

## **Приложение I**

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

## **Научни заключения**

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за индапамид, научните заключения са, както следва:

### Еректилна дисфункция

С оглед на наличните данни за еректилна дисфункция от литературата, от спонтанните съобщения, които включват в някои случаи тясна времева връзка, отзвучаване на нежеланата реакция при преустановяване на лечението и/или възобновяване при повторно започване на лечението, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между индапамид и нежеланата реакция“ еректилна дисфункция“ най-малкото е възможно да съществува.

### Хипомагниезия

С оглед на наличните данни за хипомагниезия от литературата, от спонтанните съобщения, които включват в някои случаи тясна времева връзка, отзвучаване на нежеланата реакция при преустановяване на лечението и с оглед на правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между индапамид и нежеланата реакция „хипомагниезия“ най-малкото е възможно да съществува.

### Хипохлоремия

С оглед на наличните данни за хипохлоремия от литературата, от спонтанните съобщения, които включват в някои случаи тясна времева връзка, отзвучаване на нежеланата реакция при преустановяване на лечението и с оглед на правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че причинно-следствена връзка между индапамид и нежеланата реакция „хипохлоремия“ най-малкото е възможно да съществува.

### Хипокалиемия

С оглед на наличните данни за хипокалиемия от клиничните изпитвания, литературата и с оглед на правдоподобен механизъм на действие, PRAC счита, че е установена причинно-следствена връзка между индапамид и „хипокалиемия“.

### Хипонатриемия

С оглед на наличните данни за хипонатриемия от клиничните изпитвания, литературата и с оглед на правдоподобен механизъм на действие PRAC счита, че е установена причинно-следствена връзка между индапамид и „хипонатриемия“.

PRAC заключи, че продуктовата информация на продуктите, съдържащи индапамид, трябва да се измени в съответствие с това.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

## **Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба**

Въз основа на научните заключения за индапамид CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) индапамид, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

СМДh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи индапамид, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, СМДh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на СМДh.

## **Приложение II**

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури**

**Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е ~~задраскан~~)>**

#### **Кратка характеристика на продукта**

- Точка 4.4

Трябва да се добави следното предупреждение:

#### **Плазмен калий:**

Откриването на хипокалиемия изисква нейната корекция. **Хипокалиемия, установена заедно с ниска серумна концентрация на магнезий, може да не се повлияе от лечението, освен ако серумният магнезий не бъде коригиран.**

#### **Плазмен магнезий:**

**Доказано е, че тиазидите и техните аналози, включително индапамид, повишават екскрецията на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж.точки 4.5 и 4.8).**

- Точка 4.5

Взаимодействията трябва да се актуализират, както следва:

Дигиталисови препарати:

Хипокалиемията **и/или хипомагнезиемията** ~~предразполага~~ **предразполагат** към дигиталисова токсичност.

Препоръчва се да се проследява плазмения калий, **магнезий** и ЕКГ и, ако е необходимо, лечението да бъде коригирано.

- Точка 4.8

Обобщен профил на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са **хипокалиемия**, реакции на свръхчувствителност, главно дерматологични, при лица, предразположени към алергични и астматични реакции и макулопапуларни обриви.

По време на клиничните проучвания, хипокалиемия (плазмен калий  $<3,4$  mmol/L) е наблюдавана при 10% от пациентите и  $<3,2$  mmol/L при 4% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било 0,23 mmol/L.

Голяма част от нежеланите лекарствени реакции, отнасящи се до клиничните или лабораторните параметри, са зависими от дозата.

СОК „Нарушение на метаболизма и храненето“.

Честотата на нежеланата реакция „хипокалиемия“ трябва да се промени на „чести“: ~~Загубата на калий е хипокалиемия, особено сериозна при някои високорискови пациенти.~~ Хипокалиемия (вж.точка 4.4), в категория по честота ~~неизвестна честота~~ „чести“

Честотата на нежеланата реакция „хипонатриемия“ трябва да се промени на „нечести“: Хипонатриемия (вж.точка 4.4), в категория по честота ~~неизвестна честота~~ „нечести“

Следните нежелани реакции трябва да се добавят в СОК „Нарушение на метаболизма и храненето“ в категория по честота „редки“:

СОК „Нарушение на метаболизма и храненето“

- Хипохлориемия, в категория по честота „редки“
- Хипомагнезиемия, в категория по честота „редки“

Следните нежелани реакции трябва да се добавят в СОК „Нарушения на репродуктивната система и гърдата“ в категория по честота „нечести“:

СОК „Нарушения на репродуктивната система и гърдата“:

- Еректилна дисфункция, в категория по честота „нечести“

### Описание на избраните нежелани реакции

По време на проучванията фаза II и III, сравняващи индапамид 1,5mg с 2,5mg, анализите на плазмения калий са показали дозозависим ефект от индапамид:

- Индапамид 1,5mg: плазмен калий <3,4 mmol/l е наблюдаван при 10% от пациентите и <3,2 mmol/l при 4% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било 0,23 mmol/l.
- Индапамид 2,5mg: плазмен калий <3,4 mmol/l е наблюдаван при 25% от пациентите и <3,2 mmol/l при 10% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било 0,41 mmol/l.

## Листовка

- Точка 4

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 пациенти):

- **Ниски нива на калий в кръвта**

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 пациенти):

- **Ниски нива на натрий в кръвта, което може да доведе до обезводняване и понижаване на кръвното налягане**
- **Импотентност (неспособност да се постигне или поддържа ерекция).**

Редки (могат да засегнат до 1 на 1000 пациенти):

- **Ниско съдържание на хлорид в кръвта**
- **Ниско съдържание на магнезий в кръвта**

С неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни):

- **Ниско ниво на калия в кръвта;**
- **Ниско ниво на натрия в кръвта, което може да доведе до обезводняване и ниско кръвно налягане**

### **Приложение Ш**

**График за изпълнение на настоящото становище**



## График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	юни 2021 на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	06 септември 2021 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	04 ноември 2021 г.