

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza/dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per bendroflumetiazide, bendroflumetiazide/cloruro di potassio, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

In considerazione della riduzione dell'escrezione di calcio a livello tubulare, il bendroflumetiazide può causare un lieve aumento dei livelli sierici di calcio. L'ipercalcemia è un effetto di classe noto dei diuretici tiazidici e un segnale di ipercalcemia è stato identificato e valutato anche per il bendroflumetiazide durante il periodo di segnalazione. In base all'esame del meccanismo di azione, dei 4 casi pertinenti identificati nel database di sicurezza e della rassegna della letteratura, il segnale è stato confermato. Pertanto, la reazione avversa ipercalcemia deve essere aggiunta alle informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti bendroflumetiazide, bendroflumetiazide/cloruro di potassio, che non la riportino già.

Inoltre, l'ipercalcemia è in genere lieve perché è normalmente regolata da un ridotto riassorbimento intestinale dovuto alla diminuzione della produzione di ormone paratiroideo plasmatico. In base all'esame dei dati della letteratura presentati da alcuni titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, un aumento significativo dei livelli di calcio può essere il segno di un iperparatiroidismo sottostante. In considerazione della possibile interferenza, il PRAC raccomanda l'aggiunta di un'avvertenza alle informazioni sul medicinale di tutti i prodotti contenenti bendroflumetiazide, bendroflumetiazide/cloruro di potassio al fine di informare gli operatori sanitari della necessità di interrompere i diuretici tiazidici prima di effettuare esami della funzione paratiroidea.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su bendroflumetiazide, bendroflumetiazide/cloruro di potassio il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente/dei medicinali contenenti bendroflumetiazide, bendroflumetiazide/cloruro di potassio sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti bendroflumetiazide, bendroflumetiazide/cloruro di potassio fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del medicinale autorizzato/dei medicinali autorizzati
a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Tutti i titolari dell'AIC

- Paragrafo 4.4

Deve essere aggiunta la seguente avvertenza:

I tiazidici possono ridurre l'eliminazione urinaria di calcio e possono causare un aumento intermittente e lieve nei livelli di calcio sierico. Una spiccata ipercalcemia può rilevare un iperparatiroidismo non manifesto. La terapia con i tiazidici deve essere interrotta prima di effettuare esami della funzione paratiroidea.

Tutti i titolari dell'AIC che non riportino l'ipercalcemia come reazione avversa da farmaci

- Paragrafo 4.8

Deve essere aggiunta la seguente reazione avversa nella classificazione per sistemi e organi Disturbi del metabolismo e della nutrizione con una frequenza 'Non nota':

Ipercalcemia

Foglio illustrativo

- Paragrafo 4

Livello elevato di calcio nel sangue, con la frequenza 'Non nota'

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di settembre 2018
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	3 novembre 2018
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	2 gennaio 2019