

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za indapamid so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Eretilna disfunkcija

Glede na razpoložljive podatke o erektalni disfunkciji iz literature, spontanah poročilih, ki v nekaterih primerih vključujejo tesno časovno povezavo, izzvenenje neželenega učinka po prenehanju uporabe zdravila in ponovni pojav neželenega učinka po ponovni uvedbi zdravila, je odbor PRAC ocenil, da je vzročna povezava med indapamidom in neželenim učinkom erektalna disfunkcija vsaj razumno mogoča.

Hipomagneziemija

Glede na razpoložljive podatke o hipomagneziemiji iz literature, spontanah poročilih, ki v nekaterih primerih vključujejo tesno časovno povezavo, izzvenenje neželenega učinka po prenehanju uporabe zdravila in glede na verjeten mehanizem delovanja, je odbor PRAC ocenil, da je vzročna povezava med indapamidom in neželenim učinkom hipomagneziemija vsaj razumno mogoča.

Hipokloremija

Glede na razpoložljive podatke o hipokloremiji iz literature, spontanah poročilih, ki v nekaterih primerih vključujejo tesno časovno povezavo, izzvenenje neželenega učinka po prenehanju uporabe zdravila in glede na verjeten mehanizem delovanja, je odbor PRAC ocenil, da je vzročna povezava med indapamidom in neželenim učinkom hipokloremija vsaj razumno mogoča.

Hipokaliemija

Glede na razpoložljive podatke o hipokaliemiji iz kliničnih preskušanj, literature in glede na verjeten mehanizem delovanja, je odbor PRAC ocenil, da gre za dokazano vzročno povezavo med indapamidom in hipokaliemijo.

Hiponatriemija

Glede na razpoložljive podatke o hiponatriemiji iz kliničnih preskušanj, literature in glede na verjeten mehanizem delovanja, je odbor PRAC ocenil, da gre za vzročno povezavo med indapamidom in hiponatriemijo.

Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo indapamid, ustrezno posodobiti.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za indapamid skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) indapamid nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo indapamid, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.4

Dodati je treba naslednje opozorilo:

Kalij v plazmi:

Če opazite hipokaliemijo, jo morate odpraviti. **Hipokaliemija, ugotovljena v povezavi z znižano koncentracijo magnezija v serumu, je lahko neodzivna na zdravljenje, če se magnezij v serumu ne popravi.**

Magnezij v plazmi:

Za tiazide in njim sorodne diuretičke, vključno z indapamidom, so dokazali, da povečajo izločanje magnezija z urinom, kar lahko privede do hipomagneziemije (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

- Poglavje 4.5

Interakcije je treba dopolniti kot sledi:

Pripravki digitalisa:

Hipokaliemija **in/ali hipomagneziemija**, ki poveča nagnjenost **povečata nagnjenost** k toksičnim učinkom digitalisa. Spremljajte vrednost kalija, **magnezija** v plazmi in elektrokardiogram ter prilagodite zdravljenje, če je potrebno.

- Poglavje 4.8

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše poročani neželeni učinki so **hipokaliemija**, preobčutljivostne reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatičnim reakcijam, ter makulopapularni izpuščaji.

Za indapamid 1,5 mg

~~V kliničnih preskušanjih so opazili hipokaliemijo (vrednost kalija v plazmi < 3,4 mmol/l pri 10 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 4 % bolnikov) po 4 do 6 tedenskem zdravljenju. Po 12 tedenskem zdravljenju je bil povprečni padec vrednosti kalija v plazmi 0,23 mmol/l.~~

Za indapamid 2,5 mg

~~V kliničnih preskušanjih so opazili hipokaliemijo (vrednost kalija v plazmi < 3,4 mmol/l pri 25 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 10 % bolnikov) po 4 do 6 tedenskem zdravljenju. Po 12 tedenskem zdravljenju je bil povprečni padec vrednosti kalija v plazmi 0,41 mmol/l.~~

~~Večina neželenih reakcij v povezavi s kliničnimi ali z laboratorijskimi parametri je odvisna od odmerka.~~

Razred organskega sistema (SOC) Presnovne in prehranske motnje

Pogostnost neželenega učinka hipokaliemija je treba spremeniti v „pogosti“: ~~Izguba kalija s hipokaliemijo, ki je še posebej resna pri določenih rizičnih skupinah bolnikov.~~ **hipokaliemija** (glejte poglavje 4.4), pogostnost ~~neznana~~ pogostnost **pogosti**

Pogostnost neželenega učinka hiponatriemija je treba spremeniti v „občasni“: hiponatriemija (glejte poglavje 4.4), pogostnost ~~neznana~~ pogostnost **občasni**

Naslednja neželena učinka je treba dodati pod SOC Presnovne in prehranske motnje s pogostnostjo „redki“:

SOC Presnovne in prehranske motnje

- **hipokloremija**, pogostnost **redki**
- **hipomagneziemija**, pogostnost **redki**

Naslednji neželeni učinek je treba dodati pod SOC Motnje reprodukcije in dojk s pogostnostjo „občasni“:

SOC Motnje reprodukcije in dojk:

- **Erektilna disfunkcija**, pogostnost **občasni**

Opis izbranih neželenih učinkov

Med kliničnimi študijami II. in III. faze, ki so primerjale indapamid 1,5 mg in 2,5 mg, je analiza kalija v plazmi pokazala od odmerka odvisen učinek indapamida:

- **indapamid 1,5 mg: kalij v plazmi < 3,4 mmol/l so opazili pri 10 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 4 % bolnikov po 4 do 6 tednih zdravljenja. Po 12 tednih zdravljenja je bilo povprečno znižanje vrednosti kalija v plazmi 0,23 mmol/l.**
- **indapamid 2,5 mg: kalij v plazmi < 3,4 mmol/l so opazili pri 25 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 10 % bolnikov po 4 do 6 tednih zdravljenja. Po 12 tednih zdravljenja je bilo povprečno znižanje vrednosti kalija v plazmi 0,41 mmol/l.**

Navodilo za uporabo

Poglavje 4:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- **nizka vrednost kalija v krvi**

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- **nizka vrednost natrija v krvi, ki lahko privede do dehidracije in nizkega krvnega tlaka**
- **impotenca (nezmožnost doseganja in vzdrževanja erekcije)**

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- **nizka vrednost klorida v krvi**
- **nizka vrednost magnezija v krvi**

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- ~~nizka vrednost kalija v krvi,~~
- ~~nizka vrednost natrija v krvi, ki lahko privede do dehidracije in nizkega krvnega tlaka,~~

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Julijsko zasedanje skupine CMDh
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	6. september 2021
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	4. november 2021