

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for bendroflumethiazid, bendroflumethiazid/kaliumklorid er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Bendroflumethiazid kan medføre en mindre stigning i calciumserumniveauet på grund af nedsættelse af tubulær udskillelse af calcium. Hypercalcæmi er en kendt klasseeffekt ved thiaziddiuretika, og der blev også identificeret og evalueret et signal for hypercalcæmi for bendroflumethiazid i løbet af rapporteringsperioden. På baggrund af vurderingen af virkningsmekanismen, de 4 relevante tilfælde, som blev identificeret i sikkerhedsdatabasen, samt litteraturgennemgangen, blev signalet bekræftet. Derfor skal bivirkningen hypercalcæmi tilføjes til produktinformationen for produkter, som indeholder bendroflumethiazid, bendroflumethiazid/kaliumklorid og ikke allerede har anført denne bivirkning.

Derudover er hypercalcæmi normalt af let sværhedsgrad, da det normalt reguleres af nedsat intestinal reabsorption på grund af nedsat produktion af paratyroideahormon i plasma. På baggrund af de gennemgåede litteraturlitteraturdata indsendt af nogle indehavere af markedsføringstilladelser kan den betydelige stigning i calciumniveauet være tegn på underliggende hyperparatyroidisme. På grund af mulig interferens anbefaler PRAC at tilføje en advarsel i produktinformationen for alle produkter, der indeholder bendroflumethiazid, bendroflumethiazid/kaliumklorid for at informere sundhedspersonalet om, at behandling med thiaziddiuretika skal seponeres før test af paratyroideafunktion udføres.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for bendroflumethiazid, bendroflumethiazid/kaliumklorid er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder bendroflumethiazid, bendroflumethiazid/kaliumklorid forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende bendroflumethiazid, bendroflumethiazid/kaliumklorid allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

Alle indehavere af markedsføringstilladelse(r)

- Punkt 4.4

Følgende advarsel skal tilføjes:

Thiazider kan nedsætte calciumudskillelsen i urinen og kan forårsage sporadisk og let forøget calcium i serum. Udtalt hypercalcæmi kan være tegn på skjult hyperparatyroidisme. Behandling med thiazider skal seponeres, før test af paratyroideafunktion udføres.

Indehavere af markedsføringstilladelser, der ikke har anført hypercalcæmi som bivirkning

- Punkt 4.8

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen Metabolisme og ernæring med hyppigheden "Ikke kendt":

Hypercalcæmi

Indlægsseddel

- Punkt 4

Højt indhold af calcium i blodet med hyppigheden "Ikke kendt"

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde september 2018
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	03/11/2018
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	02/01/2019