

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para indapamida, las conclusiones científicas son las siguientes:

Disfunción eréctil

En vista de los datos disponibles sobre disfunción eréctil en la bibliografía, así como de notificaciones espontáneas que incluyen en algunos casos una estrecha relación temporal, una retirada y reexposición positivas del medicamento, el PRAC considera que una relación causal entre indapamida y la reacción adversa disfunción eréctil es al menos una posibilidad razonable.

Hipomagnesemia

En vista de los datos disponibles sobre hipomagnesemia en la bibliografía, así como de notificaciones espontáneas que incluyen en algunos casos una estrecha relación temporal, una retirada positiva del medicamento, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre indapamida y la reacción adversa hipomagnesemia es al menos una posibilidad razonable.

Hipocloremia

En vista de los datos disponibles sobre hipocloremia en la bibliografía, así como de notificaciones espontáneas que incluyen en algunos casos una estrecha relación temporal, una retirada positiva del medicamento, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre indapamida y la reacción adversa hipocloremia es al menos una posibilidad razonable.

Hipopotasemia

A la vista de los datos disponibles sobre hipopotasemia de ensayos clínicos, la bibliografía, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que se establece una relación causal entre indapamida e hipopotasemia.

Hiponatremia

En vista de los datos disponibles sobre hiponatremia de ensayos clínicos, la bibliografía y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que se establece una relación causal entre indapamida e hiponatremia.

El PRAC concluye que la información de producto de los productos que contienen indapamida debe modificarse en consecuencia.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para indapamida, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) indapamida no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen indapamida y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh..

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el los medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto
(texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado~~ ~~con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4

Se debe añadir la siguiente advertencia:

Potasio en plasma:

La detección de hipopotasemia requiere su corrección. **La hipopotasemia observada en asociación con una concentración baja de magnesio sérico puede ser refractaria al tratamiento a menos que se corrija el magnesio sérico.**

Magnesio en plasma:

Se ha demostrado que las tiazidas y los diuréticos relacionados, incluida indapamida, aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede provocar hipomagneemia (ver secciones 4.5 y 4.8).

- Sección 4.5

Las interacciones deben modificarse de la siguiente manera:

Preparaciones con digitálicos:

La hipopotasemia **y/o la hipomagneemia favoreee predisponen a** los efectos tóxicos de los digitálicos. Se recomienda controlar el potasio plasmático, **el magnesio plasmático** y el ECG y, si es necesario, ajustar el tratamiento.

- Sección 4.8

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son **hipopotasemia**, reacciones de hipersensibilidad, principalmente dermatológicas en individuos con una predisposición a las reacciones asmáticas y alérgicas y erupciones maculopapulares.

Para indapamida 1,5 mg

~~Durante los ensayos clínicos se observó hipopotasemia (potasio plasmático <3,4 mmol/l) en el 10 % de los pacientes y <3,2 mmol/l en el 4 % de los pacientes, después de 4 a 6 semanas de tratamiento. Después de 12 semanas de tratamiento, la disminución media de la potasemia fue de 0,23 mmol/l.~~

Para indapamida 2,5 mg

~~Durante los ensayos clínicos se observó hipopotasemia (potasio plasmático <3,4 mmol/l) en el 25% de los pacientes y <3,2 mmol/l en el 10% de los pacientes, después de 4 a 6 semanas de tratamiento. Después de 12 semanas de tratamiento, la disminución media de la potasemia fue de 0,4.~~

~~La mayoría de las reacciones adversas biológicas o clínicas son dosis dependiente. 1 mmol/l.~~

SOC Trastornos del metabolismo y de la nutrición

La frecuencia de la reacción adversa hipopotasemia se debe cambiar a “frecuente”: ~~Depleción de potasio con hipopotasemia, especialmente grave en ciertas poblaciones de alto riesgo~~ Hipopotasemia (ver sección 4.4), frecuencia **Frecuente**.

La frecuencia de la reacción adversa hiponatremia se debe cambiar a "poco frecuente": Hiponatremia (ver sección 4.4), frecuencia ~~No conocida~~ **Poco frecuente**

Las siguientes reacciones adversas se deben incluir bajo el SOC Trastornos del metabolismo y de la nutrición con una frecuencia “rara”:

SOC Trastornos del metabolismo y de la nutrición

- **Hipocloremia**, frecuencia **Rara**
- **Hipomagnesemia**, frecuencia **Rara**

Las siguientes reacciones adversas se deben incluir bajo el SOC Trastornos del aparato reproductor y de la mama con una frecuencia "poco frecuente":

SOC Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

- **Disfunción eréctil**, frecuencia **Poco frecuente**

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Durante los estudios de fase II y III que compararon indapamida 1,5 mg y 2,5 mg, el análisis de potasio plasmático mostró un efecto dosis-dependiente de indapamida:

- **Indapamida 1,5 mg: se observaron valores de potasio plasmático <3,4 mmol/l en el 10% de los pacientes y <3,2 mmol/l en el 4% de los pacientes tras 4 a 6 semanas de tratamiento. Tras 12 semanas de tratamiento, el descenso medio del potasio plasmático fue de 0,23 mmol/l.**
- **Indapamida 2,5 mg: se observaron valores de potasio plasmático <3,4 mmol/l en el 25% de los pacientes y <3,2 mmol/l en el 10% de los pacientes tras 4 a 6 semanas de tratamiento. Tras 12 semanas de tratamiento, el descenso medio del potasio plasmático fue de 0,41 mmol/l.**

Prospecto

Sección 4:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- **Bajo nivel de potasio en sangre**

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- **Bajo nivel de sodio en sangre que puede provocar deshidratación y tensión arterial baja.**
- **Impotencia (incapacidad para tener o mantener una erección).**

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

- **Bajo nivel de cloruro en sangre.**
- **Bajo nivel de magnesio en sangre.**

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- ~~- bajo nivel de potasio en sangre,~~
- ~~- bajo contenido de sodio en sangre que puede provocar deshidratación y presión arterial baja,~~

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de julio
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	6 septiembre 2021
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	4 noviembre 2021