texte der Produktinformationen Angaben enthalten, die den gemäß beider oben genannten Beschlüsse aufzunehmenden Texten inhaltlich widersprechen oder zu Redundanzen in den Produktinformationen führen, sind diese zu streichen bzw. in Anpassung an die zwei oben genannten CMDh-Beschlüsse zu überarbeiten.

Begründung:

Die Anordnung erfolgt gemäß § 30 Abs. 1a, Abs. 2a und Abs. 3 i.V.m. § 25 Abs. 2 S. 1 Nr. 5 AMG und Artikel 107g der Richtlinie 2001/83/EG. Danach ist die Zulassung zu ändern, wenn dadurch einem einstimmigen Beschluss der Koordinierungsgruppe (CMDh) entsprochen wird.

Zu Arzneimitteln mit der Wirkstoffkombination „Hydrochlorothiazid / Spironolacton“ wurden zwei europäische, die periodischen Sicherheitsberichte bewertende Verfahren gem. Art. 107e der Richtlinie 2001/83/EG durchgeführt. Basierend auf den Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) hat die Koordinierungsgruppe (CMDh) im Verfahren nach Art. 107g der Richtlinie 2001/83/EG die zwei oben genannten einstimmigen Beschlüsse gefasst.

In ihren Einigungen vertritt die Koordinierungsgruppe jeweils auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen die Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die die Wirkstoffkombination „Hydrochlorothiazid / Spironolacton“ enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist. Hieraus folgt umgekehrt, dass ohne die vereinbarten Änderungen nicht mehr von einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis der betroffenen Kombinationsarzneimittel ausgegangen werden kann.

Laut diesen beiden Beschlüssen sind die Fach- und Gebrauchsinformationen der oben genannten Kombinations-Arzneimittel jeweils an den in Anhang I (unter Berücksichtigung von Anhang II) dargelegten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anzupassen. Vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte sind die notwendigen Maßnahmen zu treffen, um die betreffenden Zulassungen mit der Wirkstoffkombination „Hydrochlorothiazid / Spironolacton“ entsprechend den in den Beschlüssen festgelegten Vorgaben zu ändern. Daher wird gemäß § 30 Abs. 1a, Abs. 2a und Abs. 3 i.V.m. § 25 Abs. 2 S. 1 Nr. 5 AMG dieser Bescheid zur Umsetzung der beiden einstimmigen Beschlüsse der Koordinierungsgruppe (CMDh) erlassen.

Die einzelnen erforderlichen Änderungen sind jeweils Anhang II der beiden oben genannten einstimmigen Beschlüsse der Koordinierungsgruppe zu entnehmen, der jeweils als Ausdruck zusammen mit den Anhängen I bis III (in deutscher Übersetzung) diesem Bescheid als **Anlagen 2 und 3** beigefügt ist. Darüber hinaus befinden sich sämtliche Anhänge auf der Web-Seite der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) unter folgendem [Link](http://www.ema.europa.eu) / Pfad: www.ema.europa.eu → <Medicines> → <Human> → <Periodic safety update report single assessments>.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diesen Bescheid des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Klage bei dem Verwaltungsgericht Köln erhoben werden. Die Klage muss den Kläger, den Beklagten und den Streitgegenstand bezeichnen. Sie soll einen bestimmten Antrag enthalten, die zur Begründung dienenden Tatsachen und Beweismittel sollten angegeben werden.

Hinweise:

Es wird darauf hingewiesen, dass diese Entscheidung gemäß § 30 Abs. 3 Satz 4 AMG i.V.m. § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG sofort vollziehbar ist. Das heißt, eine Anfechtungsklage hat keine aufschiebende Wirkung, § 30 Abs. 3 Satz 5 AMG.

Fragen zum Umgang mit im Markt befindlicher Ware nach Einreichung der Variation beziehungsweise Änderungsanzeige sind mit der für die Überwachung zuständigen Landesbehörde abzustimmen.

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass das Nicht-Vermarkten eines Arzneimittels kein Grund dafür ist, entsprechende Änderungen in den Produktinformationen nicht umzusetzen. Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, die Texte eines zugelassenen Arzneimittels immer dem aktuellen Stand anzupassen, unabhängig vom jeweiligen Vermarktungsstand.

Weiteres Vorgehen / weitere Hinweise:

Für sämtliche Arzneimittel mit der **Wirkstoffkombination „Hydrochlorothiazid / Spironolacton“**, die im rein nationalen Verfahren, im dezentralen Verfahren oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassen sind, ist – **sofern nicht bereits eigenverantwortlich eine Anpassung an die beiden o. g. einstimmigen Beschlüsse der Koordinierungsgruppe erfolgt ist – unter Bezugnahme auf diesen Bescheid sowie Angabe des oben genannten Geschäftszeichens und des Stichwortes „Wirkstoffkombination Hydrochlorothiazid / Spironolacton“** eine geeignete Variation (unter vollständiger Berücksichtigung des Hinweises unten) einzureichen.

