

## **Vedlegg I**

### **Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for bendroflumetiazid, bendroflumetiazid/kaliumklorid er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

På grunn av reduksjon i tubulær kalsiumekskresjon kan bendroflumetiazid forårsake en lett økning i kalsiumserumnivå. Hyperkalsemi er en kjent bivirkning hos klassen av tiaziddiuretika, og et signal om hyperkalsemi ble også identifisert og evaluert for bendroflumetiazid i løpet av rapporteringsperioden. På grunnlag av gjennomgangen av virkningsmekanismen, de 4 relevante tilfellene som er identifisert i sikkerhetsdatabasen, samt litteraturgjennomgang, ble signalet bekreftet. Derfor bør bivirkningen hyperkalsemi legges til i produktinformasjonen for produkter som inneholder bendroflumetiazid, bendroflumetiazid/kaliumklorid, hvis bivirkningen ikke allerede er oppgitt.

Videre er hyperkalsemien vanligvis mild, da den normalt reguleres ved redusert intestinal reabsorpsjon på grunn av reduksjon av produksjonen av plasmaparathyreoideahormon. På grunnlag av gjennomgang av litteraturdata som er sendt inn av noen innehavere av markedsføringstillatelsen, kan en signifikant økning i kalsiumnivå være et tegn på underliggende hyperparatyreoidisme. På grunn av mulig interferens anbefaler PRAC at det legges til en advarsel i produktinformasjonen for alle produkter som inneholder bendroflumetiazid, bendroflumetiazid/kaliumklorid, for å informere helsepersonell om at tiaziddiuretika bør seponeres før det utføres testing av paratyreoideafunksjonen.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for bendroflumetiazid, bendroflumetiazid/kaliumklorid mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder bendroflumetiazid, bendroflumetiazid/kaliumklorid er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder bendroflumetiazid, bendroflumetiazid/kaliumklorid er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

**Vedlegg II**  
**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)**

**Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene** (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

## **Preparatomtale**

Alle innehavere av markedsføringstillatelsen

- Pkt. 4.4

Følgende advarsel skal legges til:

**Tiazider kan redusere utskillelsen av kalsium i urin og forårsake intermitterende og lett forhøyet serumkalsiumnivå. Uttalt hyperkalsemi kan være tegn på underliggende hyperparatyreoidisme. Tiazidbehandling bør seponeres før testing av paratyreoideafunksjonen utføres.**

Innehavere av markedsføringstillatelsen som ikke oppgir hyperkalsemi som legemiddelbivirkning

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning skal legges til under Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer i organklassesytemet med frekvens "Ikke kjent":

## **Hyperkalsemi**

## **Pakningsvedlegg**

- Pkt. 4

**Høyt nivå av kalsium i blodet**, med frekvens "Ikke kjent"

**Vedlegg III**  
**Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

### **Tidsplan for gjennomføring av vedtaket**

|                                                                                 |                          |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Godkjennelse av CMDh-vedtak:                                                    | September 2018 CMDh-møte |
| Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter: | 3. november 2018         |
| Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad): | 2. januar 2019           |