



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 September 2015
EMA/739537/2015
Procedure Management and Committees Support

CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: hydrochlorothiazide, spironolactone

Procedure no.: PSUSA/00001662/201501



Annex I

Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisations

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for hydrochlorothiazide/spironolactone the scientific conclusions are as follows:

Interaction between hydrochlorothiazide/spironolactone and trimethoprim-sulfamethoxazole

During the reporting period, two (2) relevant articles related to the interaction between spironolactone and trimethoprim-sulfamethoxazole were published. This interaction is primarily between spironolactone and trimethoprim (component of trimethoprim-sulfamethoxazole), and both spironolactone and trimethoprim can cause hyperkalaemia. PRAC considered that concomitant use of medicinal products known to cause hyperkalaemia with hydrochlorothiazide/spironolactone may result in severe hyperkalaemia. In addition, it should also be taken into account that this interaction is already listed in some EU labels for products with spironolactone alone.

Bullous pemphigoid

During the reporting period, six (6) relevant articles indicating the possible occurrence of bullous pemphigoid following the administration of either spironolactone or hydrochlorothiazide have been identified during the search of the scientific literature. Additionally, a Eudravigilance cumulative search for spironolactone and the Preferred Term (PT) Pemphigoid revealed 30 cases, of which 9 cases had positive dechallenge.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for hydrochlorothiazide/spironolactone the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) hydrochlorothiazide/spironolactone is favourable subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing hydrochlorothiazide/spironolactone are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)

Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics

Section 4.4 (medicinal products should contain the following minimum information in this section regarding this interaction).

Concomitant use of medicinal products known to cause hyperkalaemia with spironolactone/hydrochlorothiazide may result in severe hyperkalaemia.

Section 4.5 (medicinal products should contain the following minimum information in this section regarding this interaction).

In addition to other medicinal products known to cause hyperkalaemia concomitant use of trimethoprim/sulfamethoxazole (co-trimoxazole) with spironolactone/ hydrochlorothiazide may result in clinically relevant hyperkalaemia.

Section 4.8

Skin and subcutaneous tissue disorders

Frequency unknown: **Pemphigoid**

Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet

Section 2 What you need to know before you take X

Warnings and precautions

Concomitant administration of X with certain medicines, potassium supplements and food rich in potassium may lead to severe hyperkalaemia (increased potassium blood level). The symptoms of severe hyperkalaemia might include muscle cramps, irregular heart rhythm, diarrhoea, nausea, dizziness or headache.

Other medicines and X

- **trimethoprim and trimethoprim-sulfamethoxazole**

Section 4. Possible side effects

Unknown frequency

Pemphigoid (condition presenting with fluid-filled blisters on the skin)

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	September 2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	7 November 2015
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	6 January 2016

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна в условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за хидрохлоротиазид/спиронолактон, научните заключения са, както следва:

Взаимодействие между хидрохлоротиазид/спиронолактон и триметоприм-сулфаметоксазол

През отчетния период са публикувани две (2) статии по въпроса, свързани с взаимодействието между спиронолактон и триметоприм-сулфаметоксазол. Това взаимодействие се осъществява предимно между спиронолактон и триметоприм (съставка на триметоприм-сулфаметоксазол), при което както спиронолактон, така и триметоприм могат да причинят хиперкалиемия. PRAC счита, че съпътстващата употреба на лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват хиперкалиемия, с хидрохлоротиазид/спиронолактон може да доведе до тежка хиперкалиемия. Освен това трябва да се има предвид, че това взаимодействие вече е включено в продуктовата информация на някои продукти, разрешени за употреба в ЕС, съдържащи само спиронолактон.

Булозен пемфигоид

През отчетния период по време на търсенето в научната литература са открити шест (6) статии по въпроса, посочващи възможна поява на булозен пемфигоид след приложение или на спиронолактон, или на хидрохлоротиазид. Кумулативното търсене в Eudravigilance за спиронолактон и предпочитан термин (ПТ) „пемфигоид“ допълнително разкрива 30 случая, от които при 9 случая симптомите претърпяват обратно развитие след прекратяване на прилагането.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за хидрохлоротиазид/спиронолактон CMDh счита, че съотношението полза/риск на лекарствения(те) продукт(и), съдържащ(и) активното(ите) вещество(а) хидрохлоротиазид/спиронолактон, е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи хидрохлоротиазид/спиронолактон, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешени по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта

Точка 4.4 (лекарствените продукти трябва да съдържат минимум следната информация в тази точка относно това взаимодействие).

Съпътстващата употреба на лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват хиперкалиемия, с хидрохлоротиазид/спиронолактон може да доведе до тежка хиперкалиемия.

Точка 4.5 (лекарствените продукти трябва да съдържат минимум следната информация в тази точка относно това взаимодействие).

В допълнение към другите лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват хиперкалиемия, съпътстващата употреба на триметоприм/сулфаметоксазол (ко-тримоксазол) със спиронолактон/хидрохлоротиазид може да доведе до клинично значима хиперкалиемия.

Точка 4.8

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

С неизвестна честота: **Пемфигоид**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката

Точка 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете X

Предупреждения и предпазни мерки

Едновременното приложение на X с определени лекарства, хранителни добавки съдържащи калий, и храни с високо съдържание на калий, може да доведе до тежка хиперкалиемия (повишено ниво на калий в кръвта). Симптомите на тежка хиперкалиемия могат да включват мускулни спазми, неравномерен сърдечен ритъм, диария, гадене, замаяност или главоболие.

Други лекарства и X

- **триметоприм и триметоприм-сулфаметоксазол**

Точка 4. Възможни нежелани реакции

С неизвестна честота

Пемфигоид (заболяване, което се проявява с мехури по кожата, пълни с течност)

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	септември 2015 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	07/11/2015
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	06/01/2016

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) hydrochlorothiazid/spironolakton byly přijaty tyto vědecké závěry:

Interakce mezi hydrochlorothiazidem/spironolaktonem a kotrimoxazolem

Během sledovaného období byly publikovány dva (2) relevantní články týkající se interakce mezi spironolaktonem a kotrimoxazolem. Tato interakce je primárně mezi spironolaktonem a trimethoprimem (součást kotrimoxazolu) a spironolakton i trimethoprim mohou způsobit hyperkalemii. Výbor PRAC uvážil, že současné použití léčivých přípravků způsobujících hyperkalemii s hydrochlorothiazidem/spironolaktonem může vést k závažné hyperkalemii. Dále je nutné také vzít v úvahu, že tato interakce je již uvedena v některých údajích o přípravku pro léčivé přípravky obsahující samotný spironolakton v EU.

Bulózní pemfigoid

Během prohledávání vědecké literatury bylo zjištěno, že ve sledovaném období bylo publikováno šest (6) relevantních článků uvádějících možný výskyt bulózního pemfigoidu po podání spironolaktonu nebo hydrochlorothiazidu. Kromě toho kumulativní vyhledávání v databázi Eudravigilance zjistilo pro spironolakton a „preferovaný výraz“ (PT) pemfigoid u 30 případů, z nichž 9 mělo pozitivní dechallenge.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Na základě vědeckých závěrů pro hydrochlorothiazid/spironolakton zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího léčivé látky hydrochlorothiazid/spironolakton je příznivý pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna registrace přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky s obsahem hydrochlorothiazidu/spironolaktonu nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku

Bod 4.4 (léčivé přípravky mají v této části obsahovat následující minimální informace týkající se této interakce).

Současné použití léčivých přípravků způsobujících hyperkalemii s hydrochlorothiazidem/spironolaktonem může vést k závažné hyperkalemii.

Bod 4.5 (léčivé přípravky mají v této části obsahovat následující minimální informace týkající se této interakce).

Kromě jiných léčivých přípravků, o nichž je známo, že způsobují hyperkalemii, může současné použití trimethoprim/sulfamethoxazolu (kotrimoxazol) a spironolaktonu/hydrochlorothiazidu vést ke klinicky relevantní hyperkalemii.

Bod 4.8

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Frekvence není známo: **Pemfigoid**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace

Bod 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X užívat

Upozornění a opatření

Současné podávání přípravku X s určitými léky, doplňky draslíku a potravinami bohatými na draslík může vést k závažné hyperkalemii (zvýšená hladina draslíku v krvi). Příznaky závažné hyperkalemie mohou zahrnovat svalové křeče, nepravidelný srdeční rytmus, průjem, nevolnost, závratě nebo bolesti hlavy.

Další léčivé přípravky a přípravek X

- **trimethoprim a kotrimoxazol**

Bod 4. Možné nežádoucí účinky

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Pemfigoid (stav projevující se puchýřky na kůži naplněnými tekutinou)

Příloha III

Harmonogram implementace závěrů

Harmonogram implementace závěrů

Schválení závěrů skupiny CMDh:	Na zasedání skupiny CMDh v září 2015
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním autoritám:	7. listopadu 2015
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	6. ledna 2016

BILAG I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af
betingelserne for markedsføringstilladelse**

Videnskabelige konklusioner

På baggrund af PRAC's (Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering) vurderingsrapport om de periodiske opdaterede sikkerhedsrapporter (PSUR'erne) vedrørende hydrochlorothiazid/spironolacton har man draget følgende videnskabelige konklusioner:

Interaktion mellem hydrochlorothiazid/spironolacton og trimethoprim-sulfamthoxazol

I løbet indberetningsperioden blev der offentliggjort to (2) relevante artikler vedrørende interaktionen mellem spironolacton og trimethoprim-sulfamthoxazol. Denne interaktion er primært mellem spironolacton og trimethoprim (en komponent af trimethoprim-sulfamthoxazol), og både spironolacton og trimethoprim kan forårsage hyperkaliæmi. PRAC vurderede, at samtidig brug af lægemidler, som man ved forårsager hyperkaliæmi med hydrochlorothiazid/spironolacton, kan medføre svær hyperkaliæmi. Derudover bør der også tages hensyn til, at denne interaktion allerede er opført på nogle EU-mærker til produkter, der alene indeholder spironolacton.

Bulløs pemfigoid

I løbet af indberetningsperioden blev der offentliggjort seks (6) relevante artikler, der indikerer, at den mulige forekomst af bulløs pemfigoid efter administration af enten spironolacton eller spironolacton er påpeget under søgningen efter videnskabelige litteratur. Eudravigilances samlede søgning efter spironolacton og den anbefalede term (PT) pemfigoid afslørede 30 tilfælde, hvoraf 9 tilfælde udviste positive indstillinger af behandlinger.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser, der anbefaler ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen(-erne)

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for hydrochlorothiazid/spironolacton finder CMDh, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet(-ler), der indeholder det/de aktive stof(fer) hydrochlorothiazid/spironolacton, er positivt under forudsætning af de foreslåede ændringer til produktinformationen.

CMDh antager den holdning, at markedsføringstilladelsen(-erne) for produkter, der er omfattet af denne enkelte PSUR-vurdering, bør ændres. I det omfang andre lægemidler, der indeholder hydrochlorothiazid/spironolacton, på nuværende tidspunkt er tilladt i EU eller er genstand for fremtidige godkendelsesprocedurer i EU, anbefaler CMDh, at sådanne markedsføringstilladelser ændres i henhold hertil.

BILAG II

**Ændringer til produktinformationen for nationalt godkendt(e) lægemiddel(-
ler)**

Ændringer, der skal medtages i de relevante afsnit i produktresuméet

Afsnit 4.4 (lægemider bør som minimum indeholde følgende oplysninger i dette afsnit om interaktion).

Samtidig brug af lægemidler, som man ved forårsager hyperkaliæmi med spironolacton/hydrochlorothiazid, kan medføre svær hyperkaliæmi.

Afsnit 4.5 (lægemider bør som minimum indeholde følgende oplysninger i dette afsnit om interaktion).

Ud over andre lægemidler, som man ved forårsager hyperkaliæmi med spironolacton/hydrochlorothiazid, kan samtidig brug af trimethoprim/sulfamthoxazol (cotrimoxazol) med spironolacton/hydrochlorothiazid medføre klinisk relevant hyperkaliæmi.

