

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za indapamid, znanstveni zaključci su sljedeći:

Poremećaj erekcije

S obzirom na podatke o poremećaju erekcije dostupne iz literature i spontanijh prijava uključujući i slučajeve s bliskom vremenskom povezanošću te pozitivan *dechallenge* (povlačenje simptoma nakon prekida primjene lijeka) i *rechallenge* (povratak simptoma nakon ponovne primjene lijeka), PRAC smatra da je uzročno-posljedična veza između indapamida i poremećaja erekcije barem razumna mogućnost.

Hipomagnezija

S obzirom na podatke o hipomagneziji dostupne iz literature i spontanijh prijava uključujući i slučajeve s bliskom vremenskom povezanošću, pozitivan *dechallenge* te s obzirom na vjerojatni mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročno-posljedična veza između indapamida i hipomagnezije barem razumna mogućnost.

Hipokloremija

S obzirom na podatke o hipokloremiji dostupne iz literature i spontanijh prijava uključujući i slučajeve s bliskom vremenskom povezanošću, pozitivan *dechallenge* te s obzirom na vjerojatni mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročno-posljedična veza između indapamida i hipokloremije barem razumna mogućnost.

Hipokalijemija

S obzirom na podatke o hipokalijemiji dostupne iz kliničkih ispitivanja i literature te s obzirom na vjerojatni mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročno-posljedična veza između indapamida i hipokalijemije ustanovljena.

Hiponatrijemija

S obzirom na podatke o hiponatrijemiji dostupne iz kliničkih ispitivanja i literature te s obzirom na vjerojatni mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročno-posljedična veza između indapamida i hiponatrijemije ustanovljena.

PRAC je zaključio da shodno tome treba ažurirati informacije o lijeku za lijekove koji sadrže indapamid.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za indapamid, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) indapamid nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže indapamid trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi je tekst podcrtan i podebljan, obrisani je tekst ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Upozorenje treba dodati na sljedeći način:

Razina kalija u plazmi:

Ako se utvrdi hipokalijemija, potrebno ju je korigirati. **Hipokalijemija povezana s niskom koncentracijom magnezija u serumu može biti refraktorna na liječenje ako se ne korigira razina magnezija u serumu.**

Razina magnezija u plazmi:

Dokazano je da tiazidi i srodni diuretici, uključujući indapamid, povećavaju izlučivanje magnezija urinom, što može rezultirati hipomagnezijemijom (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

- Dio 4.5

Interakcije treba izmijeniti na sljedeći način:

Pripravci digitalisa:

Hipokalijemija **i/ili hipomagnezijemija** stvaraju predispoziciju za toksične učinke digitalisa. Preporučuje se praćenje razine kalija i **magnezija** u krvnoj plazmi, EKG-a te, po potrebi, prilagodba liječenja.

- Dio 4.8

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave su **hipokalijemija** i reakcije preosjetljivosti, većinom kožne, u ispitanika s predispozicijom za alergijske i astmatične reakcije i makulopapulozni osip.

Za indapamid od 1,5 mg

~~Tijekom kliničkih ispitivanja hipokalijemija (kalij u plazmi < 3,4 mmol/l) je zabilježena u 10 % bolesnika, a < 3,2 mmol/l u 4 % bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja srednji pad kalija u plazmi iznosio je 0,23 mmol/l.~~

Za indapamid od 2,5 mg

~~Tijekom kliničkih ispitivanja hipokalijemija (kalij u plazmi < 3,4 mmol/l) je zabilježena u 25 % bolesnika, a < 3,2 mmol/l u 10 % bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja srednji pad kalija u plazmi iznosio je 0,41 mmol/l.~~

~~Većina nuspojava u vezi s kliničkim ili laboratorijskim parametrima ovisi o dozi.~~

Poremećaji metabolizma i prehrane u klasifikaciji organskih sustava

Učestalost hipokalijemije treba promijeniti u „često”: gubitak kalija s hipokalijemijom, osobito ozbiljnom u populaciji s visokim rizikom **Hipokalijemija** (vidjeti dio 4.4), učestalost nepoznate **Često**

Učestalost hiponatrijemije treba promijeniti u „manje često”: Hiponatrijemija (vidjeti dio 4.4), učestalost ~~Nepoznato~~ **Manje često**

U klasifikaciji organskih sustava potrebno je pod „Poremećaji metabolizma i prehrane” dodati sljedeće nuspojave s učestalošću „rijetko”:

Poremećaji metabolizma i prehrane u klasifikaciji organskih sustava

- **Hipokloremija**, učestalost **Rijetko**
- **Hipomagnezijemija**, učestalost **Rijetko**

U klasifikaciji organskih sustava potrebno je pod „Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki” dodati sljedeću nuspojavu s učestalošću „manje često”:

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki u klasifikaciji organskih sustava:

- **Poremećaj erekcije**, učestalost **Manje često**

Opis odabranih nuspojava

Tijekom ispitivanja faze II i III u kojima su uspoređeni indapamid u dozi od 1,5 mg i 2,5 mg, analiza razine kalija u plazmi pokazala je učinak indapamida ovisan o dozi:

- **Indapamid u dozi od 1,5 mg: Kalij u plazmi < 3,4 mmol/l zabilježen je u 10 % bolesnika, a < 3,2 mmol/l u 4 % bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja srednja vrijednost pada razine kalija u plazmi iznosila je 0,23 mmol/l.**
- **Indapamid u dozi od 2,5 mg: Kalij u plazmi < 3,4 mmol/l zabilježen je u 25 % bolesnika, a < 3,2 mmol/l u 10 % bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja srednja vrijednost pada razine kalija u plazmi iznosila je 0,41 mmol/l.**

Uputa o lijeku

Dio 4.:

Često (može se javiti kod 1 od 10 osoba):

- **Niska razina kalija u krvi**

Manje često (može se javiti kod 1 od 100 osoba):

- **Niska razina natrija u krvi koja može dovesti do dehidracije i niskog krvnog tlaka**
- **Impotencija (nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije).**

Rijetko (može se javiti kod 1 od 1000 osoba):

- **Niska razina klorida u krvi**
- **Niska razina magnezija u krvi**

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka):

- ~~— niska razina kalija u krvi,~~
- ~~— niska razina natrija u krvi koja može dovesti do dehidracije i niskog krvnog tlaka,~~

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u srpnju 2021.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	6. rujna 2021.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	4. studenoga 2021.