

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för bendroflumetiazid, bendroflumetiazid/kaliumklorid dras följande vetenskapliga slutsatser:

Genom minskningen av tubulär kalciumutsöndring kan bendroflumetiazid orsaka en svag ökning av serumkalciumnivåer. Hyperkalcemi är en känd klasseffekt av tiaziddiuretika och en signal för hyperkalcemi identifierades också och utvärderades för bendroflumetiazid under rapporteringsperioden. Signalen bekräftades baserat på granskning av verkningsmekanismen, de fyra relevanta fall som identifierades i säkerhetsdatabasen samt litteratur. Därför bör hyperkalcemi läggas till som biverkning i produktinformationen för produkter som innehåller bendroflumetiazid, bendroflumetiazid/kaliumklorid där den inte redan är tillagd.

Dessutom är hyperkalcemi oftast lindrig eftersom den vanligtvis regleras av minskad tarmreabsorption på grund av minskad produktion av parathormon i plasma. Baserat på granskade data i litteratur som lämnats in av några innehavare av godkännande för försäljning kan en signifikant förhöjning av kalciumnivåer vara ett tecken på underliggande hyperparathyreoidism. På grund av möjlig interferens rekommenderar PRAC att lägga till en varning i produktinformationen för alla produkter som innehåller bendroflumetiazid, bendroflumetiazid/kaliumklorid för att informera sjukvårdspersonal om att tiaziddiuretika ska utsättas innan tester för paratyreoideafunktionen genomförs.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för bendroflumetiazid, bendroflumetiazid/kaliumklorid anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller bendroflumetiazid, bendroflumetiazid/kaliumklorid är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller bendroflumetiazid, bendroflumetiazid/kaliumklorid för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

Alla innehavare av godkännande för försäljning

- Avsnitt 4.4

En varning ska läggas till enligt följande:

Tiazider kan minska utsöndringen av kalcium i urinen och kan orsaka intermittent och lätt förhöjning av serumkalcium. Uttalad hyperkalcemi kan vara bevis på dold hyperparatyreoidism. Tiazider ska sättas ut innan tester för paratyreoideafunktionen utförs.

För innehavare av godkännande för försäljning som inte anger hyperkalcemi som biverkning av läkemedlet

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystem Metabolism och nutrition med frekvensen "Ingen känd frekvens":

Hyperkalcemi

Bipacksedel

- Avsnitt 4

Hög nivå av kalcium i blodet, med frekvensen " Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)"

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	September 2018 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	3 november 2018
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	2 januari 2019