Afsnit 4.8

Hud og subkutant væv

Hyppighed ukendt: **Psemfigoid**

Ændringer, der skal medtages i de relevante afsnit i indlægssedlen

Afsnit 2. Det skal du vide, før du begynder at tage X

Advarsler og forsigtighedsregler

Samtidig administration af X med visse lægemidler, kaliumtilskud eller fødevarer med et højt kaliumindhold kan medføre svær hyperkaliæmi (forhøjet kaliumniveau i blodet). Symptomerne på svær hyperkaliæmi kan omfatte muskelkramper, uregelmæssig hjertefrekvens, diarré, kvalme, svimmelhed eller hovedpine.

Brug af anden medicin sammen med X

- **trimethoprim og trimethoprim-sulfamthoxazol**

Afsnit 4. Bivirkninger

Ukendt hyppighed

Pemfigoid (lidelse med væskefyldte blærer på huden)

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne ændring

Tidsplan for implementering af aftalen

Vedtagelse af CMDh-aftalen:	CMDh's møde i september 2015
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de kompetente nationale myndigheder:	7. november 2015
Gennemførelse af aftalen i medlemsstaterne (ændringen indsendes af indehaveren af markedsføringstilladelsen):	6. januar 2016

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen zur Marktzulassung

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Hydrochlorothiazid/Spironolacton wurden die folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Wechselwirkung zwischen Hydrochlorothiazid/Spironolacton und Trimethoprim-Sulfamethoxazol

Im Laufe des Berichtszeitraums wurden zwei (2) relevante Artikel über die Wechselwirkung zwischen Spironolacton und Trimethoprim-Sulfamethoxazol veröffentlicht. Diese Wechselwirkung tritt überwiegend zwischen Spironolacton und Trimethoprim (Bestandteil von Trimethoprim-Sulfamethoxazol) auf und sowohl Spironolacton als auch Trimethoprim kann eine Hyperkaliämie hervorrufen. Der PRAC ist daher der Auffassung, dass die Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie hervorrufen können, in Verbindung mit Hydrochlorothiazid/Spironolacton zu einer schwerwiegenden Hyperkaliämie führen kann. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass diese Wechselwirkung bereits in einigen EU-Kennzeichnungen für Produkte aufgeführt wird, die lediglich Spironolacton enthalten.

Bullöses Pemphigoid

Im Berichtszeitraum wurden bei der wissenschaftlichen Literaturrecherche sechs (6) relevante Artikel über das mögliche Auftreten eines bullösen Pemphigoids nach der Verabreichung von Spironolacton oder Hydrochlorothiazid ermittelt. Daneben erbrachte eine kumulative Suche in der EudraVigilance-Datenbank nach Spironolacton und der bevorzugten Bezeichnung (Preferred Term; PT) Pemphigoid 30 Fälle, von denen 9 Fälle eine positive Absetzreaktion aufwiesen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe, die für eine Änderung der Bedingungen zur Marktzulassung sprechen

Aufgrund der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen in Bezug auf Hydrochlorothiazid/Spironolacton ist die CMDh der Meinung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln mit dem/den Wirkstoff(en) Hydrochlorothiazid/Spironolacton vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen in der Produktinformation als günstig zu bewerten ist.

Die CMDh kommt zu dem Schluss, dass die Marktzulassung(en) der von dieser PSUR-Beurteilung betroffenen Arzneimittel geändert werden sollte(n). Sollten derzeit in der EU weitere Arzneimittel mit Hydrochlorothiazid/Spironolacton zugelassen werden oder zukünftigen Zulassungsverfahren unterliegen, empfiehlt die CMDh die entsprechende Änderung dieser Marktzulassungen.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmende Änderungen

Abschnitt 4.4 (folgende Informationen zu dieser Wechselwirkung sollten in diesem Abschnitt mindestens enthalten sein).

Die Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie hervorrufen können, kann in Verbindung mit Hydrochlorothiazid/Spironolacton zu einer schwerwiegenden Hyperkaliämie führen.

Abschnitt 4.5 (folgende Informationen zu dieser Wechselwirkung sollten in diesem Abschnitt mindestens enthalten sein).

Neben anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Hyperkaliämie hervorrufen können, kann Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol) bei gleichzeitiger Anwendung mit Hydrochlorothiazid/Spironolacton zu einer klinisch relevanten Hyperkaliämie führen.

Abschnitt 4.8

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufigkeit „nicht bekannt“: **Pemphigoid**

In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von X beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Die gleichzeitige Anwendung von X mit bestimmten Arzneimitteln, Kaliumpräparaten oder Nahrungsmitteln mit hohem Kaliumgehalt kann zu einer schwerwiegenden Hyperkaliämie (erhöhter Kaliumspiegel im Blut) führen. Symptome einer schwerwiegenden Hyperkaliämie sind u. a. Muskelkrämpfe, Herzrhythmusstörungen, Durchfall, Übelkeit, Schwindel oder Kopfschmerzen.

Einnahme von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

- **Trimethoprim und Trimethoprim-Sulfamethoxazol**

Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit „Nicht bekannt“

Pemphigoid (Erkrankung mit flüssigkeitsgefüllten Blasen auf der Haut)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der CMDh-Vereinbarung:	Sitzung der CMDh im September 2015
Übermittlung der übersetzten Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	7. November 2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedsstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Zulassung):	6. Januar 2016

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των
αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την υδροχλωροθειαζιδη/σπειρονολακτόνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Αλληλεπίδραση μεταξύ υδροχλωροθειαζιδης/σπειρονολακτόνης και τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης

Κατά την περίοδο αναφοράς, δημοσιεύτηκαν δύο (2) σχετικά άρθρα που αφορούσαν την αλληλεπίδραση μεταξύ σπειρονολακτόνης και τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης. Η αλληλεπίδραση αυτή σημειώνεται κυρίως μεταξύ της σπειρονολακτόνης και της τριμεθοπρίμης (συστατικό της τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης), και τόσο η σπειρονολακτόνη όσο και η τριμεθοπρίμη μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαμία. Η PRAC θεώρησε ότι η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν υπερκαλιαμία, σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζιδη/σπειρονολακτόνη, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπερκαλιαμία. Επιπλέον, πρέπει να λαμβάνεται επίσης υπόψη ότι αυτή η αλληλεπίδραση αναγράφεται ήδη σε ορισμένες ετικέτες στην ΕΕ για προϊόντα που περιέχουν μόνο σπειρονολακτόνη.

Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές

Κατά την περίοδο αναφοράς, στο πλαίσιο αναζήτησης επιστημονικής βιβλιογραφίας, βρέθηκε ότι έχουν δημοσιευτεί έξι (6) σχετικά άρθρα που αναφέρονται στην πιθανή εμφάνιση πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς μετά από χορήγηση είτε σπειρονολακτόνης είτε υδροχλωροθειαζιδης. Επιπλέον, μια συγκεντρωτική αναζήτηση στη βάση δεδομένων Eudravigilance για τη σπειρονολακτόνη και τον προτιμώμενο όρο "πεμφιγοειδές", απεκάλυψε 30 περιστατικά, εκ των οποίων τα 9 παρουσίασαν θετική υποχώρηση της πρόκλησης.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για τους οποίους συνιστάται η τροποποίηση των όρων άδειας (αδειών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την υδροχλωροθειαζιδη/σπειρονολακτόνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (ών) προϊόντος (ων) που περιέχει (ουν) την (τις) δραστική (ές) ουσία (ες) υδροχλωροθειαζιδη/σπειρονολακτόνη είναι θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, θα πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν υδροχλωροθειαζιδη/σπειρονολακτόνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο φαρμακευτικών προϊόντων

Τροποποιήσεις που θα συμπεριληφθούν στις σχετικές παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

Παράγραφος 4.4 (σε αυτήν την παράγραφο, τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να περιέχουν τις παρακάτω ελάχιστες πληροφορίες σχετικά με την εν λόγω αλληλεπίδραση).

Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων, τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν υπερκαλιαιμία, σε συνδυασμό με σπειρονολακτόνη/υδροχλωροθειαζίδη, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπερκαλιαιμία.

Παράγραφος 4.5 (σε αυτήν την παράγραφο, τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να περιέχουν τις παρακάτω ελάχιστες πληροφορίες σχετικά με την εν λόγω αλληλεπίδραση).

Εκτός από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν υπερκαλιαιμία, η ταυτόχρονη χρήση τριμεθοπρίμης/σουλφαμεθοξαζόλης (κο-τριμοξαζόλη) με σπειρονολακτόνη/υδροχλωροθειαζίδη μπορεί να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική υπερκαλιαιμία.

Παράγραφος 4.8

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Άγνωστης συχνότητας: **Πεμφιγοειδές**

Τροποποιήσεις προς συμπερίληψη στις σχετικές παραγράφους του Φύλλου οδηγιών χρήσης

Παράγραφος 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το X

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Η συγχορήγηση του X με ορισμένα φάρμακα, συμπληρώματα καλίου και τροφές πλούσιες σε κάλιο μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπερκαλιαιμία (αυξημένα επίπεδα καλίου στο αίμα). Τα συμπτώματα της σοβαρής υπερκαλιαιμίας μπορεί να περιλαμβάνουν μυϊκές κράμπες, ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό, διάρροια, ναυτία, ζάλη ή πονοκέφαλο.

Άλλα φάρμακα και X

- **τριμεθοπρίμη και τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη**

Παράγραφος 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Άγνωστης συχνότητας

Πεμφιγοειδές (πάθηση που προκαλεί φουσκάλες γεμάτες υγρό στο δέρμα)

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή αυτής της θέσης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Υιοθέτηση της συμφωνίας της CMDh:	Συνάντηση της CMDh, Σεπτέμβριος 2015
Αποστολή των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις εθνικές αρμόδιες αρχές:	7 Νοεμβρίου 2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας):	6 Ιανουαρίου 2016

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre informes periódicos de seguridad (IPS) para hidroclorotiazida/espironolactona, las conclusiones científicas son las siguientes:

Interacción entre hidroclorotiazida/espironolactona y trimetoprim-sulfametoxazol

Durante el periodo de búsqueda, se publicaron dos artículos relevantes relacionados con la interacción entre espironolactona y trimetoprim-sulfametoxazol. Esta interacción se produce principalmente entre espironolactona y trimetoprim (componente de trimetoprim-sulfametoxazol), y tanto espironolactona como trimetoprim pueden causar hiperpotasemia. El PRAC consideró que el uso concomitante de medicamentos que causen hiperpotasemia con hidroclorotiazida/espironolactona puede provocar hiperpotasemia grave. Además, también se debe tener en cuenta que esta interacción ya se indica en algunas informaciones de la UE para medicamentos que contienen solo espironolactona.

Penfigoide ampoloso

Durante el periodo de búsqueda, se han identificado seis artículos relevantes que indican la posible aparición del penfigoide ampoloso tras la administración de espironolactona o hidroclorotiazida durante la búsqueda de documentación científica. Además, una búsqueda acumulada de espironolactona en Eudravigilance y el término preferente (PT) penfigoide bulloso reveló 30 casos, de los cuales 9 presentaron una retirada positiva.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de las Autorizaciones de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para hidroclorotiazida/espironolactona, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen los principios activos hidroclorotiazida/espironolactona es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se deben modificar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen hidroclorotiazida/espironolactona y que estén actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

Modificaciones de la información del producto para los medicamentos autorizados por procedimiento nacional

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Sección 4.4 (los medicamentos deben contener la siguiente información mínima en esta sección con respecto a esta interacción).

El uso concomitante de medicamentos que causen hiperpotasemia con espironolactona/hidroclorotiazida puede provocar hiperpotasemia grave.

Sección 4.5 (los medicamentos deben contener la siguiente información mínima en esta sección con respecto a esta interacción).

