

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a indapamida, as conclusões científicas são as seguintes:

Disfunção erétil

Tendo em consideração os dados disponíveis sobre disfunção erétil da literatura e de notificações espontâneas, incluindo alguns casos com relação temporal próxima, resposta positiva à interrupção do tratamento e reintrodução do tratamento, o PRAC considera que uma relação causal entre a indapamida e a reação adversa disfunção erétil é, pelo menos, uma possibilidade razoável.

Hipomagnesemia

Tendo em consideração os dados disponíveis sobre hipomagnesemia da literatura e de notificações espontâneas, incluindo alguns casos com relação temporal próxima, resposta positiva à interrupção do tratamento e perante um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a indapamida e a reação adversa hipomagnesemia é, pelo menos, uma possibilidade razoável.

Hipocloremia

Tendo em consideração os dados disponíveis sobre hipocloremia da literatura e de notificações espontâneas, incluindo alguns casos com relação temporal próxima, resposta positiva à interrupção do tratamento e perante um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre a indapamida e a reação adversa hipocloremia é, pelo menos, uma possibilidade razoável.

Hipocaliemia

Tendo em consideração os dados disponíveis sobre hipocaliemia de ensaios clínicos, literatura, e perante um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera estabelecida uma relação causal entre indapamida e hipocaliemia.

Hiponatremia

Tendo em consideração os dados disponíveis sobre hiponatremia de ensaios clínicos, literatura, e perante um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera estabelecida uma relação causal entre indapamida e hiponatremia.

O PRAC concluiu que a Informação do Medicamento de produtos contendo indapamida deve ser alterada em conformidade.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à indapamida, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) indapamida se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm indapamida estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes da Informação do Medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Deve acrescentar-se uma advertência conforme se segue:

Potássio plasmático:

A deteção de hipocaliemia requer a sua correção. **A hipocaliemia descoberta em associação com reduzida concentração de magnésio sérico pode ser refratária ao tratamento, a menos que o magnésio sérico seja corrigido.**

Magnésio plasmático:

As tiazidas e diuréticos análogos, incluindo a indapamida, têm demonstrado aumentar a excreção urinária de magnésio, o que pode resultar em hipomagnesemia (ver secções 4.5 e 4.8).

- Secção 4.5

As interações devem ser editadas do seguinte modo:

Preparações com digitálicos:

A hipocaliemia **e/ou hipomagnesemia** favorece **favorecem** os efeitos tóxicos dos digitálicos.

Recomenda-se a monitorização do potássio e **magnésio** plasmáticos, do ECG e, se necessário, ajustar o tratamento.

- Secção 4.8

Resumo do perfil de segurança

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente notificados são **hipocaliemia**, reações de hipersensibilidade, principalmente dermatológicas nos indivíduos com predisposição para reações alérgicas e asmáticas e erupções cutâneas maculopapulosas.

~~Para a indapamida 1,5 mg~~

~~Durante os ensaios clínicos, após 4 a 6 semanas de tratamento, foi observada em 10% dos doentes hipocaliemia (potássio plasmático <3,4 mmol/l) e em 4% dos doentes um potássio plasmático <3,2 mmol/l. Após 12 semanas de tratamento, a descida média do potássio plasmático foi de 0,23 mmol/l.~~

~~Para a indapmida 2,5 mg~~

~~Durante os ensaios clínicos, após 4 a 6 semanas de tratamento, foi observada hipocaliemia (potássio plasmático <3,4 mmol/l) em 25% dos doentes e um potássio plasmático <3,2 mmol/l em 10% dos doentes. Após 12 semanas de tratamento, a descida média do potássio plasmático foi de 0,41 mmol/l. A maioria das reações adversas referentes aos parâmetros clínicos ou laboratoriais são dose-dependente.~~

Classe de sistemas de órgãos Doenças do metabolismo e da nutrição

A frequência da reação adversa "hipocaliemia" deve ser alterada para "frequente": Depleção potássica com hipocaliemia, particularmente grave em certas populações de elevado risco **Hipocaliemia** (ver secção 4.4), frequência Desconhecida **Frequente**

A frequência da reação adversa "hiponatremia" deve ser alterada para "pouco frequente": Hiponatremia (ver secção 4.4), frequência Desconhecida **Pouco frequente**

A reações adversas seguintes devem ser adicionadas à classe de sistemas de órgãos Doenças do metabolismo e da nutrição com a frequência "raros":

Classe de sistemas de órgãos Doenças do metabolismo e da nutrição

- **Hipocloremia**, frequência **Raro**
- **Hipomagnesemia**, frequência **Raro**

A reações adversas seguintes devem ser adicionadas à classe de sistemas de órgãos Doenças dos órgãos genitais e da mama com a frequência "pouco frequentes":

Classe de sistemas de órgãos Doenças dos órgãos genitais e da mama:

- **Disfunção erétil**, frequência **Pouco frequente**

Descrição das reações adversas selecionadas

Durante os estudos de fase II e III comparando indapamida 1,5 mg e 2,5 mg, a análise do potássio plasmático mostrou um efeito dose-dependente da indapamida:

- **Indapamida 1.5mg: Potássio plasmático <3,4 mmol/l foi observado em 10% dos doentes e <3,2 mmol/l em 4% dos doentes, após 4 a 6 semanas de tratamento. Após 12 semanas de tratamento, a média na redução do potássio plasmático foi de 0,23 mmol/l.**
- **Indapamida 2.5 mg: Potássio plasmático <3,4 mmol/l foi observado em 25% dos doentes e <3,2 mmol/l em 10% dos doentes, após 4 a 6 semanas de tratamento. Após 12 semanas de tratamento, a média na redução do potássio plasmático foi de 0,41 mmol/l.**

Folheto Informativo

Secção 4:

Frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- **Valores baixos de potássio no sangue**

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- **Valores baixos de sódio no sangue, que podem levar à desidratação e pressão arterial baixa**
- **Impotência (incapacidade de obter ou manter uma ereção).**

Raros (pode afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):

- **Valores baixos de cloreto no sangue**
- **Valores baixos de magnésio no sangue**

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- ~~Valores baixos de potássio no sangue,~~
- ~~Valores baixos de sódio no sangue, que podem levar à desidratação e pressão arterial baixa~~

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de julho
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	6 de setembro de 2021
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	4 de novembro de 2021