

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor indapamide, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Erectiestoornis

Met het oog op beschikbare gegevens over erectiestoornis uit de literatuur, spontane meldingen die in sommige gevallen een nauw temporeel verband omvatten, een positieve dechallenge en rechallenge, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen indapamide en de bijwerking erectiestoornis ten minste een redelijke mogelijkheid is.

Hypomagnesiëmie

Met het oog op beschikbare gegevens over hypomagnesiëmie uit de literatuur, spontane meldingen die in sommige gevallen een nauw temporeel verband omvatten, een positieve dechallenge en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen indapamide en de bijwerking hypomagnesiëmie ten minste een redelijke mogelijkheid is.

Hypochloremie

Met het oog op beschikbare gegevens over hypochloremie uit de literatuur, spontane meldingen die in sommige gevallen een nauw temporeel verband omvatten, een positieve dechallenge en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen indapamide en de bijwerking hypochloremie ten minste een redelijke mogelijkheid is.

Hypokaliëmie

Met het oog op beschikbare gegevens over hypokaliëmie uit klinische onderzoeken, de literatuur en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat er een causaal verband tussen indapamide en hypokaliëmie is vastgesteld.

Hyponatriëmie

Met het oog op beschikbare gegevens over hyponatriëmie uit klinische onderzoeken, de literatuur en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat er een causaal verband tussen indapamide en hyponatriëmie is vastgesteld.

Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die indapamide bevatten dienovereenkomstig gewijzigd dient te worden.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor indapamide is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) indapamide bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die indapamide bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Er dient een waarschuwing als volgt te worden toegevoegd:

Plasmakalium:

Eventuele hypokaliëmie moet worden gecorrigeerd. **Hypokaliëmie die verband blijkt te houden met lage serummagnesiumconcentratie kan refractair zijn voor behandeling, tenzij het serummagnesium wordt gecorrigeerd.**

Plasmamagnesium:

Er is aangetoond dat thiazide- en verwante diuretica, waaronder indapamide, de urinaire excretie van magnesium kunnen verhogen, hetgeen kan leiden tot hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5 en 4.8).

- Rubriek 4.5

De interacties dienen als volgt te worden gewijzigd:

Digitalispreparaten:

Hypokaliëmie **en/of hypomagnesiëmie** ~~begunstigt~~ **begunstigen** de toxische effecten van digitalis. Monitoring van plasmakalium, **magnesium** en ECG en, indien nodig, aanpassing van de behandeling, wordt aanbevolen.

- Rubriek 4.8

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn **hypokaliëmie**, overgevoeligheidsreacties, voornamelijk dermatologisch, bij personen met een predispositie tot allergische en astmatische reacties en maculopapulaire rash.

Voor indapamide 1,5 mg

~~Tijdens klinische onderzoeken werd hypokaliëmie (plasmakalium <3,4 mmol/l) waargenomen bij 10% van de patiënten en <3,2 mmol/l bij 4% van de patiënten na 4 tot 6 weken behandeling. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling van het plasmakalium 0,23 mmol/l.~~

Voor indapamide 2,5 mg

~~Tijdens klinische onderzoeken werd hypokaliëmie (plasmakalium <3,4 mmol/l) waargenomen bij 25% van de patiënten en <3,2 mmol/l bij 10% van de patiënten na 4 tot 6 weken behandeling. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling van het plasmakalium 0,41 mmol/l.~~

~~De meeste bijwerkingen betreffende klinische of laboratoriumparameters zijn dosisafhankelijk. Systeem/orgaanklasse 'Voedings- en stofwisselingsstoornissen'~~

De frequentie van de bijwerking hypokaliëmie dient gewijzigd te worden in ‘vaak’: ~~Kaliumdepletie met hypokaliëmie, met name ernstig in bepaalde populaties met verhoogd risico~~ **Hypokaliëmie** (zie rubriek 4.4), frequentie ~~Niet bekend~~ **Vaak**

De frequentie van de bijwerking hyponatriëmie dient gewijzigd te worden in ‘soms’: Hyponatriëmie, (zie rubriek 4.4), frequentie ~~Niet bekend~~ **Soms**

De volgende bijwerkingen dienen onder systeem/orgaanklasse ‘Voedings- en stofwisselingsstoornissen’ te worden toegevoegd met een frequentie ‘zelden’:

Systeem/orgaanklasse ‘Voedings- en stofwisselingsstoornissen’

- **Hypochloremie, frequentie Zelden**
- **Hypomagnesiëmie, frequentie Zelden**

De volgende bijwerkingen dienen onder systeem/orgaanklasse ‘Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen’ te worden toegevoegd met een frequentie ‘soms’:

Systeem/orgaanklasse ‘Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen’:

- **Erectiestoornis, frequentie Soms**

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bij fase II- en III-onderzoeken waarin indapamide 1,5 mg en 2,5 mg werden vergeleken, liet plasmakaliumanalyse een dosisafhankelijk effect van indapamide zien:

- **Indapamide 1,5 mg: plasmakalium <3,4 mmol/l werd waargenomen bij 10% van de patiënten en < 3,2 mmol/l bij 4% van de patiënten na 4 tot 6 weken behandeling. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling van het plasmakalium 0,23 mmol/l.**
- **Indapamide 2,5 mg: plasmakalium <3,4 mmol/l werd waargenomen bij 25% van de patiënten en < 3,2 mmol/l bij 10% van de patiënten na 4 tot 6 weken behandeling. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling van het plasmakalium 0,41 mmol/l.**

Bijsluiter

Rubriek 4:

Vaak (kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen voorkomen):

- **Lage kaliumspiegel in het bloed**

Soms (kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen voorkomen):

- **Lage natriumspiegel in het bloed, wat kan leiden tot uitdroging en lage bloeddruk**
- **Impotentie (geen stijve penis krijgen of behouden bij seksuele opwinding).**

Zelden (kunnen bij maximaal 1 op de 1000 mensen voorkomen):

- **Lage chloridespiegel in het bloed**
- **Lage magnesiumspiegel in het bloed**

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- ~~lage kaliumspiegel in het bloed,~~
- ~~lage natriumspiegel in het bloed, wat kan leiden tot uitdroging en lage bloeddruk,~~

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Juli 2021, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	6 september 2021
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	4 november 2021