

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Indapamid wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Erektile Dysfunktion

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und Spontanberichten zu erektiler Dysfunktion, einschließlich einiger Fälle, die einen engen zeitlichen Zusammenhang aufweisen, einer positiven De-Challenge und Re-Challenge, hält der PRAC den kausalen Zusammenhang zwischen Indapamid und der Nebenwirkung erektile Dysfunktion zumindest für eine begründete Möglichkeit.

Hypomagnesiämie

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und Spontanberichten zu Hypomagnesiämie, einschließlich einiger Fälle, die einen engen zeitlichen Zusammenhang aufweisen, einer positiven De-Challenge und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus, hält der PRAC den kausalen Zusammenhang zwischen Indapamid und der Nebenwirkung Hypomagnesiämie zumindest für eine begründete Möglichkeit.

Hypochlorämie

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und Spontanberichten zu Hypochlorämie, einschließlich einiger Fälle, die einen engen zeitlichen Zusammenhang aufweisen, einer positiven De-Challenge und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus, hält der PRAC den kausalen Zusammenhang zwischen Indapamid und der Nebenwirkung Hypochlorämie zumindest für eine begründete Möglichkeit.

Hypokaliämie

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu Hypokaliämie aus klinischen Studien, aus der Literatur und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus, hält der PRAC den kausalen Zusammenhang zwischen Indapamid und Hypokaliämie für begründet.

Hyponatriämie

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu Hyponatriämie aus klinischen Studien, aus der Literatur und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus, hält der PRAC den kausalen Zusammenhang zwischen Indapamid und Hyponatriämie für begründet.

Der PRAC kommt zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Indapamid enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Indapamid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Indapamid enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Indapamid enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder

künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis muss eingefügt werden, wie folgt:

Kaliumplasmaspiegel:

Eine Hypokaliämie muss korrigiert werden. **Eine Hypokaliämie, die in Zusammenhang mit niedrigen Magnesiumkonzentrationen im Serum auftritt, kann therapierefraktär sein, sofern der Magnesiumspiegel im Serum nicht korrigiert wird.**

Magnesiumplasmaspiegel:

Es hat sich gezeigt, dass Thiazide und verwandte Diuretika, einschließlich Indapamid, die Ausscheidung von Magnesium über den Urin erhöhen, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

- Abschnitt 4.5

Wechselwirkungen sollten wie folgt geändert werden:

Digitalispräparate

Hypokaliämie **und/oder Hypomagnesiämie begünstigen**, die die toxischen Nebenwirkungen der Digitalisglykoside ~~begünstigt~~. Eine Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels, **Magnesiumplasmaspiegels** und EKG-Überwachung wird empfohlen, ggf. sollte die Therapie angepasst werden.

- Abschnitt 4.8

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind **Hypokaliämie**, Überempfindlichkeitsreaktionen, vor allem seitens der Haut, bei Patienten mit einer Prädisposition für allergische und asthmatische Reaktionen sowie makulopapulöse Ausschläge.

Für Indapamid 1,5mg

~~Im Verlauf klinischer Prüfungen wurde nach vier bis sechswöchiger Behandlung bei 10 % der Patienten ein Abfall des Kaliumplasmaspiegels auf unter 3,4 mmol/l und bei 4 % der Patienten auf unter 3,2 mmol/l beobachtet. Nach 12 wöchiger Therapie betrug die durchschnittliche Abnahme des Kaliumplasmaspiegels 0,23 mmol/l.~~

Für Indapamid 2,5mg

~~Im Verlauf klinischer Studien wurde nach 4 bis 6 wöchiger Behandlung bei 25 % der Patienten eine Hypokaliämie mit einem Kaliumplasmaspiegel < 3,4 mmol/l und bei 10 % der Patienten < 3,2 mmol/l beobachtet. Nach 12 wöchiger Therapie betrug die durchschnittliche Abnahme des Kaliumplasmaspiegels 0,41 mmol/l.~~

Die Mehrzahl der Nebenwirkungen bezüglich klinischer und laborchemischer Parameter ist dosisabhängig.

Systemorganklasse Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkung Hypokaliämie sollte auf „häufig“ geändert werden; ~~Abfall des Kaliumspiegels mit Hypokaliämie, besonders schwerwiegend bei bestimmten Risikogruppen~~
Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.4), Häufigkeit ~~Nicht bekannt~~ **Häufig**

Die Häufigkeit der Nebenwirkung Hyponatriämie sollte auf „gelegentlich“ geändert werden:
Hyponatriämie (siehe Abschnitt 4.4.), Häufigkeit ~~Nicht bekannt~~ **Gelegentlich**

Die folgenden Nebenwirkungen müssen in der Systemorganklasse Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen mit einer Häufigkeit „Selten“ hinzugefügt werden:

Systemorganklasse Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

- **Hypochlorämie**, Häufigkeit **Selten**
- **Hypomagnesiämie**, Häufigkeit **Selten**

Die folgenden Nebenwirkungen müssen in der Systemorganklasse Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse mit einer Häufigkeit „Gelegentlich“ hinzugefügt werden:

Systemorganklasse Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

- **Erektile Dysfunktion**, Häufigkeit **Gelegentlich**

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In klinischen Phase II und Phase III - Studien, die Indapamid 1,5mg und 2,5mg verglichen, zeigte die Analyse der Kaliumplasmaspiegel einen dosisabhängigen Effekt von Indapamid:

- **Indapamid 1,5mg: Kaliumplasmaspiegel <3.4 mmol/l wurde bei 10% der Patienten und ein Wert von < 3.2 mmol/l bei 4% der Patienten nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Wochen beobachtet. Nach 12-wöchiger Therapie betrug die durchschnittliche Abnahme des Kaliumplasmaspiegels 0,23 mmol/l.**
- **Indapamid 2,5mg: Kaliumplasmaspiegel <3.4 mmol/l wurde bei 25% der Patienten und ein Wert von < 3.2 mmol/l bei 10% der Patienten nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Wochen beobachtet. Nach 12-wöchiger Therapie betrug die durchschnittliche Abnahme des Kaliumplasmaspiegels 0,41 mmol/l**

Packungsbeilage

Abschnitt 4

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- **Niedrige Kaliumspiegel im Blut**

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- **Niedrige Natriumspiegel im Blut, die zu Dehydratation (Flüssigkeitsmangel) und niedrigem Blutdruck führen können**

- **Impotenz (Unfähigkeit eine Erektion zu bekommen oder aufrecht zu erhalten)**

Selten (kann bis zu 1 von 1000 Personen betreffen)

- **Niedrige Chloridspiegel im Blut**
- **Niedrige Magnesiumspiegel im Blut**

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

— ~~niedrige Kaliumwerte im Blut~~

— ~~niedrige Natriumwerte im Blut, die zu einer Abnahme des Körperwassers (Dehydratation) und niedrigem Blutdruck führen können~~

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli 2021
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	6. September 2021
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	4. November 2021