

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini 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*) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per indoramina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

In casi di sovradosaggio, è stata stabilita un'associazione causale tra indoramina e prolungamento del QTc (QT corretto). Prove a sostegno di ciò sono fornite da tre studi clinici e 15 casi di supporto riportati dalla letteratura e da dati successivi all'immissione in commercio. Sulla base delle dosi segnalate in 12 dei 15 casi di supporto, tale effetto è principalmente osservato alle dosi più elevate (> 625 mg). Tuttavia, si è anche manifestato in due casi in cui si è osservato prolungamento del QT corretto a dosi, rispettivamente, di 50 mg e 150 mg e in due studi in cui si è osservato il prolungamento del QT corretto a dosi di 100 mg e 150 mg. In quattro casi si sono segnalate complicazioni (torsioni di punta in tre casi e fibrillazione ventricolare in uno). Si ritiene che vi siano prove sufficienti per giustificare un aggiornamento del paragrafo 4.9 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, che informi come, in caso di sovradosaggio, ci sia il rischio di prolungamento del QT corretto, e della relativa gestione. Gli aggiornamenti corrispondenti sono riportati nel paragrafo 3 del foglio illustrativo.

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 delle autorizzazioni all'immissione in commercio

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

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti indoramina 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 ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.9

Le informazioni attualmente disponibili sugli effetti del sovradosaggio acuto con indoramina, nell'uomo, sono limitate. Gli effetti osservati hanno incluso la sedazione profonda fino al coma, ipotensione e crisi convulsive.

In caso di sovradosaggio può manifestarsi un prolungamento del QT corretto, talvolta complicato da gravi aritmie, quali le torsioni di punta.

I risultati degli studi sugli animali suggeriscono che può verificarsi anche ipotermia.

La terapia consigliata si basa sulle seguenti linee guida:

1. L'ingestione recente di un'eccessiva quantità di compresse richiede la lavanda gastrica o una dose di ipecacuana, al fine di rimuovere eventuali tracce del medicinale ancora presenti nello stomaco del paziente cosciente.
2. **Il monitoraggio cardiaco deve essere avviato immediatamente e continuato per almeno 24 ore.**
3. La ventilazione deve essere monitorata e, se necessario, assistita.
4. Deve essere mantenuto il supporto alla circolazione e il controllo dell'ipotensione.
5. In caso di convulsioni, è possibile provare diazepam.

La temperatura deve essere strettamente controllata. In caso di ipotermia, il riscaldamento deve essere effettuato molto lentamente per evitare possibili convulsioni.

Foglio illustrativo

- Paragrafo 3

Se prende più Indoramin di quanto deve

Se prende più Indoramin di quanto deve, si rivolga immediatamente al medico o al pronto soccorso ospedaliero più vicino. Porti con sé la confezione e le compresse rimanenti. I sintomi di sovradosaggio comprendono sedazione profonda fino al coma, **battito cardiaco irregolare, alterazioni del battito cardiaco (questi sintomi possono provocare gravi conseguenze, potenzialmente letali)**, pressione sanguigna bassa in modo anormale e crisi convulsive.

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 maggio 2019
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	13 luglio 2019
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	11 settembre 2019