

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Vitenskapelige konklusjoner

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

Erektile dysfunksjon

I lys av tilgjengelige data om erektil dysfunksjon fra litteraturen, spontanrapporter, inkludert noen tilfeller med en nær tidsmessig sammenheng, en positiv dechallenge og rechallenge, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom indapamid og bivirkningen erektil dysfunksjon i det minste er en rimelig mulighet.

Hypomagnesemi

I lys av tilgjengelige data om hypomagnesemi fra litteraturen, spontanrapporter, inkludert noen tilfeller med en nær tidsmessig sammenheng, en positiv dechallenge og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom indapamid og bivirkningen hypomagnesemi i det minste er en rimelig mulighet.

Hypokloremi

I lys av tilgjengelige data om hypokloremi fra litteraturen, spontanrapporter, inkludert noen tilfeller med en nær tidsmessig sammenheng, en positiv dechallenge og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom indapamid og bivirkningen hypokloremi i det minste er en rimelig mulighet.

Hypokalemi

I lys av tilgjengelige data om hypokalemi fra kliniske studier og litteraturen, og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom indapamid og hypokalemi er fastslått.

Hyponatremi

I lys av tilgjengelige data om hyponatremi fra kliniske studier og litteraturen, og i lys av en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom indapamid og hyponatremi er fastslått.

PRAC konkluderte med at produktinformasjonen til legemidler som inneholder indapamid bør endres i henhold til dette.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for indapamid mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder indapamid 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 indapamid er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjeningsprosedyrer 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

- Punkt 4.4

Det skal legges til en advarsel som følger:

Plasmakalium:

Påvisning av hypokalemi krever at dette korrigeres. **Hypokalemi funnet i forbindelse med lav serumkonsentrasjon av magnesium kan være behandlingsrefraktær med mindre serummagnesium korrigeres.**

Plasmamagnesium:

Tiazider og beslektede diuretika, inkludert indapamid, er vist å øke urinutskillelse av magnesium, noe som kan medføre hypomagneseми (se pkt. 4.5 og 4.8).

- Punkt 4.5

Interaksjonene skal endres som følger:

Digitalispreparater:

Hypokalemi **og/eller hypomagneseми** ~~som disponerer~~ **disponerer** for de toksiske effektene av digitalis. Monitorering av plasmakalium, **-magnesium** og EKG er anbefalt, samt ved behov, justering av behandlingen.

- Punkt 4.8

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene er **hypokalemi**, overfølsomhetsreaksjoner, hovedsakelig dermatologiske, hos forsøkspersoner disponert for allergiske og astmatiske reaksjoner og makulopapuløse utslett.

For indapamid 1,5 mg

I kliniske studier ble det sett hypokalemi (plasmakalium $< 3,4$ mmol/l) hos 10 % av pasientene og $< 3,2$ mmol/l hos 4 % av pasientene etter 4 til 6 ukers behandling. Etter 12 ukers behandling var gjennomsnittlig reduksjon i plasmakalium 0,23 mmol/l.

For indapamid 2,5 mg

I kliniske studier ble det sett hypokalemi (plasmakalium $< 3,4$ mmol/l) hos 25 % av pasientene og $< 3,2$ mmol/l hos 10 % av pasientene etter 4 til 6 ukers behandling. Etter 12 ukers behandling var gjennomsnittlig reduksjon i plasmakalium 0,41 mmol/l.

De fleste bivirkningene relatert til kliniske eller laboratorieparametere er doseavhengige.

Organisk system Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Frekvensen av bivirkningen hypokalemi skal endres til "vanlige": ~~Kaliumtap med hypokalemi, særlig alvorlig i visse høyrisikopopulasjoner~~ **Hypokalemi** (se pkt. 4.4), frekvens ~~Ikke kjent~~ **Vanlige**

Frekvensen av bivirkningen hyponatremi skal endres til "mindre vanlige": Hyponatremi (se pkt. 4.4), frekvens ~~Ikke kjent~~ **Mindre vanlige**

Følgende bivirkninger skal legges til under organklasserettet Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer med frekvensen "sjeldne":

Organklasserettet Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

- **Hypokloremi, frekvens Sjeldne**
- **Hypomagnesemi, frekvens Sjeldne**

Følgende bivirkninger skal legges til under organklasserettet Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer med frekvensen "mindre vanlige":

Organklasserettet Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:

- **Erekttil dysfunksjon, frekvens Mindre vanlige**

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I fase II- og III-studier som sammenlignet indapamid 1,5 mg og 2,5 mg, viste analyse av plasmakalium en doseavhengig effekt av indapamid:

- **Indapamid 1,5 mg: Plasmakalium < 3,4 mmol/l ble sett hos 10 % av pasientene og < 3,2 mmol/l hos 4 % av pasientene etter 4 til 6 ukers behandling. Etter 12 ukers behandling var gjennomsnittlig reduksjon i plasmakalium 0,23 mmol/l.**
- **Indapamid 2,5 mg: Plasmakalium < 3,4 mmol/l ble sett hos 25 % av pasientene og < 3,2 mmol/l hos 10 % av pasientene etter 4 til 6 ukers behandling. Etter 12 ukers behandling var gjennomsnittlig reduksjon i plasmakalium 0,41 mmol/l.**

Pakningsvedlegg

Avsnitt 4:

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- **Lavt kaliumnivå i blodet**

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- **Lavt natriumnivå i blodet, som kan medføre uttørring og lavt blodtrykk**
- **Impotens (manglende evne til å få eller beholde en ereksjon).**

Sjeldne (kan ramme opptil 1 av 1000 personer):

- **Lavt kloridnivå i blodet**
- **Lavt magnesiumnivå i blodet**

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data):

- ~~lavt kaliumnivå i blodet,~~
- ~~lavt natriumnivå i blodet, som kan medføre uttørring og lavt blodtrykk,~~

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Juli 2021 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	6. september 2021
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	4. november 2021