

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro indapamid byly přijaty tyto vědecké závěry:

Erektilní dysfunkce

Vzhledem k dostupným údajům o erektilní dysfunkci z literatury, spontánních hlášení zahrnujících v některých případech blízkou časovou souvislost, pozitivní de-challenge a re-challenge, výbor PRAC považuje příčinnou souvislost mezi indapamidem a erektilní dysfunkcí přinejmenším za možnou.

Hypomagnezemie

Vzhledem k dostupným údajům o hypomagnezemii z literatury, spontánních hlášení zahrnujících v některých případech blízkou časovou souvislost, pozitivní de-challenge a s ohledem na věrohodný mechanismus účinku, výbor PRAC považuje příčinnou souvislost mezi indapamidem a hypomagnezemií přinejmenším za možnou.

Hypochloremie

Vzhledem k dostupným údajům o hypochloremii z literatury, spontánních hlášení zahrnujících v některých případech blízkou časovou souvislost, pozitivní de-challenge a s ohledem na věrohodný mechanismus účinku, výbor PRAC považuje za příčinnou souvislost mezi indapamidem a hypochloremií přinejmenším za možnou.

Hypokalemie

Vzhledem k dostupným údajům o hypokalemii z klinických studií, literatury a vzhledem k věrohodnému mechanismu účinku se výbor PRAC domnívá, že příčinná souvislost mezi indapamidem a hypokalemii je prokázána.

Hyponatremie

Vzhledem k dostupným údajům o hyponatremii z klinických studií, literatury a vzhledem k věrohodnému mechanismu účinku se výbor PRAC domnívá, že příčinná souvislost mezi indapamidem a hyponatremií je prokázána.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících indapamid mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se indapamidu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících indapamid zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem indapamidu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto stanovisko CMDh.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivé přípravky registrované na
vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Mají být přidána tato další zvláštní upozornění a opatření:

Plazmatické hladiny draslíku:

Při zjištění hypokalemie je nutno začít provádět příslušná opatření. **Hypokalémie zjištěná v souvislosti s nízkou koncentrací hořčíku v séru může být na léčbu nedpovídající, pokud není korigován sérový hořčík.**

Plazmatické hladiny hořčíku:

Bylo prokázáno, že thiazidy a podobná diuretika včetně indapamidu zvyšují vylučování hořčíku močí, což může mít za následek hypomagnezémii (viz body 4.5 a 4.8).

- Bod 4.5

Mají být přidány interakce s jinými léčivými přípravky:

Srdeční glykosidy (digoxin):

Hypokalemie **a/nebo hypomagnezemie** zvyšuje **zvyšuje** toxické účinky digitalisu. V těchto případech je nutné sledovat plazmatické hladiny draslíku, **hořčíku** a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.

- Bod 4.8

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou **hypokalemie**, hypersenzitivní reakce, zejména dermatologické, u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím a makulopapulární vyrážky.

Pro indapamide 1.5mg

Během klinických studií byla po 4 až 6 týdnech léčby pozorována hypokalemie (plazmatické hladiny draslíku < 3,4 mmol/l u 10 % pacientů a 3,2 mmol/l u 4 % pacientů po 4 až 6 týdnech léčby. Po 12 týdnech léčby, byl průměrný pokles draslíku v plazmě 0,23 mmol/l.

Pro indapamide 2.5mg

Během klinických studií byla po 4 až 6 týdnech léčby pozorována hypokalemie (plazmatické hladiny draslíku < 3,4 mmol/l u 25 % pacientů a 3,2 mmol/l u 10 % pacientů po 4 až 6 týdnech léčby. Po 12 týdnech léčby, byl průměrný pokles draslíku v plazmě 0,41 mmol/l.

Většina nežádoucích účinků týkajících se klinických nebo laboratorních parametrů závisí na dávce.

Poruchy metabolismu a výživy

Četnost nežádoucího účinku hypokalemie má být změněna na „časté“: ~~Deplece draslíku s hypokalemií což je obzvláště závažné u některých vysoce rizikových skupin pacientů~~ **Hypokalemie** (viz bod 4.4), frekvence ~~Není známo~~ **Časté**

Frekvence nežádoucího účinku hyponatremie má být změněna na frekvenci „méně časté“. Hyponatremie (viz bod 4.4) frekvence ~~Není známo~~ **Méně časté**.

K poruchám metabolismu a výživy s frekvencí „vzácné“ by měly být přidány následující nežádoucí účinky:

Poruchy metabolismu a výživy

- **Hypochloremie**, frekvence **Vzácné**
- **Hypomagnezemie**, frekvence **Vzácné**

K poruchám reprodukčního systému a prsu s frekvencí „méně časté“ mají být přidány následující nežádoucí účinky:

Poruchy reprodukčního systému a prsu:

- **Erektální dysfunkce**, frekvence **Méně časté**

Popis vybraných nežádoucích účinků

Během fáze II a III studií porovnávajících 1,5 mg a 2,5 mg indapamidu ukázala analýza hladiny draslíku, že účinek indapamidu je závislý na dávce:

- Indapamid 1,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována u 10 % pacientů hladina draslíku <3,4 mmol/l a u 4 % pacientů <3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku 0,23 mmol/l.

- Indapamid 2,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována u 25 % pacientů hladina draslíku <3,4 mmol/l a u 10 % pacientů <3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku 0,41 mmol/l.

Příbalová informace

Bod 4:

Časté (postihují až 1 ze 10 pacientů):

- **Nízká hladina draslíku v krvi**

Méně časté (postihují až 1 ze 100 pacientů):

- **Nízká hladina sodíku v krvi, jež může vest k dehydrataci a nízkému krevnímu tlaku**
Impotence (neschopnost dosáhnout a udržet erekci).

Vzácné (postihují až 1 z 1000 pacientů):

- **Nízká hladina chloridu v krvi**
- **Nízká hladina hořčíku v krvi**

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):

— Nízká hladina draslíku v krvi;

- Nízká hladina sodíku v krvi jež může vest k dehydrataci a nízkému krevnímu tlaku.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v červenci 2021
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	6. září 2021
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	4. listopadu 2021