Eine Variation vom Typ IA_{IN} der Kategorie C.I.3.a zur Anpassung der zugelassenen Produktinformationen an die CMDh-Beschlüsse ist grundsätzlich **nur dann** akzeptabel, wenn tatsächlich alle Bedingungen („Conditions“) der Variation Classification Guideline vollständig erfüllt werden sowie die Übernahme der genehmigten deutschen Übersetzung vollständig und wortwörtlich und ohne weitere Textänderung/en (Ergänzung/en und/oder Streichung/en) erfolgt. Sollten zur Anpassung weitere Ergänzung/en und/oder Streichung/en (zum Beispiel von widersprüchlichen und/oder redundanten Angaben) erforderlich sein, ist eine Variation vom Typ IA_{IN} **nicht** akzeptabel. Siehe hierzu bitte die Veröffentlichung auf der BfArM-Webseite unter diesem [Link](#) (Pfad: www.bfarm.de → <Arzneimittel> → <Periodic Safety Update Reports (PSURs)> (zu finden unterhalb von <Pharmakovigilanz>) → <PSUR Single Assessment (PSUSA)>) sowie die [Questions and Answers](#) Dokumente der CMDh (Pfad: www.hma.eu → <Human Medicines> → <CMDh> → <Questions & Answers>) zu den Themen "Pharmacovigilance Legislation" und "Variations".

Information über die CMDh-Pressemitteilung aus September 2021 (EMA/CMDh/486195/2021 vom 23.09.2021) für pharmazeutische Unternehmer und Parallelimporteure von **Hydrochlorothiazid**-haltigen **Mono**-Arzneimitteln/-Parallelimporten und allen **anderen Hydrochlorothiazid**-haltigen Kombinations-Arzneimitteln/-Parallelimporten **außer** der Kombination „Hydrochlorothiazid / Spironolacton“

Pharmazeutische Unternehmer und Parallelimporteure von **Hydrochlorothiazid**-haltigen **Mono**-Arzneimitteln/-Parallelimporten und allen **anderen Hydrochlorothiazid**-haltigen Kombinations-Arzneimitteln/-Parallelimporten **außer** der Kombination „Hydrochlorothiazid / Spironolacton“ informieren wir an dieser Stelle abschließend und nachrichtlich über die unter <https://www.hma.eu/249.html> veröffentlichte CMDh-Pressemitteilung aus September 2021 (EMA/CMDh/486195/2021 vom 23.09.2021), insbesondere Seite 2 + 3 im „*Report from the CMDh meeting held on 14-16 September 2021*“.

Ein Ausdruck ist diesem Bescheid als **Anlage 4 (mit BfArM-Hinweisen in Deutsch und Englisch, rot und gelb gekennzeichnet)** beigefügt.

Auf Seite 2 + 3 der o.g. CMDh-Pressemitteilung aus September 2021 (EMA/CMDh/486195/2021 vom 23.09.2021) wird zum PSUSA/00001662/202101 (Hydrochlorothiazid / Spironolacton) wortwörtlich folgendes bekannt gegeben:

“Products containing hydrochlorothiazide as mono-component or in fixed dose combinations

In the framework of the PSUSA on hydrochlorothiazide / spironolactone, the PRAC noted that hydrochlorothiazide (HCTZ) is also authorised as a single agent and in other fixed dose combination products. The PRAC considers that the risk of acute respiratory distress syndrome (ARDS) would also be relevant to be included in products containing HCTZ as a single agent or as fixed dose combinations of HCTZ considering the following:

- *ARDS was established in relation to HCTZ and serious cases of ARDS in relation to HCTZ use have been reported, in which HCTZ was unrecognised as cause of ARDS, leading to re-exposure and life-threatening reactions;*
- *Raising awareness of healthcare professionals to recognise HCTZ as a potential cause of acute respiratory toxicity is crucial in preventing re-exposure leading to a recurrence of life-threatening reactions.*

The wording applies to all hydrochlorothiazide containing medicinal products, as causal relationship of this ADR was established in relation to HCTZ use. If there is a reference to respiratory toxicity, pneumonitis, ARDS or pulmonary oedema already included in the SmPC sections 4.4 and 4.8, the proposed recommendations should complement current wording in place and conflicting wording should be removed. The same applies for the package leaflet.

The same timelines for implementation as for the present PSUSA would apply in accordance with the CMDh guidance on implementing variations.”

