

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de
introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para bendroflumetiazida, bendroflumetiazida/cloreto de potássio, as conclusões científicas são as seguintes:

Através da diminuição da excreção tubular de cálcio, a bendroflumetiazida pode causar um ligeiro aumento nos níveis séricos de cálcio. A hipercalcemia é um efeito conhecido dos diuréticos da classe das tiazidas, tendo sido também identificado e avaliado um sinal de hipercalcemia com a bendroflumetiazida durante o período de notificação. Com base na análise do mecanismo de ação, os 4 casos relevantes identificados na base de dados de segurança e a revisão da bibliografia, o sinal foi confirmado. Consequentemente, a reação adversa "hipercalcemia" deve ser adicionada à informação do medicamento para medicamentos que contêm bendroflumetiazida, bendroflumetiazida/cloreto de potássio e que não indicam atualmente esta reação adversa.

Adicionalmente, a hipercalcemia é frequentemente ligeira através da regulação normal pela reabsorção intestinal diminuída devido à diminuição na produção da paratormona plasmática. Com base na revisão dos dados bibliográficos apresentados por alguns titulares das autorizações de introdução no mercado, um aumento significativo nos níveis de cálcio pode ser um sinal de hiperparatiroidismo subjacente. Devido à possível interferência, o PRAC recomenda a adição de uma advertência à informação do medicamento para todos os medicamentos que contêm bendroflumetiazida, bendroflumetiazida/cloreto de potássio para informar os profissionais de saúde que os diuréticos da classe das tiazidas devem ser descontinuados antes de realizar testes da função da paratiroideia.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a bendroflumetiazida, bendroflumetiazida/cloreto de potássio, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contêm bendroflumetiazida, bendroflumetiazida/cloreto de potássio se mantém inalterado 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 que contêm bendroflumetiazida, bendroflumetiazida/cloreto de potássio estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de
procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

Todos os titulares da AIM

- Secção 4.4.

Deve ser adicionada a seguinte advertência:

As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e causar um aumento, ligeiro e intermitente, do cálcio sérico. Uma hipercalcemia marcada pode indicar um hiperparatiroidismo oculto. As tiazidas devem ser interrompidas antes da realização dos testes da função paratiroideia.

Titulares da AIM que não indicam "Hipercalcemia" como uma reação adversa ao fármaco

- Secção 4.8.

A(s) seguinte(s) reação(ões) adversa(s) deve(m) ser adicionada(s) na categoria "Doenças do metabolismo e da nutrição" da Classe de Sistemas de Órgãos com a frequência "desconhecido":

Hipercalcemia

Folheto Informativo

- Secção 4

Nível elevado de cálcio no sangue, com a frequência "desconhecido"

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de setembro de 2018
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	3 de novembro de 2018
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	2 de janeiro de 2019