

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων  
αδειας(-ών) κυκλοφορίας**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την ινδαπαμίδα, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

### Στυτική δυσλειτουργία

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα για την στυτική δυσλειτουργία από τη βιβλιογραφία, τις αυθόρμητες αναφορές που περιλαμβάνουν, σε ορισμένες περιπτώσεις, στενή χρονική σχέση, υποχώρηση του συμπτώματος μετά τη διακοπή (de-challenge) και εκ νέου πρόκληση (re-challenge), η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ της ινδαπαμίδης και της ανεπιθύμητης ενέργειας στυτική δυσλειτουργία αποτελεί μία τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα.

### Υπομαγνησισμιά

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπομαγνησισμιά από τη βιβλιογραφία, τις αυθόρμητες αναφορές που περιλαμβάνουν σε ορισμένες περιπτώσεις στενή χρονική σχέση, υποχώρηση του συμπτώματος μετά τη διακοπή (de-challenge) και στα πλαίσια του εύλογου μηχανισμού δράσης της, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ της ινδαπαμίδης και της ανεπιθύμητης ενέργειας υπομαγνησισμιά αποτελεί μία τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα.

### Υποχλωραιομία

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υποχλωραιομία από τη βιβλιογραφία, τις αυθόρμητες αναφορές που περιλαμβάνουν σε ορισμένες περιπτώσεις στενή χρονική σχέση, υποχώρηση του συμπτώματος μετά τη διακοπή (de-challenge) και στα πλαίσια του εύλογου μηχανισμού δράσης της, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ της ινδαπαμίδης και της ανεπιθύμητης ενέργειας υποχλωραιομία αποτελεί μία τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα.

### Υποκαλιαιμία

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υποκαλιαιμία από κλινικές δοκιμές, τη βιβλιογραφία και στα πλαίσια του εύλογου μηχανισμού δράσης της, η PRAC θεωρεί ότι έχει αποδειχθεί αιτιώδης σχέση μεταξύ της ινδαπαμίδης και της ανεπιθύμητης ενέργειας υποκαλιαιμία.

### Υπονατριομία

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την υπονατριομία από κλινικές δοκιμές, τη βιβλιογραφία και στα πλαίσια του εύλογου μηχανισμού δράσης της, η PRAC θεωρεί ότι έχει αποδειχθεί αιτιώδης σχέση μεταξύ της ινδαπαμίδης και της ανεπιθύμητης ενέργειας υπονατριομία.

Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν ινδαπαμίδα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την ινδαπαμίδα η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ινδαπαμίδα παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ινδαπαμίδα και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)  
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

**Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος** (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

## **Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος**

- Παράγραφος 4.4

Θα πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση ως ακολούθως:

Κάλιο πλάσματος:

Η διαπίστωση υποκαλιαιμίας απαιτεί την αποκατάστασή της. **Η υποκαλιαιμία που βρίσκεται σε συνδυασμό με χαμηλή συγκέντρωση μαγνησίου στον ορό μπορεί να είναι ανθεκτική στη θεραπεία εκτός εάν διορθωθεί το μαγνήσιο στον ορό.**

### **Μαγνήσιο πλάσματος:**

**Οι θειαζίδες και τα σχετικά διουρητικά, συμπεριλαμβανομένης της ινδαπαμίδης, έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την έκκριση μαγνησίου στα ούρα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησαιμία (βλ. Παραγράφους 4.5 και 4.8).**

- Παράγραφος 4.5

Οι αλληλεπιδράσεις πρέπει να επικαιροποιηθούν ως εξής:

Σκευάσματα δακτυλίτιδας:

Η υποκαλιαιμία ~~ή / και η υπομαγνησαιμία~~ που ~~εμφανίζονται~~ **ευνοούν** για τις τοξικές επιδράσεις της Δακτυλίτιδας. Συστήνεται η παρακολούθηση των επιπέδων καλίου, **μαγνησίου** στο πλάσμα και το ηλεκτροκαρδιογράφημα και, εάν είναι απαραίτητο, να προσαρμόζεται η θεραπεία.

- Παράγραφος 4.8

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις είναι **η υποκαλιαιμία**, οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, κυρίως δερματολογικές, σε άτομα με προδιάθεση σε αλλεργικές και ασθματικές αντιδράσεις και κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα.

