

## **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 indapamid dras följande vetenskapliga slutsatser:

### Erekttil dysfunktion

Mot bakgrund av tillgängliga data om erektil dysfunktion från litteraturen, spontana rapporter, inklusive ett i vissa fall ett nära tidssamband, en positiv dechallenge och rechallenge, anser PRAC att ett orsakssamband mellan indapamid och biverkningen erektil dysfunktion är åtminstone en rimlig möjlighet.

### Hypomagnesemi

Mot bakgrund av tillgängliga data om hypomagnesemi från litteraturen, spontana rapporter, inklusive ett i vissa fall ett nära tidssamband, en positiv dechallenge och en rimlig verkningsmekanism anser PRAC att ett orsakssamband mellan indapamid och biverkningen hypomagnesemi är åtminstone en rimlig möjlighet.

### Hypokloremi

Mot bakgrund av tillgängliga data om hypokloremi från litteraturen, spontana rapporter, inklusive ett i vissa fall ett nära tidssamband, en positiv dechallenge och en rimlig verkningsmekanism anser PRAC att ett orsakssamband mellan indapamid och biverkningen hypokloremi är åtminstone en rimlig möjlighet.

### Hypokalemi

Mot bakgrund av tillgängliga data om hypokalemi från kliniska studier och litteraturen samt en rimlig verkningsmekanism anser PRAC att ett orsakssamband mellan indapamid och hypokalemi har fastställts.

### Hyponatremi

Mot bakgrund av tillgängliga data om hyponatremi från kliniska studier och litteraturen samt en rimlig verkningsmekanism anser PRAC att ett orsakssamband mellan indapamid och hyponatremi har fastställts.

PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för de läkemedel som innehåller indapamid ska ändras i enlighet med detta.

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

## **Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för indapamid anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller indapamid 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 indapamid 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

- Avsnitt 4.4

Följande varning ska läggas till:

Plasmakalium:

Påvisad hypokalemi ska korrigeras. **Hypokalemi som påträffas i samband med låg magnesiumhalt i serum kan vara refraktär mot behandling om inte serummagnesium korrigeras.**

### **Plasmamagnesium:**

**Tiazider och besläktade diuretika inklusive indapamid har visat ökad utsöndring av magnesium via urinen, vilket kan resultera i hypomagnesemi (se avsnitt 4.5 och 4.8).**

- Avsnitt 4.5

Interaktionerna ska ändras på följande sätt:

Digitalispreparat:

Hypokalemi **och/eller hypomagnesemi** predisponerar ~~predisponerar~~ för de toxiska effekterna av digitalis. Övervakning av plasmakalium, **plasmamagnesium** och EKG rekommenderas och vid behov ska behandlingen ändras.

- Avsnitt 4.8

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna är **hypokalemi**, överkänslighetsreaktioner, huvudsakligen dermatologiska, hos personer med benägenhet för allergiska och astmatiska reaktioner och makulopapulösa hudutslag.

### **Indapamid 1,5 mg**

I kliniska prövningar observerades hypokalemi (plasmakalium  $<3,4$  mmol/l) hos 10 % av patienterna och  $<3,2$  mmol/l hos 4 % av patienterna efter 4 till 6 veckors behandling. Efter 12 veckors behandling var den genomsnittliga minskningen av plasmakalium 0,23 mmol/l.

### **Indapamid 2,5 mg**

I kliniska prövningar observerades hypokalemi (plasmakalium  $<3,4$  mmol/l) hos 25 % av patienterna och  $<3,2$  mmol/l hos 10 % av patienterna efter 4 till 6 veckors behandling. Efter 12 veckors behandling var den genomsnittliga minskningen av plasmakalium 0,41 mmol/l.

Majoriteten av kliniska biverkningarna eller laboratorieparametrar är dosberoende.

Organsystemklass Metabolism och nutrition

Frekvensen för biverkningen hypokalemi ska ändras till ”vanliga”: ~~Kaliumbrist med hypokalemi är särskilt allvarligt hos vissa högriskpopulationer~~ **Hypokalemi** (se avsnitt 4.4), frekvens ~~Ingen känd frekvens~~ **Vanliga**

Frekvensen för biverkningen hyponatremi ska ändras till ”mindre vanliga”: Hyponatremi (se avsnitt 4.4) frekvens **Mindre vanliga**

Följande biverkningar ska läggas till med frekvensen ”sällsynta” under organsystemklassen Metabolism och nutrition:

Organsystemklass Metabolism och nutrition

- **Hypokloremi**, frekvens **Sällsynta**
- **Hypomagnesemi**, frekvens **Sällsynta**

Följande biverkningar ska läggas till med frekvensen ”mindre vanliga” under organsystemklassen Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Organsystemklass Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

- **Erektill dysfunktion**, frekvens **Mindre vanliga**

### **Beskrivning av utvalda biverkningar**

**Under fas II och III-studier där indapamid 1,5 mg och 2,5 mg jämfördes, visade plasmakaliumanalys en dosberoende effekt av indapamid:**

- **Indapamid 1,5 mg: Plasmakalium <3,4 mmol/l observerades hos 10 % av patienterna och <3,2 mmol/l hos 4 % av patienterna efter 4 till 6 veckors behandling. Efter 12 veckors behandling var den genomsnittliga minskningen av plasmakalium 0,23 mmol/l.**
- **Indapamid 2,5 mg: Plasmakalium <3,4 mmol/l observerades hos 25 % av patienterna och <3,2 mmol/l hos 10 % av patienterna efter 4 till 6 veckors behandling. Efter 12 veckors behandling var den genomsnittliga minskningen av plasmakalium 0,41 mmol/l.**

### **Bipacksedel**

Avsnitt 4:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 patienter):

- **Låg kaliumhalt i blodet**

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- **Låg natriumhalt i blodet vilket kan ge upphov till uttorkning och lågt blodtryck**
- **Impotens (oförmåga att få eller upprätthålla erektion).**

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 patienter):

- **Låg kloridhalt i blodet**
- **Låg magnesiumhalt i blodet**

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- För låg kaliumhalt i blodet
- För låg natriumhalt i blodet vilket kan ge upphov till uttorkning och lågt blodtryck

### **Bilaga III**

#### **Tidtabell för implementering av detta ställningstagande**

## Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

|   |                  |
|---|------------------|
| Antagande av CMD(h):s ställningstagande:  | Juli CMD(h)-möte |
| Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:                             | 6 september 2021 |
| Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning): | 4 november 2021  |