

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt indapamiaa koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Erektiohäiriöt

Läáketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo kirjallisuudesta ja spontaaniraporteista saatavissa olevien erektiohäiriöitä koskevien tietojen perusteella, mukaan lukien joissakin tapauksissa läheisen ajallisen yhteyden, oireiden häviämisen altistuksen lopettamisen jälkeen ja uusiutumisen altistusta jatkettaessa perusteella, että syy-yhteys indapamidin ja haittavaikutuksen erektiohäiriö välillä on vähintään kohtalaisen mahdollinen.

Hypomagnesemia

Läáketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo kirjallisuudesta ja spontaaniraporteista saatavissa olevien hypomagnesemiaa koskevien tietojen perusteella, mukaan lukien joissakin tapauksissa läheisen ajallisen yhteyden, oireiden häviämisen altistuksen lopettamisen jälkeen ja todennäköisen vaikutusmekanismin perusteella, että syy-yhteys indapamidin ja haittavaikutuksen hypomagnesemia välillä on vähintään kohtalaisen mahdollinen.

Hypokloremia

Läáketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo kirjallisuudesta ja spontaaniraporteista saatavissa olevien hypokloremiaa koskevien tietojen, mukaan lukien joissakin tapauksissa läheisen ajallisen yhteyden, oireiden häviämisen altistuksen lopettamisen jälkeen ja todennäköisen vaikutusmekanismin perusteella, että syy-yhteys indapamidin ja haittavaikutuksen hypokloremia välillä on vähintään kohtalaisen mahdollinen.

Hypokalemia

Läáketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo kliinisistä tutkimuksista ja kirjallisuudesta saatavissa olevien hypokalemiaa koskevien tietojen sekä todennäköisen vaikutusmekanismin perusteella, että syy-yhteys indapamidin ja hypokalemian välillä on varmistettu.

Hyponatremia

Läáketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoo kliinisistä tutkimuksista ja kirjallisuudesta saatavissa olevien hyponatremiaa koskevien tietojen sekä todennäköisen vaikutusmekanismin perusteella, että syy-yhteys indapamidin ja hyponatremian välillä on varmistettu.

Läáketurvallisuuden riskinarviointikomitea päätteli, että indapamia sisältävien valmisteiden valmistetiedot pitää päivittää vastaavasti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Indapamiaa koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että indapamia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin indapamia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleiviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Seuraava varoitus pitää lisätä:

Plasman kaliumpitoisuus:

Todettu hypokalemia tulee korjata. Seerumin pienen magnesiumpitoisuuden yhteydessä havaittu hypokalemia ei välttämättä reagoi hoitoon, ellei seerumin magnesiumpitoisuutta korjata.

Plasman magnesiumpitoisuus:

Tiatsidien ja niiden sukuisten diureettien, mukaan lukien indapamidin, on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mistä saattaa seurata hypomagnesemia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

- Kohta 4.5

Yhteisvaikutuksia pitää muuttaa seuraavasti:

Digitalisvalmisteet:

Hypokalemia ja/tai hypomagnesemia altistaa/altistavat digitalisen toksisille vaikutuksille. Plasman kaliumpitoisuutta, magnesiumpitoisuutta ja EKG:tä tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa hoitoa.

- Kohta 4.8

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat hypokalemia, ihon yliherkkyysoireet potilailla, joilla on alttius allergialle ja astmalle sekä makulopapulaarisille ihottumille.

Indapamidi 1,5 mg

Kliinisissä tutkimuksissa on todettu hypokalemiaa (plasman kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l) 10 %:lla potilaista ja < 3,2 mmol/l 4 %:lla potilaista 4–6 viikon hoidon jälkeen. Kahdentoista viikon hoidon jälkeen keskimääräinen plasman kaliumpitoisuuden pieneneminen oli 0,23 mmol/l.

Indapamidi 2,5 mg

Kliinisissä tutkimuksissa on todettu hypokalemiaa (plasman kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l) 25 %:lla potilaista ja < 3,2 mmol/l 10 %:lla potilaista 4–6 viikon hoidon jälkeen. Kahdentoista viikon hoidon jälkeen keskimääräinen plasman kaliumpitoisuuden pieneneminen oli 0,41 mmol/l.

Valtaosa kliinisistä haittavaikutuksista ja poikkeavista laboratoriolöydöksistä on annoksesta riippuvaisia.

Elinjärjestelmäluokka Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Haittavaikutuksen hypokalemia yleisyydeksi pitää muuttaa yleinen: ~~Kaliumvaje ja hypokalemia ovat erityisen vakavia tietyissä riskiryhmissä~~ Hypokalemia (ks. kohta 4.4), yleisyys ~~Tuntematon~~ Yleinen

Haittavaikutuksen hyponatremia yleisyydeksi pitää muuttaa melko harvinainen: Hyponatremia (ks. kohta 4.4), yleisyys ~~Tuntematon~~ Melko harvinainen

Seuraavat haittavaikutukset pitää lisätä elinjärjestelmään Aineenvaihdunta ja ravitsemus yleisyyden harvinainen kohdalle:

Elinjärjestelmäluokka Aineenvaihdunta ja ravitsemus

- **Hypokloremia, yleisyys Harvinainen**
- **Hypomagneemia, yleisyys Harvinainen**

Seuraavat haittavaikutukset pitää lisätä elinjärjestelmään Sukupuolielimet ja rinnat yleisyyden melko harvinainen kohdalle:

Elinjärjestelmäluokka Sukupuolielimet ja rinnat:

- **Erektiohäiriö, yleisyys Melko harvinainen**

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Indapamidivahvuuksien 1,5 mg ja 2,5 mg vertailu vaiheiden II ja III tutkimuksissa plasman kaliumanalyysin perusteella osoitti indapamidin annosriippuvaisen vaikutuksen:

- **Indapamidi 1,5 mg: Plasman kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l todettiin 10 %:lla potilaista ja < 3,2 mmol/l 4 %:lla potilaista 4–6 viikon hoidon jälkeen. Kahdentoista viikon hoidon jälkeen keskimääräinen plasman kaliumpitoisuuden pieneneminen oli 0,23 mmol/l.**
- **Indapamidi 2,5 mg: Plasman kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l todettiin 25 %:lla potilaista ja < 3,2 mmol/l 10 %:lla potilaista 4–6 viikon hoidon jälkeen. Kahdentoista viikon hoidon jälkeen keskimääräinen plasman kaliumpitoisuuden pieneneminen oli 0,41 mmol/l.**

Pakkausseloste

Kohta 4:

Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- **veren alhainen kaliumpitoisuus**

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta):

- **veren alhainen natriumpitoisuus, joka voi johtaa nestehukkaan ja alhaiseen verenpaineeseen**
- **impotenssi (kyvyttömyys saada erektio tai säilyttää se).**

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta):

- **veren alhainen kloridipitoisuus**
- **veren alhainen magnesiumipitoisuus**

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- ~~veren alhainen kaliumpitoisuus~~
- ~~veren alhainen natriumpitoisuus, joka voi johtaa nestehukkaan ja alhaiseen verenpaineeseen~~

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous heinäkuu
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	6. syyskuuta 2021
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	4. marraskuuta 2021