Además de otros medicamentos que causen hiperpotasemia, el uso concomitante de trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) con espironolactona/hidroclorotiazida puede provocar hiperpotasemia clínicamente relevante.

Sección 4.8

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: **Penfigoide bulloso**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto

Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar X

Advertencias y precauciones

La administración concomitante de X con determinados medicamentos, aportes complementarios de potasio y alimentos ricos en potasio puede provocar hiperpotasemia grave (nivel aumentado de potasio en sangre). Entre los síntomas de hiperpotasemia grave se pueden incluir: calambres musculares, ritmo cardíaco irregular, diarrea, náuseas, mareos o cefalea.

Toma de X con otros medicamentos

- **trimetoprim y trimetoprim-sulfametoxazol**

Sección 4. Posibles efectos adversos

Frecuencia no conocida

Penfigoide ampolloso (enfermedad que consiste en la aparición de ampollas llenas de líquido en la piel)

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh de septiembre de 2015
Envío a las autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	7 de noviembre de 2015
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la modificación por parte del titular de la autorización de comercialización):	6 de enero de 2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamiskomitee hindamisaruannet hüdroklorotiasiidi/spironolaktooni perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Hüdroklorotiasiidi/spironolaktooni ja trimetoprim-sulfametoksasooli koostoime

Käesoleva ohutusaruande perioodil avaldati kaks (2) asjakohast artiklit spironolaktooni ja trimetoprim-sulfametoksasooli koostoime kohta. Koos toimivad peamiselt spironolaktoon ja trimetoprim (trimetoprimi/sulfametoksasooli koostisaine) ning nii spironolaktoon kui ka trimetoprim võivad põhjustada hüperkaleemiat. Ravimiohutuse riskihindamiskomitee leidis, et teadaolevalt hüperkaleemiat põhjustavate ravimite samaaegsel kasutamisel hüdroklorotiasiidi/spironolaktooniga võib tekkida raske hüperkaleemia. Peale selle tuleb arvesse võtta asjaolu, et teatavate toimeainena ainult spironolaktooni sisaldavate ELis turustatavate ravimite ravimiteabes on kõnealusene koostoime juba nimetatud.

Villiline pemfigoid

Käesoleva ohutusaruande perioodil tehti teaduskirjanduse läbivaatamise tulemusena kindlaks kuus (6) asjakohast artiklit, milles osutatakse spironolaktooni või hüdroklorotiasiidi manustamisega seostatavale villilise pemfigoidi tekke riskile. Peale selle andis märksõnaga „spironolaktoon” ja eelisterminiga „pemfigoid” tehtud kumulatiivne otsing andmebaasis EudraVigilance tulemuseks 30 juhtu, mille seas üheksal (9) juhul nähud pärast toimeaine võtmise lõpetamist taandusid.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Hüdroklorotiasiidi/spironolaktooni kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et hüdroklorotiasiidi/spironolaktooni sisaldava(te) ravimi(te) kasu/riski suhe on soodne juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealusel perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele hüdroklorotiasiidi/spironolaktooni sisaldavatele ravimitele, soovib Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse

Lõik 4.4 (see ravimi omaduste kokkuvõtte lõik peab kõnealuse koostoime kohta sisaldama vähemalt järgmist teavet).

Teadaolevalt hüperkaleemiat põhjustavate ravimite samaaegsel kasutamisel spironolaktooni/hüdroklorotiasiidiga võib tekkida raske hüperkaleemia.

Lõik 4.5 (see ravimi omaduste kokkuvõtte lõik peab kõnealuse koostoime kohta sisaldama vähemalt järgmist teavet).

Peale muude teadaolevalt hüperkaleemiat põhjustavate ravimite võib trimetoprimi/sulfametoksasooli (kotrimoksasooli) samaaegsel kasutamisel spironolaktooni/hüdroklorotiasiidiga tekkida kliiniliselt oluline hüperkaleemia.

Lõik 4.8

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Esinemissagedus teadmata: **pemfigoid**

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse

Lõik 2. Mida on vaja teada enne X-i võtmist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Ravimi X samaaegne manustamine teatavate ravimite, kaaliumi sisaldavate toidulisandite ning kaaliumirikaste toiduainetega võib põhjustada rasket hüperkaleemiat (vere kaaliumisisalduse suurenemist). Raske hüperkaleemia sümptomid võivad olla lihaskrambid, ebaregulaarne südamerütm, kõhulahtisus, iiveldus, pearinglus või peavalu.

Muud ravimid ja X

- **trimetoprim ja trimetoprim-sulfametoksasool**

Lõik 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Esinemissagedus teadmata

Pemfigoid (haigusseisund, mis põhjustab nahal vedelikuga täidetud ville)

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa raviametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa raviametite koordineerimisgrupi 2015. aasta septembri koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	07/11/2015
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	06/01/2016

Liite I

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean arviointiraportin hydroklooritiatsidin/spironolaktonin turvallisuuskatsauksista tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Yhteisvaikutukset hydroklooritiatsidin/spironolaktonin ja trimetopriimi-sulfametoksatsolin välillä

Raportointijakson aikana julkaistiin (2) hydroklooritiatsidin/spironolaktonin ja trimetopriimi-sulfametoksatsolin välisiin yhteisvaikutuksiin liittyvää asiaankuuluvaa artikkelia. Nämä yhteisvaikutukset ovat ensisijaisesti spironolaktonin ja trimetopriimin (trimetopriimi-sulfametoksatsolin aineosan) välisiä, ja sekä spironolaktoni että trimetopriimi voivat aiheuttaa hyperkalemiaa. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että hyperkalemiaa aiheuttavaksi tiedettyjen lääkkeiden samanaikainen käyttö hydroklooritiatsidin/spironolaktonin kanssa voi johtaa vakavaan hyperkalemiaan. Lisäksi pitää ottaa huomioon, että nämä yhteisvaikutukset on jo mainittu joissakin EU:n lainsäädännön mukaisissa myyntipäällysmarkkinöissa vain spironolaktonia sisältäville valmisteille.

Bulloosi pemfigoidi

Raportointijakson aikana löydettiin tieteellisestä kirjallisuudesta kuusi (6) asiaankuuluvaa artikkelia, jotka viittasivat bulloosin pemfigoidin mahdolliseen esiintymiseen joko spironolaktonin tai hydroklooritiatsidin antamisen jälkeen. Lisäksi kumulatiivinen Eudravigilance-tietokannan haku spironolaktonille ja ensisijaiselle termille "pemfigoidi" paljasti 30 tapausta, joista 9 tapauksessa lääkityksen lopettamisella oli positiivinen vaikutus.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä on yhtä mieltä lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean tieteellisten johtopäätösten kanssa.

Perusteet suositukselle myyntilupien ehtojen muuttamisesta

Hydroklooritiatsidia/spironolaktonia koskevien tieteellisten johtopäätösten perusteella tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä katsoo, että hydroklooritiatsidia/spironolaktonia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on sellainen, että ehdotetut muutokset tuotetietoihin ovat perusteltuja.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän johtopäätös on, että tämän yksittäisen turvallisuuskatsauksen alaan kuuluvien valmisteiden myyntiluvan ehtoja pitää muuttaa. Siinä määrin kuin muilla hydroklooritiatsidia/spironolaktonia sisältävillä lääkevalmisteilla on tällä hetkellä myyntilupa EU:n alueella tai ne ovat tulevaisuudessa luvanmyöntämismenettelyn kohteena EU:ssa, tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä suosittelee, että sellaisia myyntilupia muutetaan vastaavasti.

Liite II

Muutokset kansallisen myyntiluvan alaisten lääkevalmisteiden tuotetietoihin

Muutokset valmisteyhteenvedon asianmukaisiin kohtiin

Kohta 4.4 (tässä kohdassa pitää olla seuraavat vähimmäistiedot näistä yhteisvaikutuksista).

Hyperkalemiaa aiheuttavaksi tiedettyjen lääkkeiden samanaikainen käyttö spironolaktonin/hydroklooritiatsidin kanssa voi johtaa vakavaan hyperkalemiaan.

Kohta 4.5 (tässä kohdassa pitää olla seuraavat vähimmäistiedot näistä yhteisvaikutuksista).

Hyperkalemiaa aiheuttavaksi tiedettyjen muiden lääkkeiden lisäksi trimetopriimin/sulfametoksatsolin (kotrimoksatsolin) samanaikainen käyttö spironolaktonin/hydroklooritiatsidin kanssa voi johtaa kliinisesti merkittävään hyperkalemiaan.

Kohta 4.8

Iho ja ihonalainen kudos

Ilmaantuvuus tuntematon: Pemfigoidi

Muutokset pakkausselosteen asianmukaisiin kohtiin

Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat X:ää

Varoitukset ja varotoimet

X:n samanaikainen antaminen tiettyjen lääkkeiden, kaliumlisäaineiden ja paljon kaliumia sisältävien ruokien kanssa voi johtaa vakavaan hyperkalemiaan (veren lisääntyneeseen kaliumtasoon). Vakavan hyperkalemian oireita voivat olla lihaskouristukset, sydämen epäsäännöllinen rytmi, ripuli, pahoinvointi, huimaus ja päänsärky.

Muut lääkevalmisteet ja X

- **trimetopriimi ja trimetopriimi-sulfametoksatsoli**

Kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Ilmaantuvuus tuntematon

Pemfigoidi (tila, jossa iholla on nesterakkuloita)

Liite III

Aikataulu tämän päätöksen toteuttamiselle

Aikataulu päätöksen toteuttamiselle

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän päätös:	Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmän syyskuun 2015 kokous
Päätöksen liitteiden käännösten lähettäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	07.11.15
Jäsenvaltiot toteuttavat päätöksen (myyntiluvan haltija toimittaa muutoksen):	06.01.16

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'hydrochlorothiazide/la spironolactone, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Interaction entre hydrochlorothiazide/spironolactone et triméthoprim-sulfaméthoxazole

Au cours de la période considérée, deux (2) articles pertinents relatifs à l'interaction entre la spironolactone et le triméthoprim-sulfaméthoxazole ont été publiés. Cette interaction existe principalement entre la spironolactone et le triméthoprim (composante du triméthoprim-sulfaméthoxazole). La spironolactone et le triméthoprim peuvent tous deux entraîner une hyperkaliémie. Le PRAC a estimé que l'utilisation concomitante de médicaments connus pour provoquer une hyperkaliémie avec de l'hydrochlorothiazide/spironolactone peut entraîner une hyperkaliémie sévère. En outre, il doit également être pris en compte que cette interaction est déjà répertoriée dans certaines informations produit dans l'UE pour des produits contenant uniquement de la spironolactone.

Pemphigoïde bulleuse

Au cours de la période considérée, six (6) articles pertinents indiquant la possible apparition de pemphigoïde bulleuse après l'administration de spironolactone ou d'hydrochlorothiazide ont été identifiés dans la littérature scientifique. De plus, une recherche cumulative dans la base Eudragilance concernant la spironolactone et le terme privilégié (PT) pemphigoïde a révélé 30 cas, dont 9 ont présenté une évolution favorable après l'arrêt du médicament.

Le CMDh est d'accord avec les conclusions scientifiques du PRAC.

Motifs recommandant la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'hydrochlorothiazide/spironolactone, le CMDh est d'avis que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la/les substance(s) active(s) hydrochlorothiazide/spironolactone est favorable sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh estime que la/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'hydrochlorothiazide/spironolactone sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de procédures de mise sur le marché dans l'UE dans l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de telles autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

**Amendements des informations sur le produit du/des médicament(s) autorisé(s) en
procédure nationale**

Amendements à inclure dans les sections pertinentes du résumé des caractéristiques du produit

Section 4.4 (les médicaments doivent contenir dans cette section les informations minimales suivantes concernant cette interaction).

L'utilisation concomitante de médicaments connus pour provoquer une hyperkaliémie avec de la spironolactone/hydrochlorothiazide peut entraîner une hyperkaliémie sévère.

Section 4.5 (les médicaments doivent contenir dans cette section les informations minimales suivantes concernant cette interaction).

