

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for indapamid er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Erektile dysfunktion

I betragtning af tilgængelige data om erektil dysfunktion fra litteraturen, spontane rapporter, der i nogle tilfælde omfattede et tæt tidsmæssigt forhold, en positiv dechallenge og rechallenge, vurderer PRAC, at en kausal årsagssammenhæng mellem indapamid og bivirkningen erektil dysfunktion i det mindste er en rimelig mulighed.

Hypomagnesiæmi

I betragtning af tilgængelige data om hypomagnesiæmi fra litteraturen, spontane rapporter, der i nogle tilfælde omfattede et tæt tidsmæssigt forhold, en positiv dechallenge, og i betragtning af en sandsynlig virkningsmekanisme, vurderer PRAC, at en kausal årsagssammenhæng mellem indapamid og bivirkningen hypomagnesiæmi i det mindste er en rimelig mulighed.

Hypochloræmi

I betragtning af tilgængelige data om hypochloræmi fra litteraturen, spontane rapporter, der i nogle tilfælde omfattede et tæt tidsmæssigt forhold, en positiv dechallenge, og i betragtning af en sandsynlig virkningsmekanisme, vurderer PRAC, at en kausal årsagssammenhæng mellem indapamid og bivirkningen hypochloræmi i det mindste er en rimelig mulighed.

Hypokaliæmi

I betragtning af tilgængelige data om hypokaliæmi fra kliniske studier, litteraturen, og i betragtning af en sandsynlig virkningsmekanisme, vurderer PRAC, at der er etableret en kausal årsagssammenhæng mellem indapamid og hypokaliæmi.

Hyponatriæmi

I betragtning af tilgængelige data om hyponatriæmi fra kliniske studier, litteraturen, og i betragtning af en sandsynlig virkningsmekanisme, vurderer PRAC, at der er etableret en kausal årsagssammenhæng mellem indapamid og hyponatriæmi.

PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder indapamid, skal ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for indapamid er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder indapamid, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende indapamid allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

~~Æ~~ndringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Der skal tilføjes følgende advarsel:

Plasmakalium:

Påvisning af hypokaliæmi nødvendiggør korrektion heraf. **Hypokaliæmi påvist i forbindelse med lav serummagnesiumkoncentration kan være refraktær for behandling, medmindre serummagnesium korrigeres.**

Plasmamagnesium:

Thiazider og beslægtede diuretika, herunder indapamid, har vist sig at øge magnesiumudskillelsen i urinen, hvilket kan resultere i hypomagnesiæmi (se pkt. 4.5 og 4.8).

- Pkt. 4.5

Interaktionen skal ændres som følger:

Digitalis-præparater:

Hypokaliæmi **og/eller hypomagnesiæmi prædisponerer** ~~disponerer~~ til de toksiske effekter af digitalis. Måling af plasmakalium, **-magnesium** og EKG anbefales, og om nødvendigt justering af behandlingen.

- Pkt. 4.8

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger er **hypokaliæmi**, hypersensitivitetsreaktioner, hovedsageligt dermatologiske, hos individer med prædisponering for allergiske og astmatiske reaktioner og makulopapuløse udslæt.

For indapamid 1,5 mg

Under kliniske studier blev hypokaliæmi (plasmakalium $< 3,4$ mmol/l) set hos 10 % af patienterne og $< 3,2$ mmol/l hos 4 % af patienterne efter 4-6 ugers behandling. Efter 12 ugers behandling var det gennemsnitlige fald i plasmakalium 0,23 mmol/l.

For indapamid 2,5 mg

Under kliniske studier blev hypokaliæmi (plasmakalium $< 3,4$ mmol/l) set hos 25 % af patienterne og $< 3,2$ mmol/l hos 10 % af patienterne efter 4-6 ugers behandling. Efter 12 ugers behandling var det gennemsnitlige fald i plasmakalium 0,41 mmol/l.

Hovedparten af de biokemiske og kliniske bivirkninger er dosisafhængige.

Systemorganklasse Metabolisme og ernæring

Hyppigheden af bivirkningen hypokaliæmi skal ændres til "almindelig": ~~Kaliumdepletering med hypokaliæmi, specielt alvorligt hos visse højrisikopatienter~~ **Hypokaliæmi** (se pkt. 4.4), hyppighed ~~Ikke kendt~~ **Almindelig**

Hyppigheden af bivirkningen hyponatriæmi skal ændres til "ikke almindelig": Hyponatriæmi (se pkt. 4.4), hyppighed ~~Ikke kendt~~ **Ikke almindelig**

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen Metabolisme og ernæring med hyppigheden ”sjælden”:

Systemorganklasse Metabolisme og ernæring

- **Hypochloræmi**, hyppighed **Sjælden**
- **Hypomagnesiæmi**, hyppighed **Sjælden**

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen Det reproduktive system og mammae med hyppigheden ”ikke almindelig”:

Systemorganklasse Det reproduktive system om mammae

- **Erektile dysfunktion**, hyppighed **Ikke almindelig**

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Under fase II og III-studier, der sammenlignede indapamid 1,5 mg og 2,5 mg, viste analyse af plasmakalium en dosisafhængig effekt af indapamid:

- **Indapamid 1,5 mg: Plasmakalium < 3,4 mmol/l blev set hos 10 % af patienterne og < 3,2 mmol/l hos 4 % af patienterne efter 4-6 ugers behandling. Efter 12 ugers behandling var det gennemsnitlige fald i plasmakalium 0,23 mmol/l.**
- **Før indapamid 2,5 mg: Plasmakalium < 3,4 mmol/l blev set hos 25 % af patienterne og < 3,2 mmol/l hos 10 % af patienterne efter 4-6 ugers behandling. Efter 12 ugers behandling var det gennemsnitlige fald i plasmakalium 0,41 mmol/l.**

Indlægsseddel

- Punkt 4:

Almindelige (forekommer hos op til 1 ud af 10 patienter):

- **Lavt indhold af kalium i blodet**

Ikke almindelige (forekommer hos op til 1 ud af 100 patienter):

- **Lavt indhold af natrium i blodet, hvilket kan give væskemangel og lavt blodtryk**
- **Impotens (manglende evne til at få eller opretholde rejssning).**

Sjældne (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- **Lavt indhold af klorid i blodet**
- **Lavt indhold af magnesium i blodet**

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke bestemmes ud fra tilgængelige data):

- lavt indhold af kalium i blodet,
- lavt indhold af natrium i blodet, hvilket kan give væskemangel og lavt blodtryk,

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde juli 2021
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	06/09/2021
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	04/11/2021