

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre indapamid sú vedecké závery nasledovné:

Erektálna dysfunkcia

Vzhľadom na dostupné údaje o erektilnej dysfunkcii z literatúry, spontánnych hlásení, ktoré v niektorých prípadoch zahŕňajú úzku časovú súvislosť, pozitívny de-challenge (vymiznutie nežiaducej reakcie po vysadení lieku) a re-challenge (opätovný výskyt nežiaduceho účinku po obnovení liečby), PRAC považuje príčinnú súvislosť medzi indapamidom a nežiaducou reakciou erektilnou dysfunkciou za prinajmenšom odôvodnenú možnosť.

Hypomagneziémia

Vzhľadom na dostupné údaje o hypomagneziémii z literatúry, spontánnych hlásení, ktoré v niektorých prípadoch zahŕňajú úzku časovú súvislosť, pozitívny de-challenge (vymiznutie nežiaducej reakcie po vysadení lieku) a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku, PRAC považuje príčinnú súvislosť medzi indapamidom a nežiaducou reakciou hypomagneziémiou za prinajmenšom odôvodnenú možnosť.

Hypochlorémia

Vzhľadom na dostupné údaje o hypochlorémii z literatúry, spontánnych hlásení, ktoré v niektorých prípadoch zahŕňajú úzku časovú súvislosť, pozitívny de-challenge (vymiznutie nežiaducej reakcie po vysadení lieku) a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku, PRAC považuje príčinnú súvislosť medzi indapamidom a nežiaducou reakciou hypochlorémiou za prinajmenšom odôvodnenú možnosť.

Hypokaliémia

Vzhľadom na dostupné údaje o hypokaliémii z klinických štúdií, literatúry a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku, PRAC považuje príčinnú súvislosť medzi indapamidom a hypokaliémiou za preukázanú.

Hyponatriémia

Vzhľadom na dostupné údaje o hyponatriémii z klinických štúdií, literatúry a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku, PRAC považuje príčinnú súvislosť medzi indapamidom a hyponatriémiou za preukázanú.

PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich indapamid, sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre indapamid je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) indapamid je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky

obsahujúce indapamid, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Upozornenie má byť pridané nasledovne:

Draslík v plazme:

Detekcia hypokaliémie vyžaduje jej korekciu. **Hypokaliémia zistená v súvislosti s nízkou koncentráciou horčika v sére môže byť refraktérna na liečbu, pokiaľ nie je sérový horčík upravený.**

Horčík v plazme:

Je preukázané, že tiazidy a podobné diuretiká vrátane indapamidu zvyšujú vylučovanie horčika močom, čo môže mať za následok hypomagneziémiu (pozri časti 4.5 a 4.8).

- Časť 4.5

Interakcie sa majú zmeniť nasledovne:

Lieky obsahujúce náprstníkové glykozidy:

Hypokaliémia **a/alebo hypomagneziémia** ~~predisponujúca~~ **predisponujú** k toxickým účinkom náprstníkových glykozidov. Odporúča sa monitorovanie draslíka a **horčika** v plazme a EKG. V prípade potreby sa má liečba upraviť.

- Časť 4.8

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú **hypokaliémia**, reakcie z precitlivenosti, najmä dermatologické, u jedincov s predispozíciou na alergické a astmatické reakcie a makulopapulárne vyrážky.

Pre indapamid 1,5 mg

~~V priebehu klinických štúdií bola po 4 až 6 týždňoch liečby pozorovaná hypokaliémia (plazmatický draslík <3,4 mmol/l) u 10 % pacientov a <3,2 mmol/l u 4 % pacientov. Po 12 týždňovej liečbe bol priemerný pokles plazmatického draslíka 0,23 mmol/l.~~

Pre indapamid 2,5 mg

~~V priebehu klinických štúdií bola po 4 až 6 týždňoch liečby pozorovaná hypokaliémia (plazmatický draslík <3,4 mmol/l) u 25 % pacientov a <3,2 mmol/l u 10 % pacientov. Po 12 týždňoch liečby bol priemerný pokles plazmatického draslíka 0,41 mmol/l.~~

~~Väčšina nežiaducich reakcií týkajúcich sa klinických alebo laboratórnych parametrov závisí od dávky.~~

Trieda orgánových systémov Poruchy metabolizmu a výživy

Frekvencia nežiaducej reakcie hypokaliémie má byť zmenená na "Časté": ~~Deplécia draslíka s hypokaliémiou, závažná najmä u určitých vysoko rizikových populácií~~ **Hypokaliémia** (pozri časť 4.4), frekvencia ~~Neznáme~~ **Časté**

Frekvencia nežiaducej reakcie hyponatriémie má byť zmenená na "Menej časté": Hyponatriémia (pozri časť 4.4), frekvencia ~~Neznáme~~ **Menej časté**

Nasledujúci nežiaduci účinok má byť pridaný do triedy orgánových systémov: Poruchy metabolizmu a výživy s frekvenciou "zriedkavé":

Poruchy metabolizmu a výživy:

- **Hypochlorémia**, frekvencia **Zriedkavé**
- **Hypomagneziémia**, frekvencia **Zriedkavé**

Nasledujúci nežiaduci účinok má byť pridaný do triedy orgánových systémov: Poruchy reprodukčného systému a prsníkov s frekvenciou „Menej časté“:

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

- **Erektálna dysfunkcia**, frekvencia **Menej časté**

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Počas štúdie fázy II a III porovnávajúcej 1,5 mg a 2,5 mg indapamidu ukázala analýza draslíka v plazme účinok indapamidu závislý od dávky:

- Indapamid 1,5 mg: Po 4 až 6 týždňoch liečby bol draslík v plazme <3,4 mmol/l pozorovaný u 10 % pacientov a <3,2 mmol/l u 4 % pacientov. Po 12 týždňoch liečby bol priemerný pokles draslíka v plazme 0,23 mmol/l.

- Indapamid 2,5 mg: Po 4 až 6 týždňoch liečby bol draslík v plazme <3,4 mmol/l pozorovaný u 25 % pacientov a <3,2 mmol/l u 10 % pacientov. Po 12 týždňovej liečbe bol priemerný pokles draslíka v plazme 0,41 mmol/l.

Písomná informácia pre používateľa

Časť 4:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- **Nízka hladina draslíka v krvi**

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- **Nízka hladina sodíka v krvi, ktorá môže viesť k dehydratácii a nízkemu tlaku krvi**
- **Impotencia (neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu).**

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- **Nízka hladina chloridov v krvi**
- **Nízka hladina horčíka v krvi**

Neznáme (častot' výskytu nemôže byť určená z dostupných údajov):

- ~~nízka hladina draslíka v krvi,~~
- ~~nízka hladina sodíka v krvi, ktorá môže viesť k dehydratácii a nízkemu krvnému tlaku,~~

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v júli 2021
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	6. september 2021
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	4. november 2021