

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af
betingelserne for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for indoramin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Der er påvist en årsagssammenhæng mellem indoramin og QTc-forlængelse i forbindelse med overdoser. Den underbyggende dokumentation kommer fra tre kliniske studier og 15 understøttende tilfælde fra litteraturen og efter markedsføring. Denne virkning er hovedsagelig observeret ved højere doser (> 625 mg) baseret på rapporterede doser fra 12 af de 15 understøttende tilfælde. I to tilfælde er der dog rapporteret om QTc-forlængelse ved doser på hhv. 50 mg og 150 mg, og to studier har rapporteret om QTc-forlængelse ved doser på 100 mg og 150 mg. I fire tilfælde er der rapporteret om komplikationer (tre tilfælde af *torsades de pointes* og ét tilfælde af ventrikelflimren). Det vurderes, at der foreligger tilstrækkelig evidens til at understøtte en opdatering af pkt. 4.9 i produktresuméet med en advarsel om, at der er risiko for QTc-forlængelse ved overdosering, og med angivelse af, hvordan dette behandles. Der indføres tilsvarende opdateringer i pkt. 3 i indlægssedlen.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for indoramin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder indoramin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende indoramin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de berørte medlemsstater og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Punkt 4.9

Der er for nuværende begrænsede oplysninger om virkningerne ved akut overdosering af indoramin hos mennesker. De observerede bivirkninger har omfattet dyb sedering, der har ført til koma, hypotension og krampeanfald.

Ved overdosering kan der opstå QTc-forlængelse, som nogle gange kompliceres af svære arytmier som f.eks. torsades de pointes.

Resultater fra dyrestudier tyder på, at hypotermi også kan forekomme.

Det anbefales at iværksætte behandling i overensstemmelse med følgende:

1. Indtagelse af et stort antal tabletter bør behandles med maveskylning eller en dosis ipecacuanha for at fjerne eventuelle produktrester i maven på en patient ved bevidsthed.
2. **Overvågning af hjertefunktionen bør påbegyndes øjeblikkeligt og fortsættes i mindst 24 timer.**
3. Ventilering bør overvåges og assisteres om nødvendigt.
4. Kredsløbsstøtte og kontrol af hypotension bør fortsættes.
5. Hvis der opstår krampeanfald, kan man evt. prøve diazepam.

Temperaturen bør overvåges nøje. Hvis der opstår hypotermi, bør genopvarmning ske meget langsomt for at undgå krampeanfald.

Indlægsseddel

- Punkt 3

Hvis du har taget for meget indoramin

Hvis du har taget for meget indoramin, skal du øjeblikkeligt sige det til lægen eller tage på skadestuen. Medbring beholderen og eventuelle resterende tabletter. Symptomer på overdosering har omfattet dyb sedering, der har ført til koma, **uregelmæssig hjerterytme, ændringer af hjerterytmen (disse symptomer kan potentielt have alvorlige, livstruende konsekvenser)**, unormalt lavt blodtryk og krampeanfald.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i maj 2019
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	13. juli 2019
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	11. september 2019