

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par indapamīda periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Erektīlā disfunkcija

Ņemot vērā pieejamos literatūras datus par erektīlo disfunkciju, spontānos ziņojumus, kuri ietver arī dažus gadījumus ar ciešu saistību laikā, pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un tās atsākšanu, Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) uzskata, ka cēloņsakarība starp indapamīdu un nevēlamo blakusparādību – erektīlo disfunkciju – ir vismaz pamatoti iespējama.

Hipomagnēmija

Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par hipomagnēmiju, spontānos ziņojumus, kuri ietver arī dažus gadījumus ar ciešu saistību laikā, pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu, kā arī ņemot vērā, ka pastāv ticams darbības mehānisms, Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*) uzskata, ka cēloņsakarība starp indapamīdu un nevēlamo blakusparādību – hipomagnēmiju – ir vismaz pamatoti iespējama.

Hipohlorēmija

Ņemot vērā literatūrā pieejamos datus par hipohlorēmiju, spontānos ziņojumus, kuri ietver arī dažus gadījumus ar ciešu saistību laikā, pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu, kā arī ņemot vērā, ka pastāv ticams darbības mehānisms, Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*) uzskata, ka cēloņsakarība starp indapamīdu un nevēlamo blakusparādību – hipohlorēmiju – ir vismaz pamatoti iespējama.

Hipokaliēmija

Ņemot vērā pieejamos datus par hipokaliēmiju, kas iegūti klīniskajos pētījumos, literatūrā pieejamos datus un ņemot vērā iespējamo darbības mehānismu, Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*) uzskata, ka cēloņsakarība starp indapamīdu un hipokaliēmiju ir pierādīta.

Hiponatriēmija

Ņemot vērā pieejamos datus par hiponatriēmiju, kas iegūti klīniskajos pētījumos, literatūrā pieejamos datus un iespējamo darbības mehānismu, Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*) uzskata, ka cēloņsakarība starp indapamīdu un hiponatriēmiju ir pierādīta.

Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*) secināja, ka jāveic attiecīgi grozījumi indapamīdu saturošu zāļu informācijā.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par indapamīdu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu indapamīdu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur indapamīdu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums:

Kālija koncentrācija plazmā:

Ja ir konstatēta hipokaliēmija, jāveic tās korekcija. **Hipokaliēmija, kas konstatēta saistībā ar zemu magnija koncentrāciju serumā, var nepakļauties ārstēšanai, ja magnija līmenis serumā netiek koriģēts.**

Magnija koncentrācija plazmā:

Ir novērots, ka tiazīdi un tiem radniecīgie diurētiskie līdzekļi, ieskaitot indapamīdu, pastiprina magnija ekskrēciju ar urīnu, kā rezultātā var rasties hipomagnēmija (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

- 4.5. apakšpunkts

Mijiedarbības ir sekojoši jāpapildina:

Digitalis preparāti:

Hipokaliēmija **un/vai hipomagnēmija** ~~disponē~~ rada predispozīciju *digitalis* toksiskai iedarbībai. Nepieciešams uzraudzīt kālija **un magnija** līmeni plazmā un veikt elektrokardiogrammu, un, ja nepieciešams, pielāgot ārstēšanu.

- 4.8. apakšpunkts

Drošuma profila apkopojums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir **hipokaliēmija**, paaugstinātas jutības reakcijas, galvenokārt dermatoloģiskas, pacientiem ar predispozīciju uz alerģiskām un astmatiskām reakcijām, un makulopapulāriem izsitumiem.

Indapamidum 1,5 mg

Klīnisko pētījumu laikā hipokaliēmija (plazmas kālijs $< 3,4$ mmol/l) tika novērota 10 % pacientu un $< 3,2$ mmol/l tika novēroti 4% pacientu pēc 4 līdz 6 nedēļu ilgas ārstēšanas. Pēc 12 nedēļu ārstēšanas vidējais plazmas kālija kritums bija 0,23 mmol/l.

Indapamidum 2,5 mg

Klīnisko pētījumu laikā, hipokaliēmija (plazmas kālijs $< 3,4$ mmol/l) novērota 25% pacientu un $< 3,2$ mmol/l — 10% pacientu pēc 4 līdz 6 nedēļu ārstēšanas. Pēc 12 nedēļu ārstēšanas vidējais kālija līmeņa kritums plazmā bija 0,41 mmol/l.

Vairums nevēlamo blakusparādību, kas attiecas uz klīniskajiem un laboratoriskajiem parametriem, ir atkarīgas no devas.

SOC “Vielmaiņas un uztura traucējumi”

Hipokaliēmijas blakusparādību sastopamības biežums jāmaina uz “bieži”: Hipokaliēmijas izraisīts kālija jonu deficīts, kas ir īpaši nopietns dažās lielam riskam pakļautās populācijās (skatīt 4.4. apakšpunktu), **Hipokaliēmija** (skatīt 4.4. apakšpunktu), sastopamības biežums Nav zināms **Bieži**

Hiponatrēmijas blakusparādību sastopamības biežums jāmaina uz “retāk”: Hiponatrēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu), biežums: Nav zināms **Retāk**

SOK “Nieru un urīnceļu traucējumi” ir jāpievieno šādas nevēlamās blakusparādības ar sastopamības biežumu “reti”:

SOK “Vielmaiņas un uztures traucējumi”

- **Hipohlorēmija**, sastopamības biežums **Reti**
- **Hipomagnēmija**, sastopamības biežums **Reti**

SOK “Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības” ir jāpievieno šādas nevēlamās blakusparādības ar sastopamības biežumu “retāk”:

SOK “Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības”:

- **Erektilā disfunkcija**, sastopamības biežums **Retāk**

Izvēlēto nevēlamo blakusparādību apraksts

II un III fāzes pētījumu laikā, salīdzinot indapamīdu 1,5 mg un 2,5 mg, kālija līmeņa plazmā analīze parādīja, ka indapamīda ietekme ir atkarīga no devas:

- **Indapamidum 1,5 mg: kālijs plazmā <3,4 mmol/l) novērots 10% pacientu un < 3,2 mmol/l – 4% pacientu pēc 4 līdz 6 nedēļu ilgas ārstēšanas. Pēc 12 nedēļu ārstēšanas vidējais plazmas kālija kritums bija 0,23 mmol/l.**
- **Indapamidum 2,5 mg: kālijs plazmā <3,4 mmol/l) novērots 25% pacientu un < 3,2 mmol/l – 10% pacientu pēc 4 līdz 6 nedēļu ilgas ārstēšanas. Pēc 12 nedēļu ārstēšanas vidējais plazmas kālija kritums bija 0,41 mmol/l.**

Lietošanas instrukcija

4. sadaļa

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- **Zems kālija līmenis asinīs**

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- **Zems nātrijs līmenis asinīs, kas var izraisīt dehidratāciju un zemu asinsspiedienu**
- **Impotence (nespēja panākt vai saglabāt erekciju).**

Reti (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- **Zems hlora līmenis asinīs**
- **Zems magnija līmenis asinīs**

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

~~— zems kālija līmenis asinīs,~~

~~— zems nātrijs līmenis asinīs, kas var izraisīt dehidratāciju un zemu asinsspiedienu,~~

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2021. gada jūlija <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	06.09.2021
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	04.11.2021