

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR(s) concernant l'indapamide, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Dysérection

Etant donné les données disponibles sur la dysérection dans la littérature, les déclarations spontanées incluant dans certains cas une relation temporelle étroite, un dé-challenge et un re-challenge positifs, le PRAC considère qu'il y a au moins une possibilité raisonnable qu'un lien de causalité entre l'indapamide et l'effet indésirable dysérection existe.

Hypomagnésémie

Etant donné les données disponibles sur l'hypomagnésémie dans la littérature, les déclarations spontanées incluant dans certains cas une relation temporelle étroite, un dé-challenge positif et étant donné le mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'il y a au moins une possibilité raisonnable qu'un lien de causalité entre l'indapamide et l'effet indésirable hypomagnésémie existe.

Hypochlorémie

Etant donné les données disponibles sur l'hypochlorémie dans la littérature, les déclarations spontanées incluant dans certains cas une relation temporelle étroite, un dé-challenge positif et étant donné le mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'il y a au moins une possibilité raisonnable qu'un lien de causalité entre l'indapamide et l'effet indésirable hypochlorémie existe.

Hypokaliémie

Etant donné les données disponibles sur l'hypokaliémie issues des essais cliniques, la littérature, et étant donné le mécanisme d'action plausible, le PRAC considère que le lien de causalité entre l'indapamide et l'hypokaliémie est établie.

Hyponatrémie

Etant donné les données disponibles sur l'hyponatrémie issues des essais cliniques, la littérature, et étant donné le mécanisme d'action plausible, le PRAC considère que le lien de causalité entre l'indapamide et l'hyponatrémie est établie.

Le PRAC a conclu que les informations produits des produits contenant de l'indapamide devaient être modifiées en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'indapamide, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'indapamide demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSURs, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'indapamide sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Section 4.4

Un avertissement doit être ajouté comme suit :

Potassium plasmatique :

La constatation d'une hypokaliémie nécessite sa correction. **Une hypokaliémie associée à un faible taux sérique de magnésium peut être réfractaire au traitement à moins que le taux de magnésium sérique ne soit corrigé.**

Magnésium plasmatique :

Il a été démontré que les thiazidiques et les diurétiques apparentés, incluant l'indapamide, augmentent l'excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie (voir rubriques 4.5 et 4.8)

- Section 4.5

Les interactions doivent être modifiées comme suit :

Digitaliques :

L'hypokaliémie **et/ou l'hypomagnésémie** favorisent les effets toxiques des digitaliques.

Surveillance du potassium, du **magnésium plasmatiques** et un ECG est recommandé et, s'il y a lieu, reconsidérer le traitement.

- Section 4.8

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont **l'hypokaliémie**, des réactions d'hypersensibilité, principalement dermatologiques, chez les patients présentant une prédisposition aux réactions allergiques et asthmatiques et aux éruptions maculopapuleuses.

Pour l'indapamide 1.5 mg

~~Au cours des essais cliniques, une hypokaliémie (kaliémie $<3.4\text{mmol/l}$) a été observée chez 10% des patients, et une kaliémie $<3.2\text{mmol/l}$ chez 4% des patients après 4 à 6 semaines de traitement. Après 12 semaines de traitement, la diminution moyenne de la kaliémie était de 0.23mmol/l .~~

Pour l'indapamide 2.5 mg

~~Au cours des essais cliniques, une hypokaliémie (kaliémie $<3.4\text{mmol/l}$) a été observée chez 25% des patients, et une kaliémie $<3.2\text{mmol/l}$ chez 10% des patients après 4 à 6 semaines de traitement. Après 12 semaines de traitement, la diminution moyenne de la kaliémie était de 0.41mmol/l .~~

Les effets indésirables biologiques ou cliniques sont pour la plupart dose-dépendants.

SOC Troubles du métabolisme et de la nutrition

La fréquence de l'effet indésirable hypokaliémie doit être modifiée en « Fréquent » : ~~Déplétion potassique avec hypokaliémie, particulièrement grave dans certaines populations à haut risque~~ **Hypokaliémie** (voir rubrique 4.4), fréquence ~~indéterminé~~ **Fréquent**

La fréquence de l'effet indésirable hyponatrémie doit être modifiée en « Peu fréquent » : Hyponatrémie (voir rubrique 4.4), fréquence ~~Indéterminé~~ **Peu fréquent**

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés dans la SOC Troubles du métabolisme et de la nutrition avec une fréquence « rare » :

SOC Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- **Hypochlorémie**, fréquence **Rare**
- **Hypomagnésémie**, fréquence **Rare**

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés dans le SOC Affections des organes de reproduction et du sein avec une fréquence « Peu fréquent » :

SOC Affections des organes de reproduction et du sein :

- **Dysérection**, fréquence **Peu fréquent**

Description de certains effets indésirables

Au cours des études de phase II et III comparant l'indapamide 1,5 mg et 2,5 mg, l'analyse de la kaliémie a montré un effet dose-dépendant de l'indapamide :

- **Indapamide 1,5 mg : Une kaliémie < 3,4 mmol/l a été observée chez 10% des patients et < 3,2 mmol/l chez 4 % des patients après 4 à 6 semaines de traitement. Après 12 semaines de traitement, la baisse moyenne de la kaliémie était de 0,23 mmol/l.**
- **Indapamide 2,5 mg : Une kaliémie < 3,4 mmol/l a été observée chez 25% des patients et < 3,2 mmol/l chez 10 % des patients après 4 à 6 semaines de traitement. Après 12 semaines de traitement, la baisse moyenne de la kaliémie était de 0,41 mmol/l.**

Notice

Section 4 :

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- **Diminution du taux de potassium dans le sang**

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- **Diminution du taux de sodium dans le sang pouvant entraîner une déshydratation et une pression artérielle basse**
- **Impuissance (incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection)**

Rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 1000) :

- **Diminution du taux de chlorure dans le sang**
- **Diminution du taux de magnésium dans le sang**

Fréquence indéterminée (fréquence qui n'a pas pu être estimée à partir des données disponibles) :

- ~~diminution du taux de potassium sanguin,~~
- ~~diminution du taux de sodium sanguin qui pourrait être à l'origine d'une déshydratation et d'une hypotension~~

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de juillet 2021
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	6 Septembre 2021
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	4 Novembre 2021