En plus d'autres médicaments connus pour provoquer une hyperkaliémie, l'utilisation concomitante de triméthoprime/sulfaméthoxazole (co-trimoxazole) avec la spironolactone/hydrochlorothiazide peut entraîner une hyperkaliémie cliniquement significative.

Section 4.8

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence inconnue : **Pemphigoïde**

Modifications à inclure dans les sections pertinentes de la notice

Section 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X ?

Avertissements et précautions

L'administration concomitante de X avec certains médicaments, des suppléments potassiques et des aliments riches en potassium peut conduire à une hyperkaliémie sévère (augmentation du taux de potassium dans le sang). Les symptômes de l'hyperkaliémie sévère peuvent inclure des crampes musculaires, un rythme cardiaque irrégulier, de la diarrhée, des nausées, des sensations vertigineuses ou des céphalées.

Autres médicaments et X

- **triméthoprime et triméthoprime-sulfaméthoxazole**

Section 4. Effets indésirables éventuels

Fréquence inconnue

Pemphigoïde (affection se manifestant par la présence de cloques remplies de liquide sur la peau)

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh :	Réunion du CMDh en septembre 2015
Transmission aux autorités nationales compétentes des traductions des annexes à l'accord :	7 novembre 2015
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	6 janvier 2016

Dodatak I

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) za hidroklorotiazid/spironolakton, znanstveni zaključci su sljedeći:

Interakcija između hidroklorotiazida/spironolaktona i trimetoprim-sulfametoksazola

Tijekom izvještajnog razdoblja objavljena su dva (2) relevantna članka koji se odnose na interakciju između spironolaktona i trimetoprim-sulfametoksazola. Interakcija postoji prvenstveno između spironolaktona i trimetoprima (sastojak trimetoprim-sulfametoksazola), a spironolakton, kao i trimetoprim mogu izazvati hiperkalemiju. PRAC smatra da istodobna primjena lijekova za koje je poznato da uzrokuju hiperkalemiju s hidroklorotiazidom/spironolaktonom može rezultirati teškom hiperkalemijom. Osim toga, treba uzeti u obzir da je ta interakcija već navedena u nekim informacijama o lijeku u EU za lijekove koji sadrže samo spironolakton.

Bulozni pemfigoid

Tijekom izvještajnog razdoblja pri pretraživanju znanstvene literature pronađeno je šest (6) relevantnih članaka koji ukazuju na moguću pojavu buloznog pemfigoida nakon primjene spironolaktona ili hidroklorotiazida. Osim toga, kumulativno pretraživanje baze Eudragilance za spironolakton i PT (engl. *Preferred Term*) pemfigoid dalo je 30 slučajeva, od čega je 9 slučajeva imalo pozitivan *dechallenge* (povlačenje nuspojave nakon prekida primjene lijeka).

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za hidroklorotiazid/spironolakton CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) djelatnu(e) tvar(i) hidroklorotiazid/spironolakton povoljan, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže hidroklorotiazid/spironolakton.

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenih lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka

Dio 4.4 (lijekovi trebaju sadržavati najmanje sljedeće informacije u dijelu koji se odnosi na ovu interakciju).

Istodobna primjena lijekova za koje je poznato da uzrokuju hiperkalemiju sa spironolaktonom/hidroklorotiazidom može rezultirati teškom hiperkalemijom.

Dio 4.5 (lijekovi trebaju sadržavati najmanje sljedeće informacije u dijelu koji se odnosi na ovu interakciju).

Pored drugih lijekova za koje je poznato da uzrokuju hiperkalemiju, istodobna primjena trimetoprima/sulfametoksazola (kotrimoksazol) sa spironolaktonom/hidroklorotiazidom može rezultirati klinički značajnom hiperkalemijom.

Dio 4.8

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Učestalost nepoznata: **pemfigoid**

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku

2 dio. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek X

Upozorenja i mjere opreza

Istodobna primjena lijeka X s određenim lijekovima, dodacima kalija i hranom bogatom kalijem može dovesti do teške hiperkalemije (povišena razina kalija u krvi). Simptomi teške hiperkalemije mogu uključivati grčeve u mišićima, nepravilan srčani ritam, proljev, mučninu, omaglicu ili glavobolju.

Drugi lijekovi i X

- **trimetoprim i trimetoprim-sulfametoksazol**

Dio 4. Moguće nuspojave

Učestalost nepoznata

Pemfigoid (pojava mjehura na koži ispunjenih tekućinom)

Dodatak III

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u rujnu 2015.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	7. studenoga 2015.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	6. siječnja 2016.

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a PRAC-nak a hidroklorotiazidra/spironolaktonra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Kölcsönhatás a hidroklorotiazid/spironolakton és a trimetoprim-szulfametoxazol között

A jelentési időszakban két (2) olyan cikket publikáltak, amely a spironolakton és a trimetoprim-szulfametoxazol közötti kölcsönhatást tárgyalja. Az említett kölcsönhatás főként a spironolakton és a trimetoprim (a trimetoprim-szulfametoxazol egyik összetevője) között lép fel, és mind a spironolakton, mind a trimetoprim okozhat hyperkalaemiát. A jelentés elkészítésekor a PRAC figyelembe vette azt, hogy az ismert hyperkalaemiát okozó gyógyszerek hidroklorotiaziddal/spironolaktonnal való egyidejű használata súlyos hyperkalaemiát okozhat. Emellett azt is figyelembe kell venni, hogy ez a kölcsönhatás már fel van tüntetve a csak spironolaktont tartalmazó termékeken használt EU-címkék némelyikén.

Bullosus pemphigoid

A jelentési időszakban, a tudományos irodalomban végzett keresés során hat (6) olyan cikket azonosítottak, amely említi a bullosus pemphigoid spironolakton vagy hidroklorotiazid alkalmazását követő lehetséges előfordulását. Ezenkívül a Eudravigilance rendszerben a spironolaktonra és a „pemphigoid” preferált kifejezésre (Preferred Term, PT) végrehajtott kumulatív keresés 30 esetet adott találatként, melyek közül 9 esetről pozitív dechallenge-ről számoltak be.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosításokat javasló indoklás

A hidroklorotiazidra/spironolaktonra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh arra a véleményre jutott, hogy a hidroklorotiazidot/spironolaktont hatóanyagként tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező a kísérőiratok javasolt módosításai mellett.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR értékelés tárgykörébe tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét módosítani kell. Amennyiben további, hidroklorotiazidot/spironolaktont tartalmazó gyógyszerek jelenleg engedélyezettek vagy a jövőben kerülnek engedélyezésre az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az ezekre vonatkozó forgalomba hozatali engedély is ennek megfelelően kerüljön módosításra.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszerek kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiban végrehajtandó módosítások

4.4-es pont (a tárgyalt kölcsönhatásra vonatkozóan a gyógyszerek alkalmazási előírásának legalább az alábbi információt tartalmaznia kell).

Az ismert hyperkalaemiát okozó gyógyszerek spironolaktonnal/hidroklorotiaziddal való egyidejű használata súlyos hyperkalaemiát okozhat.

4.5-ös pont (a tárgyalt kölcsönhatásra vonatkozóan a gyógyszerek alkalmazási előírásának legalább az alábbi információt tartalmaznia kell).

Egyéb, ismert hyperkalaemiát okozó gyógyszereken kívül a trimetoprim/szulfametoxazol (ko-trimoxazol) spironolaktonnal/hidroklorotiaziddal való egyidejű használata is klinikailag releváns hyperkalaemiát okozhat.

4.8-as pont

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem ismert gyakoriság: **pemphigoid**

A betegtájékoztató vonatkozó pontjaiban végrehajtandó módosítások

2. pont. Tudnivalók az X szedése/alkalmazása előtt

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az X bizonyos gyógyszerek vagy káliumpótló készítmények szedésével, illetve káliumban gazdag ételek fogyasztásával egyidejű alkalmazása súlyos hyperkalaemiát (a vér káliumszintjének emelkedését) okozhat. A súlyos hyperkalaemia tünetei között előfordulhat izomgörcs, szívritmuszavar, hasmenés, émelygés, szédülés vagy fejfájás.

Egyéb gyógyszerek és a(z) X

- **trimetoprim és trimetoprim-szulfametoxazol**

4. pont. Lehetséges mellékhatások

Nem ismert gyakoriság

Pemphigoid (folyadékkal teli hólyagok bőrön való képződésével járó betegség)

III. melléklet

Ütemterv az álláspont szerinti módosítások végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh-megállapodás elfogadása:	A CMDh 2015. szeptemberi ülése
A megállapodáshoz tartozó mellékletek fordításának továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2015. november 7.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. január 6.

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingum á skilmálum
markaðsleyfisins**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir hýdróklórtíazíð/spírónólaktón eru vísindalegar niðurstöður svohljóðandi:

Milliverkun milli hýdróklórtíazíðs/spírónólaktóns og trímétóprím-súlfametoxazóls

Á tilkynningartímabilinu birtust tvær (2) greinar sem málið varða sem tengjast milliverkun milli spírónólaktóns og trímétóprím-súlfametoxazóls. Þessi milliverkun er aðallega milli spírónólaktóns og trímétópríms (þáttur í trímétóprím-súlfametoxazóli), og bæði spírónólaktón og trímétóprím geta valdið blóðkalínhækkun. PRAC ályktaði að samhliða notkun lyfja sem vitað er að valda blóðkalínhækkun með hýdróklórtíazíði/spírónólaktóni geti leitt til alvarlegrar blóðkalínhækkunar. Að auki skal tekið með í reikninginn að þessi milliverkun er þegar talin upp í vissum ESB-merkingum fyrir lyf með spírónólaktóni eingöngu.

Bólublöðrusóttarlíki

Á tilkynningartímabilinu komu fram sex (6) greinar sem málið varða sem benda til möguleika á bólublöðrusóttarlíki eftir notkun annaðhvort spírónólaktóns eða hýdróklórtíazíðs, við yfirferð vísindarita. Að auki skilaði uppsöfnuð leit í EudraVigilance-gagnagrunninum að spírónólaktóni og heitinu „blöðrusóttarlíki“ 30 tilfellum, þar af 9 tilfellum þar sem einkenni gengu til baka þegar lyfjagjöf var hætt.

CMDh samþykkir vísindalegar niðurstöður PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir hýdróklórtíazíð/spírónólaktón telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfjum, sem innihalda virka efnið hýdróklórtíazíð/spírónólaktón, sé hagstætt að því gefnu að áformaðar breytingar á upplýsingum um lyfið séu gerðar.

CMDh komst að þeirri niðurstöðu að skilmálum markaðsleyfis lyfja innan þessa eina mats PSUR skuli breytt. Að því marki að viðbótarlyf sem innihalda hýdróklórtíazíð/spírónólaktón eru leyfð í ESB eða falla undir áframhaldandi samþykktarferli í ESB, mælir CMDh með því að skilmálum slíkra markaðsleyfa sé breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum um lyf með markaðsleyfi hjá innlendum yfirvöldum

Breytingar sem skulu fylgja með viðeigandi köflum samantektar á eiginleikum lyfs

Kafla 4.4 (lyfjum skulu fylgja eftirfarandi lágmarksupplýsingar í þessum kafla varðandi þessa milliverkun).

Samhliða notkun lyfja sem vitað er að valda blóðkalínhækkun með spírónólaktóni/hýdróklórtíazíði getur leitt til alvarlegrar blóðkalínhækkunar.

Kafla 4.5 (lyfjum skulu fylgja eftirfarandi lágmarksupplýsingar í þessum kafla varðandi þessa milliverkun).

Til viðbótar við önnur lyf sem vitað er að valda blóðkalínhækkun getur samhliða notkun trímétópríms/súlfametoxazóls (há-trímoxazól) með spírónólaktóni/hýdróklórtíazíði leitt til klínískt marktækrar blóðkalínhækkunar.

