

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων
αδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την ινδοραμίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Αναφορικά με την υπερδοσολογία, έχει τεκμηριωθεί αιτιώδης σχέση μεταξύ της ινδοραμίνης και της επιμήκυνσης του διαστήματος QTc. Τα στοιχεία για την τεκμηρίωση της συγκεκριμένης διαπίστωσης προκύπτουν από τρεις κλινικές μελέτες και 15 υποστηρικτικά περιστατικά από τη βιβλιογραφία και από μετεγκριτικές πηγές. Με βάση τις δόσεις που αναφέρθηκαν σε 12 από τα 15 υποστηρικτικά περιστατικά, η επίδραση αυτή παρατηρείται κυρίως με υψηλότερες δόσεις (> 625 mg). Ωστόσο, κάτι τέτοιο δεν ίσχυε σε δύο περιστατικά επιμήκυνσης του διαστήματος QTc με δόσεις 50 mg και 150 mg αντίστοιχα, καθώς και σε δύο μελέτες στις οποίες αναφέρθηκε επιμήκυνση του διαστήματος QTc με δόσεις 100 mg και 150 mg. Αναφέρθηκαν τέσσερα περιστατικά επιπλοκών (ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου σε τρεις περιπτώσεις και κοιλιακή μαρμαρυγή σε μία περίπτωση). Οι υπάρχουσες αποδείξεις κρίνονται επαρκείς για την αιτιολόγηση της επικαιροποίησης της παραγράφου 4.9 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος σχετικά με την προειδοποίηση του κινδύνου επιμήκυνσης του διαστήματος QTc σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, καθώς και σχετικά με τη διαχείρισή του. Αντίστοιχες επικαιροποιήσεις πραγματοποιούνται στην παράγραφο 3 του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την ινδοραμίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) ινδοραμίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθεί(-ούν). Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ινδοραμίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

- Παράγραφος 4.9

Οι επί του παρόντος διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις της οξείας υπερδοσολογίας της ινδοραμίνης σε ανθρώπους είναι περιορισμένες. Οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν αφορούσαν βαθιά καταστολή που οδηγεί σε κώμα, υπόταση και κρίσεις.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας μπορεί να παρατηρηθεί επιμήκυνση του διαστήματος QTc, συνοδευόμενη ορισμένες φορές από επιπλοκές σοβαρών αρρυθμιών, όπως η ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου.

Τα αποτελέσματα μελετών σε ζώα υποδηλώνουν ότι ενδέχεται επίσης να παρατηρηθεί υποθερμία.

Η προτεινόμενη θεραπεία συνοψίζεται στα ακόλουθα:

1. Η πρόσφατη κατάποση μεγάλου αριθμού δισκίων απαιτεί γαστρική πλύση ή δόση ιπεκακουάνας για την απομάκρυνση του προϊόντος που εξακολουθεί να υπάρχει στο στομάχι του ασθενούς που διατηρεί τις αισθήσεις του.
2. **Η καρδιακή παρακολούθηση θα πρέπει να ξεκινάει αμέσως και να συνεχίζεται τουλάχιστον για 24 ώρες.**
3. Ο αερισμός πρέπει να παρακολουθείται και να υποβοηθάται εφόσον απαιτείται.
4. Η υποστήριξη της κυκλοφορίας του αίματος και ο έλεγχος της υπότασης πρέπει να συνεχίζονται.
5. Εάν παρατηρηθούν σπασμοί, μπορεί να χορηγηθεί διαζεπάμη.

Η θερμοκρασία πρέπει να παρακολουθείται στενά. Εάν παρατηρηθεί υποθερμία, η επαναθέρμανση πρέπει να πραγματοποιείται με αργό ρυθμό για την αποφυγή πιθανών σπασμών.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

- Παράγραφος 3

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση ινδοραμίνης από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση ινδοραμίνης από την κανονική, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή με το τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου. Έχετε μαζί σας τον περιέκτη της συσκευασίας και τα υπόλοιπα δισκία. Στα συμπτώματα της υπερδοσολογίας περιλαμβάνονται βαθιά καταστολή που οδηγεί σε κώμα, **ακανόνιστος καρδιακός παλμός, αλλαγές στον καρδιακό παλμό (τα συμπτώματα αυτά μπορεί να έχουν δυνητικά σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή συνέπειες)**, μη φυσιολογικά χαμηλή αρτηριακή πίεση και κρίσεις.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Μάιο του 2019
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	13 Ιουλίου 2019
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	11 Σεπτεμβρίου 2019