

**I. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő  
módosítások indoklása**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az indapamidra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

### Erectilis disfunctio

Figyelembe véve az erectilis disfunctióra vonatkozó, szakirodalomból származó adatokat, a spontán bejelentéseket, amelyek egyes esetekben szoros időbeli kapcsolatot mutattak, továbbá a pozitív de-challenge-t és re-challenge-t, a PRAC véleménye szerint az indapamid és a mellékhatásként jelentkező erectilis disfunctio közötti az ok-okozati összefüggés legalábbis ésszerű lehetőség.

### Hypomagnesaemia

Figyelembe véve a hypomagnesaemiára vonatkozó, szakirodalomból származó adatokat, a spontán bejelentéseket, amelyek egyes esetekben szoros időbeli kapcsolatot mutattak, továbbá a pozitív de-challenge-t és re-challenge-t, a PRAC véleménye szerint az indapamid és a mellékhatásként jelentkező hypomagnesaemia közötti ok-okozati összefüggés legalábbis ésszerű lehetőség.

### Hypochloraemia

Figyelembe véve a hypochloraemiára vonatkozó, szakirodalomból származó adatokat, a spontán bejelentéseket, amelyek egyes esetekben szoros időbeli kapcsolatot mutattak, továbbá a pozitív de-challenge-t és re-challenge-t, illetve a valószínűsíthető hatásmechanizmust, a PRAC véleménye szerint az indapamid és a mellékhatásként jelentkező hypochloraemia közötti ok-okozati összefüggés legalábbis ésszerű lehetőség.

### Hypokalaemia

Figyelembe véve a hypokalaemiára vonatkozó, a klinikai vizsgálatokból, szakirodalomból származó adatokat, valamint a valószínűsíthető hatásmechanizmust, a PRAC véleménye szerint az indapamid és a hypokalaemia közötti ok-okozati összefüggés megalapozott.

### Hyponatraemia

Figyelembe véve a hyponatraemiára vonatkozó, a klinikai vizsgálatokból, szakirodalomból származó adatokat, valamint a valószínűsíthető hatásmechanizmust, a PRAC véleménye szerint az indapamid és a hyponatraemia közötti ok-okozati összefüggés megalapozott.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az indapamidot tartalmazó készítmények kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

## **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

Az indapamidra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az indapamid hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, indapamidot tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás

tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

## **II. melléklet**

### **A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai**

**A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg ~~áthúzva~~)**

#### **Alkalmazási előírás**

- 4.4 pont

Egy figyelmeztetést kell beilleszteni a következők szerint:

Kálium plazmaszintje:

A hypokalaemiát az észlelésekor korrigálni kell. **Ha a hypokalaemia a magnézium alacsony szérumkoncentrációjával összefüggésben alakul ki, akkor terápiareszisztens lehet, ha a magnézium szérumszintjét nem korrigálják.**

#### **Magnézium plazmaszintje:**

**A tiazidok és a velük rokon diuretikumok – többek között az indapamid – bizonyítottan fokozzák a magnézium kiválasztását a vizelettel, ami hypomagnesaemiát okozhat (lásd 4.5 és 4.8 pont).**

- 4.5 pont

Az interakciókat az alábbiak szerint kell módosítani:

Digitálisz-készítmények:

A hypokalaemia és/vagy hypomagnesaemia ~~hajlamosító~~ **hajlamosít** a digitálisz toxicitás kialakulására. Ellenőrizni kell a plazma kálium- és magnéziumszintjét, valamint az EKG-t, és szükség szerint módosítani kell a kezelést.

- 4.8 pont

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a **hypokalaemia**, elsősorban dermatológiai túlérzékenységi reakciók az allergiás- és asztmatikus reakciókra hajlamos egyéneknél és maculopapularis kiütések.

Az 1,5 mg-os indapamidra vonatkozóan

A klinikai vizsgálatok alatt, 4-6 hetes kezelés után hypokalaemiát (plazma kálium <3,4 mmol/l) a betegek 10% -ánál és <3,2 mmol/l-t a betegek 4% -ánál figyeltek meg. 12 hetes kezelés után a káliumszint átlagos esökkenése 0,23 mmol/l volt.

A 2,5 mg-os indapamidra vonatkozóan

A klinikai vizsgálatok alatt, 4-6 hetes kezelés után hypokalaemiát (plazma kálium <3,4 mmol/l) a betegek 25% -ánál és <3,2 mmol/l-t a betegek 10% -ánál figyeltek meg. 12 hetes kezelés után a káliumszint átlagos esökkenése 0,41 mmol/l volt.

A klinikai vagy laboratóriumi paramétereket érintő mellékhatások többsége dóziszfüggő.

Szervrendszeri kategória: Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

A hypokalaemia mellékhatás előfordulását „gyakori” kategóriára kell változtatni. A hypokalaemiával járó káliumhiány különösen súlyos bizonyos nagy kockázatú betegcsoportokban. **Hypokalaemia** (lásd 4.4 pont), gyakoriság ~~Nem ismert~~ **Gyakori**

A hyponatraemia mellékhatás előfordulását „nem gyakori” kategóriára kell változtatni: Hyponatraemia (lásd 4.4 pont), gyakoriság ~~Nem ismert~~ **Nem gyakori**

A következő mellékhatásokat „ritka” gyakoriság megjelöléssel kell hozzáadni az „Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek” szervrendszer osztályhoz:

Szervrendszeri kategória: Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

- **Hypochloraemia**, gyakoriság **Ritka**
- **Hypomagnesaemia**, gyakoriság **Ritka**

A következő mellékhatásokat „nem gyakori” gyakoriság megjelöléssel kell hozzáadni az „A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek” szervrendszeri kategóriához:

Szervrendszeri kategória: A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek

- **Erectilis disfunctio**, gyakoriság **Nem gyakori**

#### **Egyes kiválasztott mellékhatások leírása**

**Az 1,5 mg-os és 2,5 mg-os indapamid-adagot összehasonlító II. és III. fázisú vizsgálatok során a plazma káliumszintjének elemzése az indapamid dózisfüggő hatását mutatta ki:**

- **1,5 mg dózisú indapamid: A klinikai vizsgálatok alatt 4-6 hetes kezelés után hypokalaemiát (káliumszint <3,4 mmol/l) a betegek 10%-ánál észleltek, illetve <3,2 mmol/l értéket a betegek 4%-ánál. 12 hetes kezelés után a kálium plazmaszintjének átlagos csökkenése 0,23 mmol/l volt.**
- **2,5 mg dózisú indapamid: A klinikai vizsgálatok alatt 4-6 hetes kezelés után hypokalaemiát (káliumszint <3,4 mmol/l) a betegek 25%-ánál észleltek, illetve <3,2 mmol/l értéket a betegek 10%-ánál. 12 hetes kezelés után a kálium plazmaszintjének átlagos csökkenése 0,41 mmol/l volt**

#### **Betegtájékoztató**

4. pont:

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- **A vér alacsony káliumszintje**

Nem gyakori (100-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- **A vér alacsony nátriumszintje, ami kiszáradáshoz és alacsony vérnyomáshoz vezethet**
- **Impotencia (a merevedés elérésének vagy fenntartásának képtelensége).**

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- **A vér alacsony kloridszintje**
- **A vér alacsony magnéziumszintje**

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- a vér alacsony káliumszintje,
- a vér alacsony nátriumszintje, ami kiszáradáshoz és alacsony vérnyomáshoz vezethet,

### **III. melléklet**

#### **Ütemterv az álláspont végrehajtásához**



## Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh állásfoglalás elfogadása:	2021. júliusi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2021. szeptember 6.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2021. november 4.