Kafla 4.8

Húð og undirhúð

Tíðni ekki þekkt: **Blöðrusóttarlíki**

Breytingar sem skulu fylgja með viðeigandi köflum fylgiseðilsins

Kafla 2. Áður en byrjað er að nota X

Varnaðarorð og varúðarreglur

Samhliða gjöf X með tilteknum lyfjum, kalínuppþót og fæðu ríkri af kalíni getur leitt til alvarlegrar blóðkalínhækkunar (aukins styrks kalíns í blóði). Einkenni alvarlegrar blóðkalínhækkunar geta meðal annars verið vöðvakrampar, óreglulegur hjartsláttur, niðurgangur, ógleði, sundl og höfuðverkur.

Notkun annarra lyfja samhliða X

- **trímétóprím og trímétóprím-súlfametoxazól**

Kafla 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Óþekkt tíðni

Blöðrusóttarlíki (ástand þar sem vökvafylltar blöðrur koma fram á húð)

Kafli III

Tímaáætlun fyrir framkvæmd þessa mats

Tímaáætlun fyrir framkvæmd samkomulags

Innleiðing CMDh-samkomulags:	September 2015, CMDh-fundur
Dreifing þýðinga á viðaukum samkomulags til lögbærra yfirvalda:	7. nóvember 2015
Innleiðing samkomulags í aðildarríkjunum (skil markaðsleyfishafa á breytingu):	6. janúar 2016

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della/e
autorizzazione/i all'immissione in commercio**

Conclusione scientifica

Tenuto conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) sui Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per idroclorotiazide/spironolattone, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Interazione tra idroclorotiazide/spironolattone e trimetoprim-sulfametossazolo

Durante il periodo di riferimento sono stati pubblicati due (2) articoli significativi riguardanti l'interazione tra spironolattone e trimetoprim-sulfametossazolo. Tale interazione avviene principalmente tra lo spironolattone e il trimetoprim (componente di trimetoprim-sulfametossazolo) e sia lo spironolattone che il trimetoprim possono provocare iperkaliemia. Il PRAC ha ritenuto che l'uso concomitante di medicinali noti per causare iperkaliemia in associazione con idroclorotiazide/spironolattone può provocare severa iperkaliemia. Inoltre si deve tener conto che questa interazione è già elencata in alcune etichette nell'UE per medicinali a base di solo spironolattone.

Pemfigoide bolloso

Durante il periodo di segnalazione, nel corso della ricerca della letteratura scientifica sono stati individuati sei (6) articoli significativi che indicano la possibile comparsa di pemfigoide bolloso dopo somministrazione dello spironolattone o dell'idroclorotiazide. Inoltre una ricerca cumulativa di EudraVigilance per lo spironolattone e pemfigoide come termine preferito (PT) ha rivelato 30 casi, 9 dei quali avevano un dechallenge positivo.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio

In base alle conclusioni scientifiche riguardanti idroclorotiazide/spironolattone, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/dei medicinale/i contenenti idroclorotiazide/spironolattone come principio attivo sia favorevole, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh ha concluso che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione del singolo PSUR devono essere modificate. Il CMDh raccomanda che le autorizzazioni all'immissione in commercio, relative ad ulteriori medicinali contenenti idroclorotiazide/spironolattone, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE siano modificate di conseguenza.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul prodotto del/dei medicinale/i autorizzato/i
a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.4 (in questo paragrafo i medicinali devono includere le seguenti informazioni minime riguardanti questa interazione).

L'uso concomitante di medicinali noti per causare iperkaliemia in associazione con idroclorotiazide/spironolattone può provocare severa iperkaliemia.

Paragrafo 4.5 (in questo paragrafo i medicinali devono includere le seguenti informazioni minime riguardanti questa interazione).

In aggiunta ad altri medicinali noti per causare iperkaliemia, l'uso concomitante di trimetoprim/sulfametossazolo (co-trimossazolo) con spironolattone/idroclorotiazide può provocare iperkaliemia clinicamente rilevante.

Paragrafo 4.8

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Frequenza non nota: **Pemfigoide**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo

Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di prendere X

Avvertenze e precauzioni

La somministrazione concomitante di X con alcuni medicinali, integratori di potassio e alimenti ricchi di potassio può provocare severa iperkaliemia (aumento del livello di potassio nel sangue). I sintomi di iperkaliemia severa possono includere crampi muscolari, ritmo cardiaco irregolare, diarrea, nausea, capogiro o cefalea.

Altri medicinali e X

- **trimetoprim e trimetoprim-sulfametossazolo**

Paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati

Frequenza non nota

Pemfigoide (condizione che si manifesta con la comparsa di vescicole piene di liquido sulla pelle)

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	Meeting di CMDh - Settembre 2015
Trasmissione alle autorità nazionali competenti delle traduzioni degli allegati dell'accordo:	7 novembre 2015
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	6 gennaio 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto hidrochlorotiazido / spironolaktono periodiškai atnaujinamą saugumo protokolų (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Hidrochlorotiazido / spironolaktono ir trimetoprino-sulfametoksazolo sąveika

Per ataskaitinį laikotarpį paskelbti du (2) aktualūs straipsniai, susiję su spironolaktono ir trimetoprino-sulfametoksazolo sąveika. Ši sąveika pirmiausia vyksta tarp spironolaktono ir trimetoprino (trimetoprino-sulfametoksazolo komponento). Tiek spironolaktonas, tiek trimetoprimas gali sukelti hiperkalemiją. PRAC nusprendė, kad vaistinių preparatų, galinčių sukelti hiperkalemiją, vartojant kartu su hidrochlorotiazidu / spironolaktonu gali išsivystyti sunki hiperkalemija. Be to, reikia atsižvelgti ir į tai, kad ši sąveika jau nurodyta kai kuriose preparatų, kurių sudėtyje yra tik spironolaktono, ES etiketėse.

Buliozinis (pūslinis) pemfigoidas

Per ataskaitinį laikotarpį ieškant mokslinės literatūros rasti šeši (6) aktualūs straipsniai, kuriuose rašoma apie galimą buliozinio pemfigoido pasireiškimą pavartojus spironolaktono arba hidrochlorotiazido. Be to, bendrosios žodžio „spironolaktonas“ ir priimto termino (angl. *Preferred Term*, PT) „pemfigoidas“ paieškos „Eudravigilance“ duomenų bazėje rezultatai – 30 atvejų, iš kurių 9 atvejais nutraukus vaisto vartojimą nepageidaujama reakcija išnyko.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl hidrochlorotiazido / spironolaktono, CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) hidrochlorotiazido / spironolaktono, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus įgyvendinti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra hidrochlorotiazido / spironolaktono, arba ateityje bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, CMD(h) rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Pagal nacionalinę procedūrą registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius

4.4 skyrius (šiam skyriuje turi būti pateikta toliau nurodyta minimali vaistinių preparatų informacija apie šią sąveiką).

Hiperkalemija sukeliančių vaistinių preparatų vartojant su spironolaktonu / hidrochlorotiazidu, gali išsivystyti sunki hiperkalemija.

4.5 skyrius (šiam skyriuje turi būti pateikta toliau nurodyta minimali vaistinių preparatų informacija apie šią sąveiką).

Su kitais hiperkalemija sukeliančiais vaistiniais preparatais vartojant trimetoprino / sulfametoksazolo (kotrimoksazolo) ir spironolaktono / hidrochlorotiazido, gali išsivystyti kliniškai reikšminga hiperkalemija.

4.8 skyrius

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažnis nežinomas: **pemfigoidas.**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius

2 skyrius. Kas žinotina prieš vartojant X

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

X vartojant su tam tikrais vaistais, kalio papildais ir maistu, kuriame gausu kalio, gali išsivystyti sunki hiperkalemija (kalio koncentracijos kraujyje padidėjimas). Sunkios hiperkalemijos simptomai gali būti raumenų mėšlungis, nereguliarus širdies ritmas, viduriavimas, pykinimas, svaigulys arba galvos skausmas.

Kiti vaistai ir X

- **Trimetoprimas ir trimetoprimas-sulfametoksazolas**

4 skyrius. Galimas šalutinis poveikis

Dažnis nežinomas

Pemfigoidas (būklė, kai ant odos atsiranda skysčio pilnų pūslių)

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas CMD(h)	2015 m. rugsėjo mėn., CMD(h) posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2015 m. lapkričio 7 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. sausio 6 d.

I pielikums

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupas (CMDh) zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska novērtējuma komitejas (PRAC — Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) novērtējumu par Periodiski atjaunojamiem drošības ziņojumiem (PADZ) par hidrohlortiazīdu/spironolaktonu, tika veikti tālāk norādītie zinātniskie secinājumi.

Mijiedarbība starp hidrohlortiazīdu/spironolaktonu un trimetoprimu-sulfametoksazolu

Pārskata periodā tika publicēti divi (2) nozīmīgi raksti par mijiedarbību starp spironolaktonu un trimetoprimu-sulfametoksazolu. Šī mijiedarbība ir galvenokārt starp spironolaktonu un trimetoprimu (trimetoprima-sulfametoksazola komponentu); gan spironolaktons, gan trimetoprimis var izraisīt hiperkaliēmiju. PRAC uzskata, ka, lietojot hidrohlortiazīdu/spironolaktonu vienlaicīgi ar zālēm, kas var izraisīt hiperkaliēmiju, var rasties smagas pakāpes hiperkaliēmija. Turklāt ir jāņem vērā, ka šī mijiedarbība jau ir minēta dažos ES marķējumos, kas attiecas uz zālēm, kuras atsevišķi satur spironolaktonu.

Bullozs pemfigoīds

Pārskata periodā veicot meklēšanu zinātniskajā literatūrā, tika atrasti seši (6) nozīmīgi raksti par iespējamu bullozu pemfigoīdu pēc spironolaktona vai hidrohlortiazīda lietošanas. Turklāt, Eudravigilance datubāzē kumulatīvi meklējot vārdu "spironolaktons" un ieteikto apzīmējumu (IA) "pemfigoīds", tika atrasti 30 gadījumi, un deviņos no tiem bija pozitīvs rezultāts pēc lietošanas pārtraukšanas.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (CMDh — Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures-Human) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Pamatojums ieteikumam mainīt reģistrācijas apliecības(-u) nosacījumus

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par hidrohlortiazīdu/spironolaktonu, CMDh uzskata, ka ieguvuma/riska attiecība zālēm, kas satur aktīvo(-ās) vielu(-as) hidrohlortiazīdu/spironolaktonu, ir jāņem vērā, lai veiktu ierosinātās izmaiņas informācijā par zālēm.

CMDh uzskata, ka šī viena PADZ novērtējuma ietvaros esošo zāļu reģistrācijas apliecības(-u) nosacījumi ir jāmaina. CMDh iesaka attiecīgi mainīt reģistrācijas apliecību nosacījumus papildu zālēm, kas satur hidrohlortiazīdu/spironolaktonu un kuras pašlaik ir atļautas Eiropas Savienībā vai kurām turpmāk tiks veiktas atļauju piešķiršanas procedūras Eiropas Savienībā.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj zāļu apraksta atbilstošajos apakšpunktos

4.4. apakšpunkts (zālēm šajā apakšpunktā ir jābūt norādītai tālāk minētajai minimālajai informācijai par šo mijiedarbību).

Lietojo ar spironolaktoru/hidrohloriazīdu vienlaicīgi ar zālēm, kas var izraisīt hiperkaliēmiju, var rasties smagas pakāpes hiperkaliēmija.

4.5. apakšpunkts (zālēm šajā apakšpunktā ir jābūt norādītai tālāk minētajai minimālajai informācijai par šo mijiedarbību).

Papildus citām zālēm, kas var izraisīt hiperkaliēmiju, trimetoprima/sulfametoksazola (kotrimoksazola) vienlaicīga lietošana ar spironolaktoru/hidrohloriazīdu var izraisīt kliniski nozīmīgu hiperkaliēmiju.

