

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto indapamido periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Erekcijos funkcijos sutrikimas

Atsižvelgdamas į turimus literatūros duomenis apie erekcijos funkcijos sutrikimą, savanoriškus pranešimus, įskaitant kai kuriuos atvejus, kuriais buvo glaudi laiko sąsaja, reiškinio išnykimą nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir pasikartojimą atnaujinus vartojimą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp indapamido vartojimo ir nepageidaujamos reakcijos „erekcijos funkcijos sutrikimas“ yra bent jau galimas.

Hipomagnezemia

Atsižvelgdamas į turimus literatūros duomenis apie hipomagnezemia, savanoriškus pranešimus, įskaitant kai kuriuos atvejus, kuriais buvo glaudi laiko sąsaja, reiškinio išnykimą nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp indapamido vartojimo ir nepageidaujamos reakcijos „hipomagnezemia“ yra bent jau galimas.

Hipochloremija

Atsižvelgdamas į turimus literatūros duomenis apie hipochloremiją, savanoriškus pranešimus, įskaitant kai kuriuos atvejus, kuriais buvo glaudi laiko sąsaja, reiškinio išnykimą nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp indapamido vartojimo ir nepageidaujamos reakcijos „hipochloremija“ yra bent jau galimas.

Hipokalemija

Atsižvelgdamas į klinikinių tyrimų ir literatūros duomenis apie hipokalemiją ir atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp indapamido vartojimo ir hipokalemijos yra nustatytas.

Hiponatremija

Atsižvelgdamas į klinikinių tyrimų ir literatūros duomenis apie hiponatremiją ir atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis ryšys tarp indapamido vartojimo ir hiponatremijos yra nustatytas.

PRAC nusprendė, kad reikia atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra indapamido, informacinius dokumentus.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl indapamido, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ių), kurio (-ių) sudėtyje yra indapamido, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra indapamido, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~).

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Turi būti įrašytas toliau nurodytas įspėjimas.

Kalio koncentracija plazmoje

Nustačius hipokalemiją, ją reikia koreguoti. **Hipokalemija, išmatuota kartu su maža magnio koncentracija serume, gali būti atspari gydymui, nebent magnio koncentracija serume yra koreguota.**

Magnio koncentracija plazmoje

Irodyta, kad tiazidiniai ir panašiai kaip jie veikiantys diuretikai, įskaitant indapamidą, didina magnio šalinimą su šlapimu, todėl gali sukelti hipomagnezemiją (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

- 4.5 skyrius

Informacija apie sąveiką turėtų būti keičiama taip, kaip nurodyta toliau.

Rusmenės preparatai

Hipokalemija **ir (arba) hipomagnezemija didina** skatina toksinio rusmenės preparatų poveikio tikimybę. Vartojant šių vaistinių preparatų kartu, ~~reikia~~ **reikia** matuoti kalio kiekį kraujyje **ir magnio koncentracijas** plazmoje, ~~sekti~~ **registruoti** EKG ir, jei reikia, keisti gydymą.

- 4.8 skyrius

Saugumo duomenų santrauka

~~Dažniausiai aprašomos nepageidaujamos reakcijos,~~ **apie kurias buvo pranešta dažniausiai**, yra **hipokalemija**, padidėjusio jautrumo reakcijos, daugiausia pasireiškiančios odoje, asmenims su polinkiu į alergines ir astmines reakcijas bei makulopapulinį bėrimą.

Indapamido 1,5 mg

Klinikiniuose tyrimuose po 4–6 savaičių gydymo indapamidu kurso hipokalemija (kai kalio koncentracija kraujyje plazmoje buvo mažesnė kaip 3,4 mmol/l) buvo nustatyta 10 proc. pacientų, mažesnė kaip 3,2 mmol/l kalio koncentracija kraujyje nustatyta 4 proc. pacientų. Po 12 savaičių gydymo indapamidu kalio koncentracijos kraujyje sumažėjimo vidurkis sudarė 0,23 mmol/l.

