

## **Anhang I**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Hydrocortison (mit Ausnahme von Arzneimitteln zur Anwendung bei Nebenniereninsuffizienz in Form von Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

### Hypertrophe Kardiomyopathie

Unter Berücksichtigung verfügbarer Daten zu hypertropher Kardiomyopathie aus klinischen Studien (Rohr et al (2014)), der Literatur (Alpert et al.(1984), Sarikabadayi et al. (2013), Scire et al. (2007), Vimala et al. (2011)) und Spontanberichten, einschließlich von Fällen mit engem zeitlichen Zusammenhang sowie positiver De-Challenge (Reaktion auf das Absetzen des Arzneimittels) und Re-Challenge (Reaktion nach erneuter Anwendung des Arzneimittels), geht der im PRAC verantwortliche Mitgliedstaat davon aus, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Hydrocortison (mit Ausnahme von Arzneimitteln zur Anwendung bei Nebenniereninsuffizienz in Form von Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung) und hypertropher Kardiomyopathie eine zumindest begründet annehmbare Möglichkeit darstellt. Der im PRAC verantwortliche Mitgliedstaat kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Hydrocortison zur systemischen Anwendung enthalten, (mit Ausnahme von Arzneimitteln zur Anwendung bei Nebenniereninsuffizienz in Form von Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung) entsprechend geändert werden sollte.

Aktualisierung von Abschnitt 4.4. (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8. (Nebenwirkungen) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels durch Hinzufügen der Nebenwirkung hypertrophe Kardiomyopathie mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ und eines Warnhinweises zu hypertropher Kardiomyopathie. Die Packungsbeilage ist entsprechend anzupassen.

### Gewichtszunahme

Auf der Grundlage verfügbarer Daten über eine Gewichtszunahme aus der Literatur (Rice et al. (2017), Roberts et al. (2014), Kivimäki et al. (2006)) und Spontanberichten, einschließlich von Fällen mit engem zeitlichen Zusammenhang sowie positiver De-Challenge erachtet der im PRAC verantwortliche Mitgliedstaat die Evidenz als ausreichend, um einen kausalen Zusammenhang zwischen Hydrocortison (mit Ausnahme von Arzneimitteln zur Anwendung bei Nebenniereninsuffizienz in Form von Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung) und einer Gewichtszunahme herzustellen. Der im PRAC verantwortliche Mitgliedstaat kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Hydrocortison zur systemischen Anwendung enthalten, (mit Ausnahme von Arzneimitteln zur Anwendung bei Nebenniereninsuffizienz in Form von Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung) entsprechend geändert werden sollte.

Aktualisierung von Abschnitt 4.8. (Nebenwirkungen) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels durch Hinzufügen der Nebenwirkung Gewichtszunahme mit der Häufigkeit „nicht bekannt“. Die Packungsbeilage ist entsprechend anzupassen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Hydrocortison (mit Ausnahme von Arzneimitteln zur Anwendung bei Nebenniereninsuffizienz in Form von Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Hydrocortison (mit Ausnahme von Arzneimitteln zur Anwendung bei Nebenniereninsuffizienz in Form von Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung) enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Hydrocortison (mit Ausnahme von Arzneimitteln zur Anwendung bei Nebenniereninsuffizienz in Form von Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

## **Anhang II**

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

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

### **Hydrocortison-Formulierungen zur systemischen Anwendung**

#### **a) Hypertrophe Kardiomyopathie**

##### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.4

Hinzufügen des folgenden Warnhinweises:

**Hypertrophe Kardiomyopathie wurde nach Anwendung von Hydrocortison bei Frühgeborenen berichtet. Daher ist eine geeignete diagnostische Beurteilung und Überwachung der Herzfunktion und -struktur durchzuführen.**

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse Herzerkrankungen mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen: **hypertrophe Kardiomyopathie bei Frühgeborenen**

##### **Packungsbeilage**

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Hydrocortison beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

**Bei der Anwendung von Hydrocortison bei Frühgeborenen kann eine Überwachung der Herzfunktion und -struktur erforderlich sein.**

Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit „nicht bekannt“: **Verdickung des Herzmuskels (hypertrophe Kardiomyopathie) bei Frühgeborenen**

#### **b) Gewichtszunahme**

##### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse Untersuchungen mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen: **Gewichtszunahme**

##### **Packungsbeilage**

Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit „nicht bekannt“: **Gewichtszunahme**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im April 2020
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	14.06.2020
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	13.08.2020