4.8. apakšpunkts.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Biežums nav zināms. **Pemfigoīds**

Grozījumi, kuri jāiekļauj lietošanas instrukcijas atbilstošajos punktos

2. punkts. Kas Jums jāzina pirms X lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vienlaicīga X lietošana ar noteiktām zālēm, kāliju saturošām pārtikas piedevām un pārtiku, kas satur daudz kālija, var izraisīt smagu hiperkaliēmiju (paaugstinātu kālija līmeni asinīs). Smagas hiperkaliēmijas pazīmes var būt muskuļu krampji, neregulāra sirdsdarbība, caureja, slikta dūša, reibonis un galvassāpes.

Citas zāles un X

- **trimetoprimis un trimetoprimis-sulfametoksazols**

4. punkts. Iespējamās blakusparādības

Biežums nav zināms.

Pemfigoīds (slimība, kas izpaužas kā ar šķidrumu pildīti pūslīši uz ādas)

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana:	2015. gada septembra CMDh sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:	2015. gada 7. novembris
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 6. janvāris

Anness I

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal hydrochlorothiazide/spironolactone, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Interazzjoni bejn hydrochlorothiazide/spironolactone u trimethoprim-sulfamethoxazole

Matul il-perjodu ta' rappurtagġ, żewġ (2) artikli rilevanti relatati mal-interazzjoni bejn spironolactone u trimethoprim-sulfamethoxazole ġew ippubblikati. Din l-interazzjoni hi primarjament bejn spironolactone u trimethoprim (komponent ta' trimethoprim-sulfamethoxazole), u kemm spironolactone kif ukoll trimethoprim jistgħu jikkawżaw iperkalemija. Il-PRAC ikkunsidra li l-użu fl-istess ħin ta' prodotti mediċinali magħrufa li jikkawżaw iperkalemija ma' hydrochlorothiazide/spironolactone jista' jirriżulta f'iperkalemija severa. Barra minn hekk, wieħed għandu jikkunsidra wkoll li din l-interazzjoni diġà hi elenkata f'xi tikketti tal-UE għal prodotti bi spironolactone waħdu.

Pemphigoid bl-inafet

Matul il-perjodu ta' rappurtagġ, sitt (6) artikli rilevanti li jindikaw l-okkorrenza possibbli ta' pemphigoid bl-inafet wara l-għoti jew ta' spironolactone jew ta' hydrochlorothiazide, ġew identifikati matul it-tfittxija tal-letteratura xjentifika. Ukoll, tfittxija kumulattiva ta' Eudravigilance għal spironolactone u t-Terminu Ppreferut (PT) Pemphigoid żvelat 30 każ, li minnhom 9 każijiet kellhom dechallenge pożittiv.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi li saru mill-PRAC.

Raġunijiet li jirrakkomandaw il-varjazzjoni lit-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal hydrochlorothiazide/spironolactone, is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih is-sustanza(i) attiva(i) hydrochlorothiazide/spironolactone hu favorevoli soġġett għall-bidliet proposti lill-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh jilhaq il-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti fl-iskop ta' dan il-PSUR wieħed, għandhom ikunu varjati. Sal-grad li prodotti mediċinali addizzjonali li jkun fihom hydrochlorothiazide/spironolactone bħalissa huma awtorizzati fl-UE jew huma suġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futura fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li dawn l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ikunu varjati kif jixraq.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott(i) tal-prodotti mediċinali awtorizzati b' mod nazzjonali

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.4 (prodotti mediċinali għandu jkun fihom l-informazzjoni minima li ġejja f'din is-sezzjoni dwar din l-interazzjoni).

L-użu fl-istess ħin ta' prodotti mediċinali magħrufa li jikkawżaw iperkalemija ma' spironolactone/hydrochlorothiazide jista' jirriżulta f'iperkalemija severa.

Sezzjoni 4.5 (prodotti mediċinali għandu jkun fihom l-informazzjoni minima li ġejja f'din is-sezzjoni dwar din l-interazzjoni).

B'żieda ma' prodotti mediċinali oħrajn magħrufa li jikkawżaw iperkalemija, l-użu fl-istess ħin ta' trimethoprim/sulfamethoxazole (co-trimoxazole) ma' spironolactone/hydrochlorothiazide jista' jirriżulta f'iperkalemija klinikament rilevanti.

Sezzjoni 4.8

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Frekwenza mhux magħrufa: **Pemphigoid**

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjoni 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu X

Twissijiet u prekawzjonijiet

L-għoti fl-istess ħin ta' X ma' ċerti mediċini, supplimenti ta' potassium u ikel li jkun fih ħafna potassium, jista' jwassal għal iperkalemija severa (żieda fil-livell ta' potassium fid-demm). Is-sintomi ta' iperkalemija severa jistgħu jinkludu bugħawwieġ, ritmu irregolari tal-qalb, dijarea, dardir, sturdament jew uġiqħ ta' ras.

Mediċini oħra u X

- **trimethoprim u trimethoprim-sulfamethoxazole**

Sezzjoni 4. Effetti sekondarji possibbli

Frekwenza mhux magħrufa

Pemphigoid (kundizzjoni li tidher bħala nfafet mimlijin bil-fluwidu fuq il-ġilda)

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Settembru 2015
Trasmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	7 ta' Novembru, 2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	6 ta' Jannar, 2016

Bijlage I

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de
voorwaarden van de handelsvergunningen**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het geneesmiddelenbewakingscomité (PRAC) over de periodieke veiligheidsrapportages (PSUR's) voor hydrochloorthiazide/spironolacton, zijn de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Interactie tussen hydrochloorthiazide/spironolacton en trimethoprim-sulfamethoxazol

Gedurende de rapportageperiode zijn twee (2) relevante artikelen over de interactie tussen spironolacton en trimethoprim-sulfamethoxazol gepubliceerd. Deze interactie vindt voornamelijk plaats tussen spironolacton en trimethoprim (een component van trimethoprim-sulfamethoxazol). Zowel spironolacton als trimethoprim kan hyperkaliëmie veroorzaken. De PRAC heeft geconcludeerd dat ernstige hyperkaliëmie kan optreden wanneer geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hyperkaliëmie veroorzaken gelijktijdig worden gebruikt met hydrochloorthiazide/spironolacton. Daarnaast dient rekening te worden gehouden met het feit dat deze interactie al vermeld staat op sommige EU-etiketten voor producten met alleen spironolacton.

Bulleus pemfigoïd

Gedurende de rapportageperiode zijn door onderzoek van de wetenschappelijke literatuur zes (6) relevante artikelen geïdentificeerd waaruit blijkt dat bulleus pemfigoïd kan optreden na toediening van spironolacton of hydrochloorthiazide. Daarnaast werden bij cumulatieve zoekopdracht in de Eudragilance-database op 'spironolacton' en de voorkeursterm (PT - Preferred Term) 'pemfigoïd' 30 gevallen gevonden, waarvan bij 9 gevallen sprake was van een positieve dechallenge.

De CMDh stemt in met de wetenschappelijke conclusies van de PRAC.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de handelsvergunning(en)

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor hydrochloorthiazide/spironolacton is de CMDh van mening dat de balans werkzaamheid/risico's van geneesmiddelen die de werkzame stof(fen) hydrochloorthiazide/spironolacton bevatten gunstig is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMDh is van mening dat de handelsvergunning(en) van producten die binnen het toepassingsgebied van deze PSUSA (periodieke veiligheidsrapportages enkelvoudige beoordeling) vallen, gewijzigd dient (dienen) te worden. Indien andere geneesmiddelen die hydrochloorthiazide/spironolacton bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige vergunningsprocedures in de EU onderhevig zijn, beveelt de CMDh aan de betreffende handelsvergunningen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4 (geneesmiddelen dienen in deze rubriek in ieder geval de volgende informatie te bevatten met betrekking tot deze interactie).

Ernstige hyperkaliëmie kan optreden wanneer geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hyperkaliëmie veroorzaken gelijktijdig worden gebruikt met spironolacton/hydrochloortiazide.

Rubriek 4.5 geneesmiddelen dienen in deze rubriek in ieder geval de volgende informatie te bevatten met betrekking tot deze interactie).

Naast andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hyperkaliëmie veroorzaken, kan gelijktijdig gebruik van trimethoprim/sulfamethoxazol (cotrimoxazol) en spironolacton/hydrochloorthiazide tot klinisch relevante hyperkaliëmie leiden.

Rubriek 4.8

Huid- en onderhuidaandoeningen

Frequentie niet bekend: **pemfigoïd**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de bijsluiter

Rubriek 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Gelijktijdige toediening van X met bepaalde geneesmiddelen, kaliumsupplementen en voeding die rijk is aan kalium kan leiden tot ernstige hyperkaliëmie (verhoogd kaliumgehalte van het bloed). De symptomen van ernstige hyperkaliëmie zijn onder andere spierkrampen, onregelmatig hartritme, diarree, misselijkheid, duizeligheid of hoofdpijn.

<Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?><Neemt u nog andere geneesmiddelen in?>

- **trimethoprim en trimethoprim-sulfamethoxazol**

Rubriek 4. Mogelijke bijwerkingen

Frequentie niet bekend

Pemfigoïd (aandoening waarbij met vocht gevulde blaren op de huid voorkomen)

Bijlage III

Tijdschema voor de implementatie van deze aanbeveling

Tijdschema voor de implementatie van de overeenkomst

Vaststelling van de CMDh-overeenkomst:	September 2015, bijeenkomst van de CMDh
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	7 november 2015
Implementatie van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de handelsvergunning):	6 januari 2016

Vedlegg I

**Vitenskapelige konklusjoner og årsaker for variasjoner i vilkårene for
markedsføringstillatelser**

Vitenskapelige konklusjoner

Når det tas hensyn til PRAC-vurderingsrapporten på PSUR-ene for hydroklortiazid/spironolakton, er de vitenskapelige konklusjonene som følgende:

Interaksjon mellom hydroklortiazid/spironolakton og trimetoprim-sulfametoksazol

I løpet av rapporteringsperioden ble det publisert to (2) relevante artikler relatert til interaksjonen mellom spironolakton og trimetoprim-sulfametoksazol. Interaksjonen er hovedsaklig mellom spironolakton og trimetoprim (en komponent i trimetoprim-sulfametoksazol), og både spironolakton og trimetoprim kan forårsake hyperkalemi. PRAC anså det som at samtidig bruk av medisinske produkter som er kjent for å forårsake hyperkalemi sammen med hydroklortiazid/spironolakton, kan føre til alvorlig hyperkalemi. Det skal i tillegg tas hensyn til at denne interaksjonen allerede er nevnt i noen EU-etiketter for produkter med bare spironolakton.

Bulløs pemfigoid

I løpet av rapporteringsperioden har seks (6) relevante artikler som indikerer mulig forekomst av bulløs pemfigoid etter bruk av enten spironolakton eller hydroklortiazid, blitt identifisert i løpet av letingen etter vitenskapelig litteratur. Et kumulativt Eudrovigilance-søk etter spironolakton og den anbefalte termen (PT) pemfigoid ga i tillegg 30 tilfeller, der 9 tilfeller viste positiv bedring ved seponering.

CMDh er enig i de vitenskapelige konklusjonene som PRAC kom fram til.

Årsaker som anbefaler variasjon av termene i markedsføringstillatelsene

På grunnlag av de vitenskapelige konklusjonene for hydroklortiazid/spironolakton mener CMDh at balansen mellom fordeler og risikoer for de medisinske produktene som inneholder de aktive substansene hydroklortiazid/spironolakton, er fordelaktig underlagt de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh tar den stillingen at markedsføringstillatelsene til produktene i omfanget av denne ene PSUR-vurderingen skal varieres. I den grad at ytterlige medisinske produkter som inneholder hydroklortiazid/spironolakton, for øyeblikket er godkjent i EU eller er underlagt fremtidige godkjenningprosedyrer i EU, anbefaler CMDh at slike markedsføringstillatelser varieres tilsvarende.

Vedlegg II

**Endringer i produktinformasjonen til nasjonalt godkjente medisinske
produkter**

Endringer må inkluderes i de relevante delene i oppsummeringen av produktkarakteristikker

Del 4.4 (medisinske produkter skal inneholde den følgende minimumsinformasjonen i denne delen angående denne interaksjonen).