Indapamido 2,5 mg

Klinikiniuose tyrimuose po 4–6 savaičių gydymo indapamidu kurso hipokalemija (kai kalio koncentracija kraujyje plazmoje buvo mažesnė kaip 3,4 mmol/l) buvo nustatyta 25 proc. pacientų, mažesnė kaip 3,2 mmol/l kalio koncentracija kraujyje nustatyta 10 proc. pacientų. Po 12 savaičių gydymo indapamidu kalio koncentracijos kraujyje sumažėjimo vidurkis sudarė 0,41 mmol/l. Dauguma nepageidaujamų reakcijų, susijusių su klinikiniais ar laboratoriniais parametrais, priklauso nuo vartojamos vaistinio preparato dozės.

Organų sistemų klasė „Metabolizmo ir mitybos sutrikimai“

Nepageidaujamos reakcijos „hipokalemija“ dažnio kategoriją reikia pakeisti į „dažnas“: ~~Kalio netekimas ir susijusi hipokalemija, ypač sunki tam tikroms didelės rizikos pacientų grupėms~~
Hipokalemija (žr. 4.4 skyrių), dažnis ~~Nežinomas~~ **Dažnas**

Nepageidaujamos reakcijos „hiponatremija“ dažnio kategoriją reikia pakeisti į „nedažnas“:
Hiponatremija (žr. 4.4 skyrių), dažnis ~~Nežinomas~~ **Nedažnas**

Į organų sistemų klasės „Metabolizmo ir mitybos sutrikimai“ dažnio kategoriją „retas“ reikia įrašyti toliau nurodytas nepageidaujamas reakcijas.

Organų sistemų klasė „Metabolizmo ir mitybos sutrikimai“

- **Hipochloremija**, dažnis **Retas**
- **Hipomagnezemia**, dažnis **Retas**

Į organų sistemų klasės „Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai“ dažnio kategoriją „nedažnas“ reikia įrašyti toliau nurodytas nepageidaujamas reakcijas.

Organų sistemų klasė „Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai“

- **Erekcijos funkcijos sutrikimai**, dažnis **Nedažnas**

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

II ir III fazės tyrimų, kurių metu buvo palygintos 1,5 mg ir 2,5 mg indapamido dozės, duomenimis, kalio koncentracijų plazmoje analizė parodė nuo dozės priklausomą indapamido poveikį.

- **1,5 mg indapamido. Po 4–6 savaičių gydymo mažesnės kaip 3,4 mmol/l kalio koncentracijos plazmoje buvo išmatuotos 10 % pacientų, o mažesnės kaip 3,2 mmol/l – 4 % pacientų. Po 12 savaičių gydymo kalio koncentracijų plazmoje sumažėjo vidutiniškai 0,23 mmol/l.**
- **2,5 mg indapamido. Po 4–6 savaičių gydymo mažesnės kaip 3,4 mmol/l kalio koncentracijos plazmoje buvo išmatuotos 25 % pacientų, o mažesnės kaip 3,2 mmol/l – 10 % pacientų. Po 12 savaičių gydymo kalio koncentracijų plazmoje sumažėjo vidutiniškai 0,41 mmol/l.**

Pakuotės lapelis

- 4 skyrius

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- **Maža kalio koncentracija kraujyje.**

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- **Maža natrio koncentracija kraujyje, dėl kurios gali pasireikšti skysčių trūkumas (dehidratacija) ir kraujospūdžio sumažėjimas.**
- **Nesugebėjimas pasiekti ar išlaikyti erekciją (impotencija).**

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

- **Maža chloridų koncentracija kraujyje.**
- **Maža magnio koncentracija kraujyje.**

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- ~~mažas kalio kiekis kraujyje;~~

- ~~mažas nātrio kiekis kraujyje, sukeliantis dehidraciją (skysčių trūkumą) ir mažą kraujospūdį;~~

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	<i>CMD(h)</i> birželio mėn. posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2021 m. rugsėjo 6 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2021 m. lapkričio 4 d.