

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 concernant l'indoramine, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Un lien de causalité a été établi entre l'indoramine et un allongement de l'intervalle QTc dans le contexte d'un surdosage. Des données probantes étayant ce constat ressortent de trois études cliniques ainsi que de 15 études de cas issues de la littérature et de sources postérieures à la mise sur le marché. Cet effet est principalement observé avec des doses plus fortes (> 625 mg), une observation s'appuyant sur les doses notifiées dans 12 des 15 études de cas. Ce n'est cependant pas exclusivement le cas, comme l'indiquent deux cas d'allongement de l'intervalle QTc signalés avec des doses de respectivement 50 mg et 150 mg, ainsi que deux études indiquant un allongement de l'intervalle QTc avec des doses de 100 mg et 150 mg. Dans quatre cas, des complications ont été signalées (torsades de pointes dans trois cas, et fibrillation ventriculaire dans un). On considère qu'il existe suffisamment de données probantes pour justifier une mise à jour de la rubrique 4.9 du résumé des caractéristiques du produit mettant en garde contre le risque d'allongement de l'intervalle QTc en cas de surdosage et indiquant comment le gérer. Des mises à jour correspondantes sont incluses à la section 3 de la notice d'information du patient.

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'indoramine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'indoramine 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 PSUR, doit/doivent être modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'indoramine 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 États 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

- Rubrique 4.9

Les informations actuellement disponibles sur les effets d'un surdosage aigu d'indoramine chez l'être humain sont limitées. Les effets observés incluent: sédation profonde pouvant entraîner un coma, hypotension et crises.

En cas de surdosage, on peut constater un allongement de l'intervalle QTc, parfois compliqué par de graves arythmies telles que des torsades de pointes.

Les résultats de recherches sur des animaux suggèrent également un risque d'hypothermie.

Modalités de thérapie suggérées:

1. en cas d'ingestion récente d'un grand nombre de comprimés, il faut effectuer un lavage gastrique ou administrer une dose d'ipécacuanha pour éliminer tout le produit encore susceptible de se trouver dans l'estomac du patient conscient;
2. **une surveillance cardiaque doit être mise en place immédiatement et maintenue pendant au moins 24 heures;**
3. la respiration doit être surveillée et une assistance respiratoire mise en place si nécessaire;
4. une aide à la circulation et une surveillance de l'hypotension doivent être maintenues;
5. en cas de convulsions, on peut essayer d'administrer du diazépam.

La température doit être étroitement surveillée. En cas d'hypothermie, le réchauffement doit être réalisé très lentement afin d'éviter de possibles convulsions.

Notice

- Rubrique 3

Si vous avez pris plus d'Indoramine que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus d'Indoramine que vous n'auriez dû, contactez directement votre médecin ou allez immédiatement aux urgences de l'hôpital le plus proche. Prenez le contenant et tout comprimé restant avec vous. Au nombre des symptômes du surdosage figurent les suivants: sédation pouvant entraîner un coma, **rythme cardiaque irrégulier, modifications de votre rythme cardiaque (ces symptômes peuvent avoir des conséquences potentiellement graves, potentiellement mortelles)**, tension artérielle anormalement faible et crises.

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 mai 2019
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	13 juillet 2019
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):	11 septembre 2019