Samtidig bruk av medisinske produkter som er kjent for å forårsake hyperkalemi sammen med spironolakton/hydroklortiazid, kan føre til alvorlig hyperkalemi.

Del 4.5 (medisinske produkter skal inneholde den følgende minimumsinformasjonen i denne delen angående denne interaksjonen).

I tillegg til andre medisinske produkter som er kjent for å forårsake hyperkalemi, kan samtidig bruk av trimetoprim/sulfametoksazol (co-trimoksazol) sammen med spironolakton/hydroklortiazid føre til klinisk relevant hyperkalemi.

Del 4.8

Lidelser i hud og subkutant vev

Ukjent hyppighet: **Pemfigoid**

Endringer skal inkluderes i de relevante delene i pakningsvedlegget

Del 2. Hva du må vite før du bruker X

Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig administrering av X sammen med visse medisiner, kalsiumtilskudd og mat som inneholder mye kalsium, kan føre til alvorlig hyperkalemi (økte kalsiumnivåer i blod). Symptomene på alvorlig hyperkalemi kan inkludere muskelkramper, uregelmessig hjerterytme, diaré, kvalme, svimmelhet eller hodepine.

Andre legemidler og X

- **trimetoprim og trimetoprim-sulfametoksazol**

Del 4. Mulige bivirkninger

Ukjent hyppighet

Pemfigoid (tilstand som viser seg med væskefylte blemmer på huden)

Vedlegg III

Tidstabell for implementering av denne posisjonen

Tidstabell for implementering av avtalen

Vedtak av CMDh-avtale:	September 2015 CMDh-møte
Overføring av oversettelsene av avtalens vedlegg til nasjonale kompetansemyndigheter:	07.11.15
Implementering av avtalen for medlemsstatene (innsendelse av variasjonen av innehaveren av markedsføringstillatelsen):	06.01.16

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając sprawozdanie oceniające PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji hydrochlorotiazyd ze spironolaktonem wysnuto następujące wnioski naukowe:

Interakcje pomiędzy hydrochlorotiazylem ze spironolaktonem a trimetoprimem z sulfametoksazolem

W okresie sprawozdawczym opublikowano dwa (2) odnośne artykuły dotyczące interakcji pomiędzy spironolaktonem a trimetoprimem z sulfametoksazolem. Interakcja ta zachodzi głównie pomiędzy spironolaktonem i trimetoprimem (składnik trimetoprimu z sulfametoksazolem), a zarówno spironolakton, jaki i trimetoprim mogą powodować hiperkaliemię. PRAC uznał, że jednoczesne stosowanie z hydrochlorotiazylem ze spironolaktonem produktów leczniczych, o których wiadomo, że powodują hiperkaliemię, może prowadzić do ciężkiej hiperkaliemii. Ponadto należy wziąć pod uwagę, że ta interakcja została już wymieniona w kilku zatwierdzonych w UE oznakowaniach produktów zawierających jedynie spironolakton.

Pemfigoid pęcherzowy

Podczas przeszukiwania literatury naukowej w okresie sprawozdawczym zidentyfikowano sześć (6) odnośnych artykułów wskazujących na ryzyko wystąpienia pemfigoidu pęcherzowego po podaniu spironolaktonu lub hydrochlorotiazidu. Ponadto podczas jednoczesnego wyszukiwania w bazie danych EudraVigilance spironolaktonu i preferowanego terminu pemfigoid, znaleziono 30 przypadków i w 9 z nich objawy ustąpiły samoistnie po odstawieniu leku.

CMDh zgadza się z wnioskami naukowymi PRAC.

Postawy zalecenia zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji hydrochlorotiazyd ze spironolaktonem CMDh uznała, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną (substancje czynne) hydrochlorotiazyd ze spironolaktonem jest korzystny i należy wprowadzić proponowane zmiany w drukach informacyjnych.

CMDh przyjmuje stanowisko, że pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów podlegających niniejszej ocenie PSUR należy zmienić. W związku z tym, że inne produkty lecznicze zawierające hydrochlorotiazyd ze spironolaktonem są obecnie dopuszczone do obrotu w UE lub podlegają procedurze uzyskania zezwolenia w UE, CMDh zaleca, aby takie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu były odpowiednio zmieniane.

Aneks II

**Poprawki w drukach informacyjnych dotyczących produktu leczniczego
(produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu na
szczeblu krajowym**

Poprawki zostaną uwzględnione w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego

Punkt 4.4 (druki informacyjne dotyczące produktów leczniczych powinny zawierać przynajmniej następujące informacje w punkcie dotyczącym tej interakcji).

Produkty lecznicze, o których wiadomo, że powodują hiperkaliemię, mogą wywołać ciężką hiperkaliemię podczas jednoczesnego stosowania ze spironolaktonem z hydrochlorotiazylem.

Punkt 4.5 (druki informacyjne dotyczące produktów leczniczych powinny zawierać przynajmniej następujące informacje w punkcie dotyczącym tej interakcji).

Oprócz innych produktów leczniczych, o których wiadomo, że powodują hiperkaliemię, trimetoprim z sulfametoksazolem (kotrimoksazol) stosowany jednocześnie ze spironolaktonem z hydrochlorotiazylem może prowadzić do istotnej klinicznie hiperkaliemii.

Punkt 4.8

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: **pemfigoid**

Zmiany, które należy uwzględnić w odpowiednich punktach Ulotki dla pacjenta

Punkt 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku X

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jednoczesne stosowanie leku X z niektórymi lekami, środkami uzupełniającymi potas lub żywnością bogatą w potas może prowadzić do ciężkiej hiperkaliemii (zwiększonego stężenia potasu we krwi). Objawami ciężkiej hiperkaliemii mogą być skurcze mięśni, zaburzenia rytmu serca, biegunka, nudności, zawroty lub ból głowy.

Lek X a inne leki

- **trimetoprim i trimetoprim z sulfametoksazolem**

Punkt 4. Możliwe działania niepożądane

Częstość nieznana

Pemfigoid (schorzenie, w którym na skórze pojawiają się pęcherze wypełnione płynem)

Aneks III

Terminarz wdrażania postanowienia

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia CMDh:	Posiedzenie CMDh we wrześniu 2015 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	7 listopada 2015 r.
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	6 stycznia 2016 r.

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) relativo a hidroclorotiazida/espironolactona, as conclusões científicas são as seguintes:

Interação entre a hidroclorotiazida/espironolactona e o trimetoprim-sulfametoxazol

Durante o período de referência, foram publicados dois (2) artigos relevantes relacionados com a interação entre a espironolactona e o trimetoprim-sulfametoxazol. Esta interação dá-se essencialmente entre a espironolactona e o trimetoprim (componentes do trimetoprim-sulfametoxazol) e tanto a espironolactona como o trimetoprim podem provocar hipercaliemia. O PRAC considerou que a utilização concomitante de medicamentos que provocam hipercaliemia com hidroclorotiazida/espironolactona pode resultar em hipercaliemia grave. Para além disso, também deve ser tido em conta que esta interação já se encontra mencionada nos rótulos da UE para produtos apenas com espironolactona.

Penfigoide bolhoso

Durante o período de referência, foram identificados, na literatura científica, seis (6) artigos relevantes que indicavam a possível ocorrência de penfigoide bolhoso após a administração de espironolactona ou de hidroclorotiazida. Adicionalmente, uma pesquisa cumulativa na base de dados Eudravigilance quanto à espironolactona e ao termo preferido (PT) Penfigoide revelou 30 casos, dos quais 9 obtiveram uma suspensão do medicamento positiva.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da recomendação da alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à hidroclorotiazida/espironolactona, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a(s) substância(s) ativa(s) hidroclorotiazida/espironolactona é favorável na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo hidroclorotiazida/espironolactona estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais Autorizações de Introdução no Mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

Alterações à informação do produto do(s) medicamento(s) autorizado(s) a nível nacional

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.4 (os medicamentos devem conter, no mínimo, as seguintes informações nesta secção a respeito desta interação).

A utilização concomitante de medicamentos que provocam hipercaliemia com espironolactona/hidroclorotiazida pode resultar em hipercaliemia grave.

Secção 4.5 (os medicamentos devem conter, no mínimo, as seguintes informações nesta secção a respeito desta interação).

Para além de outros medicamentos que provocam hipercaliemia, a utilização concomitante de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) com espironolactona/hidroclorotiazida pode resultar em hipercaliemia clinicamente relevante.

Secção 4.8

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequência desconhecida: **Penfigoide**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo

Secção 2. O que precisa de saber antes de tomar X

Advertências e precauções

A administração concomitante de X com alguns medicamentos, suplementos de potássio e alimentos ricos em potássio pode provocar hipercaliemia grave (aumento do nível de potássio no sangue). Os sintomas de hipercaliemia grave podem incluir câibras musculares, ritmo cardíaco irregular, diarreia, náuseas, tonturas ou dor de cabeça.

Outros medicamentos e X

- **trimetoprim e trimetoprim-sulfametoxazol**

Secção 4. Efeitos secundários possíveis

Frequência desconhecida

Penfigoide (condição que se caracteriza pela presença de bolhas repletas de líquido na pele)

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh de setembro de 2015
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	7 de novembro de 2015
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado):	6 de janeiro de 2016

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de
introducere pe piață**

Concluzii științifice

Luând în considerare Raportul de evaluare PRAC privind RPAS-urile pentru hidroclorotiazidă/spironolactonă, concluziilor științifice sunt următoarele:

Interacțiunea dintre hidroclorotiazidă/spironolactonă și trimetoprim-sulfametoxazol

În perioada de raportare au fost publicate două (2) articole relevante referitoare la interacțiunea dintre spironolactonă și trimetoprim-sulfametoxazol. Această interacțiune este în primul rând între spironolactonă și trimetoprim (componentă a trimetoprim-sulfametoxazolului) și atât spironolactona, cât și trimetoprimul pot provoca hiperpotasemie. PRAC a considerat că utilizarea concomitentă de medicamente cunoscute a provoca hiperpotasemie cu hidroclorotiazidă/spironolactonă poate duce la hiperpotasemie severă. În plus, trebuie să se țină seama de faptul că această interacțiune este deja inclusă în unele etichete UE pentru produse numai cu spironolactonă.

Pemfigus bulos

În perioada de raportare, la căutarea în literatura științifică, au fost identificate șase (6) articole relevante care indică posibila apariție a pemfigusului bulos după administrarea de spironolactonă sau hidroclorotiazidă. În plus, o căutare cumulativă în sistemul EudraVigilance pentru spironolactonă și termenul preferat (TP) Pemfigus a relevat 30 de cazuri, dintre care 9 cazuri aveau o încetare pozitivă a tratamentului medicamentos.

CMDh este de acord cu concluziile științifice făcute de PRAC.

Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de introducere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru hidroclorotiazidă/spironolactonă, CMDh este de părere că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin substanțele active hidroclorotiazidă/spironolactonă este favorabil modificărilor propuse pentru informațiile despre produs.

CMDh concludă că autorizațiile de punere pe piață a produselor din domeniul de aplicare al acestei evaluări unice a RPAS trebuie să fie modificate. În măsura în care medicamentele suplimentare care conțin hidroclorotiazidă/spironolactonă sunt în prezent autorizate în UE sau fac obiectul procedurilor viitoare de punere pe piață în UE, CMDh recomandă ca astfel de autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Amendamente la informațiile despre produs ale medicamentelor autorizate
la nivel național**

Amendamente care trebuie incluse în secțiunile relevante ale rezumatului caracteristicilor produsului

Pct. 4.4 (medicamentele trebuie să conțină următoarele informații minime în această secțiune în ceea ce privește această interacțiune).

Utilizarea concomitentă de medicamente cunoscute a provoca hiperpotasemie cu spironolactonă/hidroclorotiazidă poate duce la hiperpotasemie severă.