### **Για την ινδαπαμίδα 1,5 mg**

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, παρατηρήθηκε υποκαλιαιμία (κάλιο πλάσματος  $<3,4$  mmol/l) στο 10% των ασθενών και  $<3,2$  mmol/l στο 4% των ασθενών μετά από 4 έως 6 εβδομάδες αγωγής. Μετά από 12 εβδομάδες αγωγής, η μέση πτώση του καλίου του πλάσματος ήταν 0,23 mmol/l.

### **Για την ινδαπαμίδα 2,5 mg**

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, παρατηρήθηκε υποκαλιαιμία (κάλιο πλάσματος  $<3,4$  mmol/l) στο 25% των ασθενών και  $<3,2$  mmol/l στο 10% των ασθενών μετά από 4 έως 6 εβδομάδες αγωγής. Μετά από 12 εβδομάδες αγωγής, η μέση πτώση του καλίου του πλάσματος ήταν 0,41 mmol/l.

**Οι περισσότερες ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αφορούν κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους είναι κατά κύριο λόγο δόσο-εξαρτώμενες.**

ΚΟΣ Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Η συχνότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας υποκαλιαιμία πρέπει να αλλάξει σε «συχνές»: ~~Απώλεια καλίου με υποκαλιαιμία, ιδιαίτερα σοβαρή σε ορισμένους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου~~  
**Υποκαλιαιμία** (βλ. παράγραφο 4.4), συχνότητα ~~Μη γνωστές~~ **Συχνές**

Η συχνότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας υπονατριαιμία πρέπει να αλλάξει σε «όχι συχνές»:  
Υπονατριαιμία (βλ. παράγραφο 4.4), συχνότητα ~~Μη γνωστές~~ **Όχι Συχνές**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν στην ΚΟΣ Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης με συχνότητα «Σπάνιες»:

ΚΟΣ Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

- **Υποχλωριαιμία, συχνότητα Σπάνιες**
- **Υπομαγνησιαιμία, συχνότητα Σπάνιες**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να προστεθούν στην ΚΟΣ Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού με συχνότητα «Όχι συχνές»:

ΚΟΣ Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού:

- **Στυτική δυσλειτουργία, συχνότητα Όχι συχνές**

#### **Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών:**

**Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών Φάσης II και Φάσης III, συγκρίνοντας την ινδαπαμίδα 1,5 mg και 2,5 mg, η ανάλυση καλίου στο πλάσμα έδειξε μια δόσοεξαρτώμενη επίδραση της ινδαπαμίδης:**

- **Ινδαπαμίδα 1,5 mg: Κάλιο πλάσματος <3,4 mmol/l εμφανίστηκε στο 10% των ασθενών και <3,2 mmol/l στο 4% των ασθενών μετά από 4 έως 6 εβδομάδες αγωγής. Μετά από 12 εβδομάδες αγωγής, η μέση πτώση του καλίου του πλάσματος ήταν 0,23 mmol/l.**
- **Ινδαπαμίδα 2,5 mg: Κάλιο πλάσματος <3,4 mmol/l εμφανίστηκε στο 25% των ασθενών και <3,2 mmol/l στο 10% των ασθενών μετά από 4 έως 6 εβδομάδες αγωγής. Μετά από 12 εβδομάδες αγωγής, η μέση πτώση του καλίου του πλάσματος ήταν 0,41 mmol/l.**

#### **Φύλλο Οδηγιών Χρήσης**

Παράγραφος 4

Συχνές (μπορεί να εκδηλωθούν σε 1 στα 10 άτομα):

- **Χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα**

Όχι συχνές (μπορεί να εκδηλωθούν σε 1 στα 100 άτομα):

- **Χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε αφυδάτωση και σε χαμηλή αρτηριακή πίεση,**
- **Ανικανότητα (αδυναμία επίτευξης και διατήρησης της στύσης)**

Σπάνιες (μπορεί να εκδηλωθούν σε 1 στα 1000 άτομα):

- **Χαμηλά επίπεδα χλώριου στο αίμα**
- **Χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα**

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία):

- ~~— χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα~~
- ~~— χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε αφυδάτωση και σε χαμηλή αρτηριακή πίεση,~~

### **Παράρτημα ΙΙΙ**

#### **Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**

## Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

|                                                                                                         |                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Έγκριση της γνώμης της CMDh:                                                                            | Συνεδρίαση της CMDh Ιούλιος 2021 |
| Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:             | 6 Σεπτεμβρίου 2021               |
| Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας): | 4 Νοεμβρίου 2021                 |