

## **Allegato I**

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini  
<dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) per indapamide, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

### Disfunzione erettile

Sulla base dei dati disponibili sulla disfunzione erettile da letteratura scientifica, da segnalazioni spontanee che includono alcuni casi con una stretta relazione temporale, un de-challenge e rechallenge positivo (scomparsa dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento e ricomparsa dei sintomi dopo il ripristino della somministrazione del farmaco), il PRAC ritiene che possa sussistere almeno una ragionevole possibilità di relazione causale tra i medicinali contenenti indapamide e la disfunzione erettile.

### Ipomagnesemia

Sulla base dei dati disponibili sulla ipomagnesemia da letteratura scientifica, da segnalazioni spontanee che includono alcuni casi con una stretta relazione temporale, un de-challenge positivo (scomparsa dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento) e, in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che possa sussistere almeno una ragionevole possibilità di relazione causale tra i medicinali contenenti indapamide e l'ipomagnesemia.

### Ipocloremia

Sulla base dei dati disponibili sulla ipocloremia da letteratura scientifica, da segnalazioni spontanee che includono alcuni casi con una stretta relazione temporale, un de-challenge positivo (scomparsa dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento) e, in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che possa sussistere almeno una ragionevole possibilità di relazione causale tra i medicinali contenenti indapamide e l'ipocloremia.

### Ipokaliemia

Sulla base dei dati disponibili sulla ipokaliemia da studi clinici, da letteratura scientifica e, in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che sussista una relazione causale tra i medicinali contenenti indapamide e l'ipokaliemia.

### Iponatriemia

Sulla base dei dati disponibili sulla ipokaliemia da studi clinici, da letteratura scientifica e, in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che sussista una relazione causale tra i medicinali contenenti indapamide e l'iponatriemia.

Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti indapamide devono essere modificate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su indapamide il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti indapamide sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti indapamide fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

## **Allegato II**

**Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale**

**Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale** (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barato~~)

#### **Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

- Paragrafo 4

Deve essere aggiunta una avvertenza come segue:

Potassio plasmatico:

L'accertamento di un'ipokaliemia ne richiede la correzione. **L'ipokaliemia riscontrata in associazione con una bassa concentrazione sierica di magnesio può essere refrattaria al trattamento a meno che non venga corretto il magnesio sierico**

#### **Magnesio plasmatico:**

**I diuretici tiazidici e affini, inclusa indapamide, possono aumentare l'escrezione urinaria di magnesio, che può provocare ipomagnesemia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).**

- Paragrafo 4.5

Le interazioni devono essere modificate come segue:

Preparazioni con digitalici:

La riduzione dei livelli di potassio **e/o di magnesio** favorisce **predispone** agli effetti tossici dei digitalici. È necessario il controllo dei livelli di potassio, **magnesio** e dell'ECG e, se necessario, riconsiderare il trattamento.

- Paragrafo 4.8

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono **ipokaliemia**, reazioni di ipersensibilità, prevalentemente dermatologiche, in soggetti con una predisposizione a reazioni allergiche ed asmatiche e a eruzioni maculo-papulose.

#### **Per indapamide 1,5mg**

Durante gli studi clinici, l'ipokaliemia (concentrazioni plasmatiche di potassio  $< 3,4$  mmol/l) è stata osservata nel 10% dei pazienti e concentrazioni  $< 3,2$  mmol/l nel 4% dei pazienti, dopo 4-6 settimane di trattamento. Dopo 12 settimane di trattamento, la riduzione media del potassio nel sangue era di 0,23 mmol/l.

#### **Per indapamide 2,5mg**

Durante gli studi clinici, l'ipokaliemia (concentrazioni plasmatiche di potassio  $< 3,4$  mmol/l) è stata osservata nel 25% dei pazienti e concentrazioni inferiori a 3,2 mmol/l nel 10% dei pazienti, dopo 4-6 settimane di trattamento. Dopo 12 settimane di trattamento, la caduta media della kaliemia era di 0,41 mmol/l.

La maggior parte degli effetti indesiderati sui parametri clinici o di laboratorio sono dose dipendenti SOC Disturbi del metabolismo e della nutrizione

La frequenza della reazione avversa "ipokaliemia" deve essere modificata in "Comune": ~~Deplezione di potassio con ipokaliemia, particolarmente serio in alcune popolazioni ad alto rischio~~  
**Ipokaliemia** (vedere paragrafo 4.4), frequenza ~~Non nota~~ **Comune**

La frequenza della reazione avversa "iponatriemia" deve essere modificata in "Non comune":  
Iponatriemia (vedere paragrafo 4.4), frequenza ~~Non nota~~ **Non comune**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nel gruppo SOC "Disturbi del metabolismo e della nutrizione" con frequenza "Raro":

SOC Disturbi del metabolismo e della nutrizione

- **Ipocloremia**, frequenza **Raro**
- **Ipomagnesemia**, frequenza **Raro**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte nel gruppo SOC "Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella" con frequenza "Non comune":

SOC Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

- **Disfunzione erettile**, frequenza **Non comune**

#### **Descrizione di reazioni avverse selezionate**

**Durante gli studi clinici di fase I e III che hanno confrontato indapamide 1,5 mg e 2,5 mg, l'analisi dei livelli di potassio plasmatico ha mostrato un effetto dose-dipendente dell'indapamide:**

- **Indapamide 1,5 mg: concentrazioni plasmatiche di potassio <3,4 mmol/l sono state osservate nel 10% dei pazienti e concentrazioni <3,2 mmol/l nel 4% dei pazienti dopo 4-6 settimane di trattamento. Dopo 12 settimane di trattamento, la riduzione media del potassio nel sangue era di 0,23 mmol/l.**
- **Indapamide 2,5 mg: concentrazioni plasmatiche di potassio <3,4 mmol/l sono state osservate nel 25% dei pazienti e concentrazioni <3,2 mmol/l nel 10% dei pazienti dopo 4-6 settimane di trattamento. Dopo 12 settimane di trattamento, la riduzione media del potassio nel sangue era di 0,41 mmol/l.**

Durante gli studi clinici, l'ipokaliemia (concentrazioni plasmatiche di potassio <3,4 mmol/l) è stata osservata nel 10% dei pazienti e concentrazioni <3,2 mmol/l nel 4% dei pazienti, dopo 4-6 settimane di trattamento. Dopo 12 settimane di trattamento, la riduzione media del potassio nel sangue era di 0,23 mmol/l.

#### **Foglio illustrativo**

Paragrafo 4:

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- **Bassi livelli di potassio nel sangue**

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- **Bassi livelli di sodio nel sangue che possono portare a disidratazione e riduzione della pressione sanguigna**
- **Impotenza (incapacità di ottenere o mantenere un'erezione).**

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000):

- **Bassi livelli di cloro nel sangue**
- **Bassi livelli di magnesio nel sangue**

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- ~~Bassi livelli di potassio nel sangue,~~
- ~~Bassi livelli di sodio nel sangue che possono portare a disidratazione e riduzione della pressione sanguigna~~

### **Allegato III**

**Tempistica per l'attuazione del presente parere**

### Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di Luglio 2021
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	6 Settembre 2021
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	4 Novembre 2021