Pct. 4,5 (medicamentele trebuie să conțină următoarele informații minime în această secțiune în ceea ce privește această interacțiune).

În afară de alte medicamente cunoscute a cauza hiperpotasemie, utilizarea concomitentă de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) și cu spironolactonă/hidroclorotiazidă poate duce la hiperpotasemie relevantă din puncte vedere clinic.

Pct. 4.8

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvență necunoscută: **Pemfigus**

Amendamente care trebuie incluse în secțiunile relevante ale prospectului

Pct. 2. Ce trebuie să știți înainte să luați X

Atenționări și precauții

Administrarea concomitentă de X cu anumite medicamente, suplimente de potasiu și alimente bogate în potasiu poate duce la hiperpotasemie severă (nivel crescut de potasiu în sânge). Simptomele hiperpotasemiei severe pot include crampe musculare, ritm cardiac neregulat, diaree, greață, ameteli sau dureri de cap.

X împreună cu alte medicamente

- **trimetoprim și trimetoprim-sulfametoxazol**

Pct. 4. Reacții adverse posibile

Frecvență necunoscută

Pemfigus (afecțiune care prezintă blistere umplute cu lichid pe piele)

Anexa III

Calendar pentru implementarea acestei poziții

Calendar pentru implementarea acordului

Adoptare a acordului CMDh:	întrunirea CMDh din septembrie 2015
Transmiterea către autoritățile naționale competente a traducerilor anexelor la acord:	7 noiembrie 2015
Implementare a acordului de către statele membre (depunere a variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	6 ianuarie 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre hydrochlorotiazid/spironolaktón, sú vedecké závery nasledovné:

Interakcia hydrochlorotiazidu/spironolaktónu s trimetoprimom/sulfametoxazolom

Počas vykazovaného obdobia boli publikované dva (2) relevantné články týkajúce sa interakcie spironolaktónu s trimetoprimom/sulfametoxazolom. K tejto interakcii dochádza primárne medzi spironolaktónom a trimetoprimom (zložkou trimetoprimu/sulfametoxazolu), pričom spironolaktón aj trimetoprim môžu spôsobovať hyperkaliémiu. Výbor pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) dospel k názoru, že súbežné užívanie liekov, o ktorých je známe, že spôsobujú hyperkaliémiu, s hydrochlorotiazidom/spironolaktónom môže viesť k závažnej hyperkaliémii. Okrem toho je tiež potrebné vziať do úvahy, že táto interakcia je už uvedená aj na označeniach produktov EÚ, ktoré obsahujú samotný spironolaktón.

Bulózny pemfigoid

Počas vykazovaného obdobia bolo pri vedeckej literárnej rešerši nájdených šesť (6) relevantných článkov naznačujúcich možnosť výskytu bulózneho pemfigoidu po podaní spironolaktónu alebo hydrochlorotiazidu. Okrem toho bol na základe kumulatívneho vyhľadávania v databáze Eudravigilance pre spironolaktón a uprednostňovaný výraz pemfigoid v 9 z 30 nájdených prípadov zistený pozitívny účinok vymiznutia vedľajších účinkov pri vysadení lieku.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre hydrochlorotiazid/spironolaktón je Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich liečivo hydrochlorotiazid/spironolaktón je priaznivý za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii liekov, ktorých sa týka toto jednotné hodnotenie Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC), majú byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce hydrochlorotiazid/spironolaktón, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky

Zmeny, ktoré majú byť zahrnuté do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku

Časť 4.4 (lieky majú obsahovať nasledujúce minimálne informácie týkajúce sa tejto interakcie, zahrnuté v tejto časti).

Súbežné používanie liekov, o ktorých je známe, že spôsobujú hyperkaliémiu, s hydrochlorotiazidom/spironolaktómom môže viesť k závažnej hyperkaliémii.

Časť 4.5 (lieky majú obsahovať nasledujúce minimálne informácie týkajúce sa tejto interakcie, zahrnuté v tejto časti).

Okrem iných liekov, o ktorých je známe, že spôsobujú hyperkaliémiu, súbežné používanie trimetoprimu/sulfametoxazolu (kotrimoxazolu) so spironolaktómom/hydrochlorotiazidom môže viesť ku klinicky významnej hyperkaliémii.

Časť 4.8

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Neznáma frekvencia výskytu: **Pemfigoid**

Zmeny, ktoré majú byť zahrnuté do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa

Časť 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete X

Upozornenia a opatrenia

Súbežné podávanie X s niektorými liekmi, doplnkami draslíka a potravinami bohatými na draslík môže viesť k závažnej hyperkaliémii (zvýšená hladina draslíka v krvi). Príznaky závažnej hyperkaliémie môžu zahŕňať svalové kŕče, nepravidelný srdcový rytmus, hnačku, nevoľnosť, závraty alebo bolesti hlavy.

Iné lieky a X

- **trimetoprim a trimetoprim/sulfametoxazol**

Časť 4. Možné vedľajšie účinky

Neznáma frekvencia výskytu

Pemfigoid (ochorenie, ktoré sa prejavuje kožnými pl'uzgiermi naplnenými tekutinou)

Príloha III

Časový harmonogram na implementáciu tohto stanoviska

Časový harmonogram na implementáciu dohody

Prijatie dohody Koordinačnej skupiny pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh):	Zasadnutie Koordinačnej skupiny pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) v septembri 2015
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	7. november 2015
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	6. január 2016

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet
z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Ob upoštevanju poročila Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za hidroklorotiazid/spironolakton so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Medsebojno delovanje hidroklorotiazida/spironolaktona in trimetoprim-sulfametoksazola

V obdobju poročanja sta bila objavljena dva (2) pomembna članka, povezana z medsebojnim delovanjem spironolaktona in trimetoprim-sulfametoksazola. To medsebojno delovanje je primarno med spironolaktonom in trimetoprimom (sestavina trimetoprim-sulfametoksazola) in tako spironolakton kot trimetoprim lahko povzročita hiperkaliemijo. PRAC je menil, da sočasno jemanje zdravil, za katere je znano, da povzročajo hiperkaliemijo, in hidroklorotiazida/spironolaktona lahko povzroči hudo hiperkaliemijo. Poleg tega je treba upoštevati, da je to medsebojno delovanje že navedeno na nekaterih preverite ustreznost za zdravila, ki vsebujejo samo spironolakton.

Bulozni pemfigoid

V obdobju poročanja je bilo med iskanjem znanstvene literature odkritih šest (6) pomembnih člankov, ki kažejo na možen pojav buloznega pemfigoida po administraciji spironolaktona ali hidroklorotiazida. Poleg tega je kumulativno iskanje spironolaktona in prednostnega izraza „pemfigoid“ v zbirki Eudravigilance razkrilo 30 primerov, od katerih so v 9 primerih simptomi izzveneli po prekinitvi jemanja (positive dechallenge).

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za hidroklorotiazid/spironolakton skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo aktivno snov hidroklorotiazid/spironolakton, ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila, zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU druga zdravila, ki vsebujejo hidroklorotiazid/spironolakton, ali če bodo takšna zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilih, ki so pridobila dovoljenje za promet po nacionalnih postopkih

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.4 (zdravila morajo vsebovati najmanj naslednje informacije v tem poglavju glede te interakcije).

Sočasno jemanje zdravil, za katere je znano, da povzročajo hiperkaliemijo, in spironolaktona/hidroklorotiazida lahko povzroči hudo hiperkaliemijo.

Poglavje 4.5 (zdravila morajo vsebovati najmanj naslednje informacije v tem poglavju glede te interakcije).

Poleg drugih zdravil, ki lahko povzročajo hiperkaliemijo, sočasna uporaba trimetoprim/sulfametoksazola (kotrimoksazola) in spironolaktona/hidroklorotiazida lahko povzroči klinično pomembno hiperkaliemijo.

Poglavje 4.8

Bolezni kože in podkožja

Neznana pogostost: **Pemfigoid**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja v navodilih za uporabo

Poglavje 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo X

Opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasno jemanje zdravila X in določenih zdravil, dodatkov kalija in živil, bogatih s kalijem, lahko povzroči hudo hiperkaliemijo (zvišana koncentracija kalija v krvni plazmi). Simptomi hude hiperkaliemije lahko vključujejo mišične krče, motnje srčnega ritma, drisko, slabost (navzeo), omotico ali glavobol.

Druga zdravila in zdravilo X

- **trimetoprim in trimetoprim-sulfametoksazol**

Poglavje 4. Možni neželeni učinki

Neznana pogostost

Pemfigoid (bolezen, ki se izraža z mehurji na koži, napolnjenimi s tekočino)

Priloga III

Časovni raspored za izvajanje tega stališča

Časovni raspored za izvajanje sporazuma

Sprejetje sporazuma skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh septembra 2015
Posredovanje prevodov prilog k sporazumu pristojnim nacionalnim organom:	7. november 2015
Izvajanje sporazuma v državah članicah (imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil vlogo za spremembo):	6. januar 2016

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för riskbedömning och säkerhetsövervakning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsrapporterna (PSUR) för hydroklortiazid/spironolakton dras följande vetenskapliga slutsatser:

Interaktion mellan hydroklortiazid/spironolakton och trimetoprim-sulfametoxazol

Under rapporteringsperioden publicerades två (2) relevanta artiklar med anknytning till interaktionen mellan spironolakton och trimetoprim-sulfametoxazol. Denna interaktion förekommer främst mellan spironolakton och trimetoprim (beståndsdel i trimetoprim-sulfametoxazol), och både spironolakton och trimetoprim kan orsaka hyperkalemi. PRAC har beaktat att samtidig användning av läkemedel kända för att orsaka hyperkalemi med hydroklortiazid/spironolakton kan resultera i svår hyperkalemi. Det bör även beaktas att denna interaktion redan nämns i vissa EU-märkningar för läkemedel med endast spironolakton.

Bullös pemfigoid

Under rapporteringsperioden har sex (6) relevanta artiklar som indikerar möjlig förekomst av bullös pemfigoid efter administrering av antingen spironolakton eller hydroklortiazid identifierats vid genomsökning av den vetenskapliga litteraturen. Utöver detta fann man vid en kumulativ EudraVigilance-sökning på spironolakton och det föredragna namnet Pemphigoid (pemfigoid) 30 fall, varav 9 fall hade positiv dechallenge (symtom försvinner vid utsättning eller dossänkning).

CMDh instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännande för försäljning ändras

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för hydroklortiazid/spironolakton anser CMDh att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen (de aktiva substanserna) hydroklortiazid/spironolakton är fördelaktigt under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMDh anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller hydroklortiazid/spironolakton för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMDh att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktresumén

Avsnitt 4.4 (läkemedel bör ha minst följande information i det här avsnittet om denna interaktion).

Samtidig användning av läkemedel kända för att orsaka hyperkalemi med spironolakton/hydroklortiazid kan resultera i svår hyperkalemi.

Avsnitt 4.5 (läkemedel bör ha minst följande information i det här avsnittet om denna interaktion).

I tillägg till andra läkemedel kända för att orsaka hyperkalemi kan samtidig användning av trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol) med spironolakton/hydroklortiazid resultera i kliniskt relevant hyperkalemi.

Avsnitt 4.8

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens: Pemfigoid

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i bipacksedeln

Avsnitt 2. Vad du behöver veta innan du tar X

Varningar och försiktighet

Samtidig administrering av X med vissa läkemedel, kaliumtillskott och mat rik på kalium kan leda till svår hyperkalemi (höga kaliumnivåer i blodet). Symtom på svår hyperkalemi kan inkludera muskelkramper, oregelbunden hjärtrytm, diarré, illamående, yrsel eller huvudvärk.

Andra läkemedel och X

- **trimetoprim och trimetoprim-sulfametoxazol**

Avsnitt 4. Eventuella biverkningar

Ingen känd frekvens

Pemfigoid (ett sjukdomstillstånd med vätskefyllda blåsor på huden)

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMDh:s överenskommelse:	September 2015 CMDh-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	7 november 2015
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	6 januari 2016