Aufgrund der oben genannten CMDh-Pressemitteilung bitten wir pharmazeutische Unternehmer von Hydrochlorothiazid-haltigen Mono-Arzneimitteln und allen anderen Hydrochlorothiazid-haltigen Kombinationsarzneimitteln außer der Kombination „Hydrochlorothiazid / Spironolacton“ eigenverantwortlich zu prüfen, ob bzw. welche und wie die zu Arzneimitteln mit der Wirkstoffkombination „Hydrochlorothiazid / Spironolacton“ angeordneten Änderungen der Produktinformationstexte auch für ihre Hydrochlorothiazid-haltigen Arzneimittel (außer der Kombination „Hydrochlorothiazid / Spironolacton“) anwendbar sind und diese ggf. im Rahmen einer/von geeigneten separaten Variation/s entsprechend umzusetzen (sofern erforderlich und nicht bereits erfolgt).

Wir erinnern pharmazeutische Unternehmer von Hydrochlorothiazid-haltigen Mono-Arzneimitteln und allen anderen Hydrochlorothiazid-haltigen Kombinationsarzneimitteln außer der Kombination „Hydrochlorothiazid / Spironolacton“ an die Eigenverantwortung zur Überprüfung der Produktionsinformationstexte, sowie gegebenenfalls um entsprechende Anpassung/en an den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse im Rahmen einer/von geeigneten separaten Variation/s, im vorliegenden Fall bitte (sofern möglich und zutreffend) mit Bezug auf diese Information und Angabe des folgenden Geschäftszeichens:

„71.21 – 6183 – PSUSA/00001662/202101 – CMDh Press Release September 2021 – Hydrochlorothiazid-haltige Arzneimittel außer der Kombination Hydrochlorothiazid / Spironolacton“.

Rein vorsorglich weisen wir darauf hin, dass zur Anpassung (ggf. bzw. sofern erforderlich) an die obige CMDh Presse Release die Einreichung einer **Variation vom Typ IA_{IN} nicht akzeptabel** ist.

Erläuterung, weshalb eine Variation vom Typ IA_{IN} nicht akzeptabel ist:

Zur Klärung/Beantwortung der Fragen, ob bzw. welche und wie die für Arzneimittel mit der Wirkstoffkombination „Hydrochlorothiazid / Spironolacton“ angeordneten Textänderungen auch für Hydrochlorothiazid-haltige Mono-Arzneimittel und alle anderen Hydrochlorothiazid-haltigen Kombinationsarzneimittel außer der Kombination „Hydrochlorothiazid / Spironolacton“ anwendbar sind, ist eine Überprüfung erforderlich. Eine Überprüfung ist im Rahmen einer Variation vom Typ IA_{IN} grundsätzlich nicht möglich.

Ergänzend möchten wir auf die folgende Angabe in der o.g. CMDh-Pressemitteilung aus September 2021 hinweisen:

„.... *If there is a reference to respiratory toxicity, pneumonitis, ARDS or pulmonary oedema already included in the SmPC sections 4.4 and 4.8, the proposed recommendations should complement current wording in place **and conflicting wording should be removed**. The same applies for the package leaflet.*”

Parallelimport-Zulassungen:

Für Parallelimport-Zulassungen, in denen Hydrochlorothiazid alleine oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen enthalten ist, ist zur Anpassung an die jeweilige inländische Bezugszulassung eine nationale Änderungsanzeige gem. § 29 AMG zur Umsetzung der Textänderungen über das PharmNet.Bund-Portal beim BfArM einzureichen.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Verfahrensmanagement Pharmakovigilanz

Dieser Bescheid enthält in Übereinstimmung mit § 37 Absatz 3 Satz 1 Verwaltungsverfahrensgesetz nur eine Namenswiedergabe und keine Unterschrift.

- Anlagen:**
1. Liste der betroffenen Arzneimittel
 2. Ausdruck des einstimmigen Beschlusses der Koordinierungsgruppe EMA/CMDh/499098/2021 vom 16.09.2021 mit den Anhängen I bis III (in deutscher Übersetzung) (betrifft: PSUSA/00001662/202101 zur Wirkstoffkombination „Hydrochlorothiazid / Spironolacton“)
 3. Ausdruck des einstimmigen Beschlusses der Koordinierungsgruppe EMA/CMDh/598368/2015 Corr.1 vom 23.09.2015 mit den Anhängen I bis III (in deutscher Übersetzung) (betrifft: PSUSA/00001662/201501 zur Wirkstoffkombination „Hydrochlorothiazid / Spironolacton“)
 4. Ausdruck von Seite 1 bis 3 der CMDh-Presseveröffentlichung EMA/CMDh/486195/2021 vom 23.09.2021 (**nur nachrichtlich, nur zur Information** für pharmazeutische Unternehmer und Parallelimporteure von **Hydrochlorothiazid**-haltigen **Mono**-Arzneimitteln/-Parallelimporten und allen **anderen** **Hydrochlorothiazid**-haltigen Kombinations-Arzneimitteln/-Parallelimporten **außer** der Kombination „Hydrochlorothiazid / Spironolacton“ (**mit BfArM-Hinweisen in Deutsch und Englisch, rot und gelb** gekennzeichnet)