Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących indapamidu, wnioski naukowe są następujące:

Zaburzenie erekcji
Biorąc pod uwagę dostępne w piśmiennictwie dane dotyczące zaburzenia erekcji, spontaniczne zgłoszenia, wykazujące w niektórych przypadkach ścisły związek czasowy, samoistne ustępowanie objawów po odstawieniu leku oraz nasilenie objawów po ponownym podaniu leku, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowy między stosowaniem indapamidu a występowaniem działania niepożądanego – zaburzenia erekcji, jest co najmniej uzasadnioną możliwością.

Hipomagnezemia
Biorąc pod uwagę dostępne w piśmiennictwie dane dotyczące hipomagnezemii, spontaniczne zgłoszenia, wykazujące w niektórych przypadkach ścisły związek czasowy, samoistne ustępowanie objawów po odstawieniu leku oraz ze względu na prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowy między stosowaniem indapamidu a występowaniem działania niepożądanego – hipomagnezemii, jest co najmniej uzasadnioną możliwością.

Hipochloremia
Biorąc pod uwagę dostępne w piśmiennictwie dane dotyczące hipochloremii, spontaniczne zgłoszenia, wykazujące w niektórych przypadkach ścisły związek czasowy, samoistne ustępowanie objawów po odstawieniu leku oraz ze względu na prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uważa, że związek przyczynowy między stosowaniem indapamidu a występowaniem działania niepożądanego – hipochloremii, jest co najmniej uzasadnioną możliwością.

Hipokaliemia
Biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące hipokaliemii, uzyskane w badaniach klinicznych, piśmiennictwie oraz ze względu na prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uważa, że występuje związek przyczynowy między stosowaniem indapamidu a występowaniem hipokaliemii.

Hiponatremia
Biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące hiponatremii, uzyskane w badaniach klinicznych, piśmiennictwie oraz ze względu na prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uważa, że występuje związek przyczynowy między stosowaniem indapamidu a występowaniem hiponatremii.

Komitet PRAC uznał, że druki informacyjne produktów zawierających indapamid należy odpowiednio uaktualnić.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących indapamidu, grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) indapamid pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające indapamid są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Należy dodać ostrzeżenie w następujący sposób:

Stężenie potasu
W razie wykrycia hipokaliemii należy wyrównać niedobór potasu. **Hipokaliemia występująca w powiązaniu z małym stężeniem magnezu w surowicy może powodować oporność na leczenie, chyba że stężenie magnezu w surowicy zostanie skorygowane.**

Stężenie magnezu
Wykazano, że leki moczopędne z grupy tiazydów i ich analogi, w tym indapamid, zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może powodować hipomagnezemię (patrz punkty 4.5 i 4.8).

- Punkt 4.5

Należy poprawić interakcje w następujący sposób:

Glikozydy naparstnicy
Hipokaliemia **i (lub) hipomagnezemia nasila** toksyczne działanie glikozydów naparstnicy. Należy monitorować stężenie potasu i **magnezu** w osoczu oraz zapis EKG i ponownie rozważyć sposób leczenia, jeżeli jest to konieczne.

- Punkt 4.8

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to: **hipokaliemia**, reakcje nadwrażliwości, głównie dotyczące skóry, u osób skłonnych do alergii i reakcji astmatycznych, oraz wysypki plamkowo-grudkowe.
~~Dla indapamidu w dawce 1,5 mg~~
~~W badaniach klinicznych hipokaliemię (stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l) obserwowano u 10% pacjentów, przy czym u 4% pacjentów stężenie potasu wynosiło <3,2 mmol/l po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l.~~
~~Dla indapamidu w dawce 2,5 mg~~
~~W badaniach klinicznych hipokaliemię (stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l) obserwowano u 25% pacjentów i <3,2 mmol/l u 10% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,41 mmol/l.~~
~~Większość działań niepożądanych dotyczących objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych zależy od dawki.~~

„Zaburzenia metabolizmu i odżywiania" w klasyfikacji układów i narządów
Częstość występowania działania niepożądanego „hipokaliemia" należy zmienić na „często":
~~utrata potasu z hipokaliemią, o szczególnie ciężkim przebiegu u pewnych pacjentów z grup dużego ryzyka~~ **hipokaliemia** (patrz punkt 4.4), częstość występowania: ~~nieznana~~ **często**.

Częstość występowania działania niepożądanego „hiponatremia" należy zmienić na „niezbyt często":
hiponatremia (patrz punkt 4.4), częstość występowania: ~~nieznana~~ **niezbyt często**.

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia metabolizmu i odżywiania" w klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „rzadko":
„Zaburzenia metabolizmu i odżywiania" w klasyfikacji układów i narządów:
- **hipochloremia**, częstość występowania: **rzadko**

- **hipomagnezemia**, częstość występowania: **rzadko**

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia układu rozrodczego i piersi” w klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „niezbyt często”:
„Zaburzenia układu rozrodczego i piersi” w klasyfikacji układów i narządów:
- **zaburzenie erekcji**, częstość występowania: **niezbyt często**

Opis wybranych działań niepożądanych
Podczas II i III fazy badań porównujących stosowanie indapamidu w dawce 1,5 mg i 2,5 mg, analiza stężenia potasu w osoczu wykazała wpływ indapamidu zależny od dawki:
- **indapamid w dawce 1,5 mg: stężenie potasu w osoczu <3,4 mm/l obserwowano u 10% pacjentów i <3,2 mmol/l u 4% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l.**
- **indapamid w dawce 2,5 mg: stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l) obserwowano u 25% pacjentów i <3,2 mmol/l u 10% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,41 mmol/l.**

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 4

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 pacjentów):
- **małe stężenie potasu we krwi**

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 100 pacjentów):
- **małe stężenie sodu we krwi, co może powodować odwodnienie i obniżenie ciśnienia tętniczego**
- **impotencja (niezdolność osiągnięcia lub utrzymania erekcji)**

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 1000 pacjentów):
- **małe stężenie chlorków we krwi**
- **małe stężenie magnezu we krwi**

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- ~~zmniejszenie stężenia potasu we krwi~~
- ~~zmniejszenie stężenia sodu we krwi, co może powodować odwodnienie i obniżenie ciśnienia tętniczego~~

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w lipcu 2021 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	6. września 2021 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	4. listopada 2021 r.