

Amsterdam, 16 September 2021
EMA/CMDh/499098/2021
Co-ordination group for Human Use
PSUSA/00001662/202101

Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substance(s): hydrochlorothiazide / spironolactone

Nationally authorised Medicinal product(s): See PRAC PSUR assessment report appendix

Basis for position

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holder(s) for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above referred active substance(s).

The evaluation procedure started on 7 May 2021.

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

The recommendation was adopted by the PRAC on 2 September 2021.

Position

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(1) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended, reaches its position by consensus on the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) for the medicinal products containing the above referred active substance(s), concerning the following change(s):

Update of section 4.4 of the SmPC to add warning on acute respiratory toxicity. The Package leaflet is updated accordingly.

Update of section 4.8 of the SmPC to add the adverse reaction *acute respiratory distress syndrome* with frequency very rare. The Package leaflet is updated accordingly.

The Icelandic and the Norwegian CMDh member(s) agree(s) with the above-mentioned position of the CMDh.

2. The scientific conclusions are set out in Annex I.



3. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing the above referred active substance(s) are set out in Annex II.
4. The timetable for the implementation of this CMDh position is set out in Annex III.

To the extent that other medicinal products containing hydrochlorothiazide / spironolactone not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

This position is forwarded to Member States, to Iceland and Norway, to the MAHs together with its annexes and appendix(ces).

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 Hydrochlorothiazid/Spironolacton wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms aus der Literatur, Spontanberichten über einige Fälle mit engem zeitlichem Zusammenhang, einer positiven Re-Challenge und eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid/Spironolacton und akutem Atemnotsyndrom besteht und ein Warnhinweis zur Information von Angehörigen der Heilberufe über akute Atemwegstoxizität erforderlich ist. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Hydrochlorothiazid/Spironolacton enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

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 Hydrochlorothiazid/Spironolacton der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Hydrochlorothiazid/Spironolacton enthält/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 Hydrochlorothiazid/Spironolacton 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 4.4

Hydrochlorothiazid

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte X abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sind unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ mit der Häufigkeit „sehr selten“ hinzuzufügen:

Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)

Packungsbeilage

Abschnitt 2

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt <, > <oder> <Apotheker> <oder dem medizinischen Fachpersonal >, bevor Sie X <einnehmen> <anwenden> ,

.....

wenn bei Ihnen in der Vergangenheit nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid Atem- oder Lungenprobleme (einschließlich Entzündungen oder Flüssigkeitsansammlungen in der Lunge) aufgetreten sind. Falls Sie nach der Einnahme von X schwere Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden entwickeln, suchen Sie sofort einen Arzt auf.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Sehr selten:

Akute Atemnot (Anzeichen sind starke Kurzatmigkeit, Fieber, Schwäche und Verwirrtheit).

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2021
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	01.11.2021
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	30.12.2021