

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet indapamiidi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Erektsioonihäired

Arvestades kirjanduslikest allikatest ja spontaansetest kõrvaltoimete teadetest saadavaid andmeid erektsioonihäirete kohta, sealhulgas mõnel juhul tihedat ajalist seost, ja kõrvaltoime kadumist pärast ravimi võtmise lõpetamist või ravimi võtmise taasalustamist, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee seost indapamiidi ja erektsioonihäirete vahel vähemalt põhjendatult võimalikuks.

Hüpomagneseemia

Arvestades kirjanduslikest allikatest ja spontaansetest kõrvaltoimete teadetest saadavaid andmeid hüpomagneseemia kohta, sealhulgas mõnel juhul tihedat ajalist seost, ja kõrvaltoime kadumist pärast ravimi võtmise lõpetamist ning võttes arvesse teadaolevat toimemehhanismi, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee seost indapamiidi ja hüpomagneseemia vahel vähemalt põhjendatult võimalikuks.

Hüpokloreemia

Arvestades kirjanduslikest allikatest ja spontaansetest kõrvaltoimete teadetest saadavaid andmeid hüpokloreemia kohta, sealhulgas mõnel juhul tihedat ajalist seost, ja kõrvaltoime kadumist pärast ravimi võtmise lõpetamist ning võttes arvesse teadaolevat toimemehhanismi, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee seost indapamiidi ja hüpokloreemia vahel vähemalt põhjendatult võimalikuks.

Hüpokaleemia

Arvestades kliinilistest uuringutest, kirjanduslikest allikatest saadavaid andmeid hüpokaleemia kohta ning võttes arvesse teadaolevat toimemehhanismi, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee seost indapamiidi ja hüpokaleemia vahel tõendatuks.

Hüponatreemia

Arvestades kliinilistest uuringutest, kirjanduslikest allikatest saadavaid andmeid hüponatreemia kohta ning võttes arvesse teadaolevat toimemehhanismi, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee seost indapamiidi ja hüponatreemia vahel tõendatuks.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et indapamiidi ravimiteavet tuleb vastavalt täiendada.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Indapamiidi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et indapamiidi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusuaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele indapamiidi sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)>

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Lisada tuleb järgmine hoiatus:

Plasma kaaliumisisaldus:

Hüpokaleemia tuvastamisel tuleb see korrigeerida. **Kui hüpokaleemia on seotud madala plasma magneesiumisisaldusega, siis ei pruugi ravi toimida enne, kui ka plasma magneesiumisisaldus on korrigeeritud.**

Plasma magneesiumisisaldus:

On täheldatud, et tiasiidid ja sarnased diureetikumid, sealhulgas indapamiid, suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mille tulemusena võib tekkida hüpomagneeseemia (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

- Lõik 4.5

Koostoitmete lõiku tuleb täiendada järgmiselt:

Digitaalse preparaadi:

Hüpokaleemia **ja/või hüpomagneeseemia** suurendab **soodustab** digitaalse toksilisi toimeid. Soovitav on jälgida plasma kaaliumi ja **magneesiumi** sisaldust ja EKG-d ning vajadusel kohandada ravi.

- Lõik 4.8

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on **hüpokaleemia**, ülitundlikkusreaktsioonid, peamiselt nahareaktsioonid, mis võivad tekkida allergiliste ja astmaatiliste reaktsioonide ning makulopapuloosete löövete eelsoodumustega isikutel.

~~Indapamiid 1,5 mg~~

~~Kliiniliste uuringute käigus tekkis hüpokaleemia (plasma kaaliumisisaldus <3,4 mmol/l) 10% patsientidest ja 4% patsientidest oli 4...6 nädalat kestnud ravi järel kaaliumisisaldus alla 3,2 mmol/l. Pärast 12 nädalat kestnud ravi oli kaaliumisisalduse keskmine vähenemine 0,23 mmol/l.~~

~~Indapamiid 2,5 mg~~

~~Kliiniliste uuringute käigus tekkis hüpokaleemia (plasma kaaliumisisaldus <3,4 mmol/l) 25% patsientidest ja 10% patsientidest oli 4...6 nädalat kestnud ravi järel kaaliumisisaldus alla 3,2 mmol/l. Pärast 12 nädalat kestnud ravi oli kaaliumisisalduse keskmine vähenemine 0,41 mmol/l.~~

Organsüsteemi klass 'Ainevahetus- ja toitumishäired'

Kõrvaltoime 'hüpokaleemia' sagedus tuleb muuta 'sage': Kaaliumi kadu koos hüpokaleemiaga, eriti raske teatud riskigrupi patsientidele. **Hüpokaleemia** (vt lõik 4.4), sagedus Teadmata **Sage**

Kõrvaltoime 'hüponatreemia' sagedus tuleb muuta 'aeg-ajalt': **Hüponatreemia** (vt lõik 4.4), sagedus Teadmata **Aeg-ajalt**

Järgmine kõrvaltoime tuleb lisada organsüsteemi klassi 'Ainevahetus- ja toitumishäired' alla sagedusega 'harv':

Organsüsteemi klass 'Ainevahetus- ja toitumishäired'

- **Hüpokloreemia**, sagedus **Harv**
- **Hüpomagneseemia**, sagedus **Harv**

Järgmine kõrvaltoime tuleb lisada organsüsteemi klassi 'Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired' alla sagedusega 'aeg-ajalt':

Organsüsteemi klass 'Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired'

- **Erektsioonihäire**, sagedus **Aeg-ajalt**

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

2. ja 3. faasi uuringutes, milles võrreldi 1,5 mg ja 2,5 mg indapamiidi annuseid, näitas plasma kaaliumisisalduse analüüs indapamiidi annusest sõltuvat toimet:

- **Indapamiid 1,5 mg: plasma kaaliumisisaldust <3,4 mmol/l täheldati 10 % patsientidest ja < 3,2 mmol/l 4 % patsientidest 4...6 nädalat kestnud ravi järel. Pärast 12 nädalat kestnud ravi oli kaaliumisisalduse keskmine vähenemine 0,23 mmol/l.**
- **Indapamiid 2,5 mg: plasma kaaliumisisaldust <3,4 mmol/l täheldati 25 % patsientidest ja < 3,2 mmol/l 10 % patsientidest 4...6 nädalat kestnud ravi järel. Pärast 12 nädalat kestnud ravi oli kaaliumisisalduse keskmine vähenemine 0,41 mmol/l.**

Pakendi infoleht

Lõik 4:

Sage (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st):

- **Madal kaaliumisisaldus veres**

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st):

- **Madal naatriumisisaldus veres, mis võib põhjustada vedelikukadu ja madalat vererõhku**
- **Impotentsus (võimetus saavutada või säilitada erektsiooni)**

Harv (võib mõjutada kuni 1 inimest 1000-st):

- **Madal kloriidide sisaldus veres**
- **Madal magneesiumisisaldus veres**

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

~~madal kaaliumisisaldus veres,~~

~~madal naatriumisisaldus veres, mis võib põhjustada vedelikukadu ja madalat vererõhku,~~

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek juuli 2021
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	6 September 2021
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	4 November 2021