

## **Anexa I**

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru indapamidă, concluziile științifice sunt următoarele:

### Disfuncție erectilă

Având în vedere datele disponibile despre disfuncția erectilă din literatura de specialitate, rapoartele spontane care includ, în unele cazuri, o relație temporală strânsă, dispariția reacției adverse la oprirea tratamentului și/sau reapariția reacției adverse la reluarea tratamentului, PRAC consideră că o relație cauzală între indapamidă și reacția adversă disfuncție erectilă este cel puțin o posibilitate rezonabilă.

### Hipomagneziemie

Având în vedere datele disponibile despre hipomagneziemie din literatura de specialitate, rapoartele spontane care includ, în unele cazuri, o relație temporală strânsă, dispariția reacției adverse la oprirea tratamentului, și luând în considerare un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între indapamidă și reacția adversă hipomagneziemie este cel puțin o posibilitate rezonabilă.

### Hipocloremie

Având în vedere datele disponibile despre hipocloremie din literatura de specialitate, rapoartele spontane care includ, în unele cazuri, o relație temporală strânsă, dispariția reacției adverse la oprirea tratamentului, și luând în considerare un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între indapamidă și reacția adversă hipocloremie este cel puțin o posibilitate rezonabilă.

### Hipokaliemie

Având în vedere datele disponibile despre hipokaliemie din studiile clinice, literatura de specialitate, și luând în considerare un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că este stabilită o relație cauzală între indapamidă și hipokaliemie.

### Hiponatremie

Având în vedere datele disponibile despre hiponatremie din studiile clinice, literatura de specialitate, și luând în considerare un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că este stabilită o relație cauzală între indapamidă și hiponatremie.

PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru produsele care conțin indapamidă trebuie actualizate corespunzător.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

## **Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru indapamidă, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin indapamidă este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin indapamidă sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

## **Anexa II**

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele  
autorizat/autorizate la nivel național**

**Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament**  
(textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este tăiat)

## Rezumatul caracteristicilor produsului

### ▪ Punctul 4.4

O atenționare trebuie adăugată după cum urmează:

Kaliemie:

În caz de hipokaliemie, se recomandă corectarea acesteia. **Hipokaliemia identificată în asociere cu hipomagneziemie poate fi refractară la tratament, cu excepția cazului în care concentrația plasmatică de magneziu este corectată.**

### **Magneziemie:**

**S-a demonstrat că tiazidele și diureticele înrudite cu acestea, inclusiv indapamida, cresc excreția urinară de magneziu, ceea ce poate duce la hipomagneziemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).**

### ▪ Punctul 4.5

Informațiile privind interacțiunile trebuie actualizate după cum urmează:

Digitalice:

Hipokaliemia **și/sau hipomagneziemia** favorizează efectele toxice ale digitalicelor.

Se recomandă monitorizarea potasemiei, **a magneziemiei**, a ECG și, dacă este necesar, ajustarea tratamentului.

### ▪ Punctul 4.8

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt **hipokaliemia**, reacțiile de hipersensibilitate, în special dermatologice, la pacienții cu predispoziție la reacții alergice și astmatice și la erupții maculopapulare.

#### Pentru indapamidă 1,5 mg

În timpul studiilor clinice, hipokaliemia (concentrația plasmatică a potasiului < 3,4 mmol/l) a fost observată la 10% dintre pacienți și o concentrație plasmatică a potasiului < 3,2 mmol/l a fost observată la 4% dintre pacienți, după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatică a potasiului a fost de 0,23 mmol/l.

#### Pentru indapamidă 2,5 mg

În timpul studiilor clinice, hipokaliemia (concentrația plasmatică a potasiului < 3,4 mmol/l) a fost observată la 25% dintre pacienți și o concentrație plasmatică a potasiului < 3,2 mmol/l a fost observată la 10% dintre pacienți, după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatică a potasiului a fost de 0,41 mmol/l.

Majoritatea reacțiilor adverse privind parametrii clinici sau de laborator sunt dependente de doză.

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe – Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvența reacției adverse hipokaliemie trebuie schimbată în „frecvente” : Depleție de potasiu cu hipokaliemie, care poate fi gravă în special la anumite categorii de populație cu grad mare de risc **Hipokaliemie** (vezi punctul 4.4), frecvență ~~Cu frecvență necunoscută~~ **Frecvente**

Frecvența reacției adverse hiponatremie trebuie schimbată în „mai puțin frecvente”: Hiponatremie (vezi punctul 4.4), frecvență „cu frecvență necunoscută” **Mai puțin frecvente**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în categoria „Tulburări metabolice și de nutriție”, conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe, cu frecvența „rare”:

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe – Tulburări metabolice și de nutriție

- **Hipocloremie, frecvență Rare**
- **Hipomagneziemie, frecvență Rare**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în categoria „Tulburări ale aparatului genital și sânelui”, conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe, cu frecvența „mai puțin frecvente”:

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe – Tulburări ale aparatului genital și sânelui

- **Disfuncție erectilă, frecvență Mai puțin frecvente**

#### **Descrierea reacțiilor adverse selectate**

**În timpul studiilor de fază II și III care au comparat indapamida 1,5 mg și 2,5 mg, analiza concentrației plasmatice a potasiului a arătat un efect dependent de doză al indapamidei:**

**- Indapamidă 1,5 mg: Concentrația plasmatică a potasiului <3,4 mmol/l a fost observată la 10% dintre pacienți și o concentrație plasmatică a potasiului <3,2 mmol/l a fost observată la 4% dintre pacienți, după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatice a potasiului a fost de 0,23 mmol/l.**

**- Indapamidă 2,5 mg: Concentrația plasmatică a potasiului <3,4 mmol/l a fost observată la 25% dintre pacienți și o concentrație plasmatică a potasiului <3,2 mmol/l a fost observată la 10% dintre pacienți, după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatice a potasiului a fost de 0,41 mmol/l.**

#### **Prospect**

Punctul 4:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți):

- **Valori scăzute de potasiu în sânge**

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 pacienți):

- **Valori scăzute de sodiu care pot produce deshidratare și tensiune arterială mică**
- **Impotență (incapacitatea de a obține sau menține o erecție)**

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 pacienți):

- **Valori scăzute de clor în sânge**
- **Valori scăzute de magneziu în sânge**

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- ~~—valori scăzute de potasiu în sânge,~~
- ~~—valori scăzute de sodiu care pot produce deshidratare și tensiune arterială mică,~~

### **Anexa III**

#### **Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții**

## Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh Iulie 2021
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	6 Septembrie 2021
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	4 Noiembrie 2021