

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Indoramin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Es wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen Indoramin und einer Verlängerung des QTc-Intervalls im Rahmen einer Überdosierung nachgewiesen. Daten zur Untermauerung dieses Zusammenhangs gehen aus drei klinischen Studien und 15 unterstützenden Fällen aus der Literatur und Quellen im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung hervor. Diese Wirkung wird, basierend auf den bei 12 der 15 unterstützenden Fälle gemeldeten Dosen, vorwiegend bei höheren Dosen (> 625 mg) beobachtet. Dies ist jedoch nicht ausschließlich der Fall: Bei zwei Fällen wurde eine Verlängerung des QTc-Intervalls bei Dosen von 50 mg bzw. 150 mg berichtet, und zwei Studien berichten eine Verlängerung des QTc-Intervalls bei Dosen von 100 mg bzw. 150 mg. Bei vier Fällen wurden Komplikationen berichtet (Torsade de Pointes in drei Fällen und Kammerflimmern in einem Fall). Es wird die Auffassung vertreten, dass ausreichende Nachweise vorliegen, um eine Aktualisierung von Abschnitt 4.9 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu rechtfertigen, mit der vor den Risiken einer Verlängerung des QTc-Intervalls bei einer Überdosierung gewarnt sowie deren Behandlung beschrieben wird. Es werden entsprechende Aktualisierungen an Abschnitt 3 der Packungsbeilage vorgenommen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Indoramin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Indoramin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh kommt zu dem Schluss, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Indoramin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, dass die betroffenen Mitgliedstaaten sowie der/die Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen diese CMDh-Stellungnahme berücksichtigen.

Anhang II

**Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)**

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.9

Derzeit liegen nur begrenzte Informationen zu den Wirkungen einer akuten Indoramin-Überdosierung beim Menschen vor. Zu den beobachteten Wirkungen gehören tiefe Sedierung, die zu Koma führt, Hypotonie und Anfälle.

In Fällen einer Überdosierung kann eine Verlängerung des QTc-Intervalls auftreten, die manchmal mit Komplikationen durch schwere Herzrhythmusstörungen, wie z. B. Torsade de Pointes, einhergehen kann.

Die Ergebnisse von Tierversuchen legen nahe, dass auch eine Hypothermie auftreten kann.

Es gelten folgende Leitlinien für eine vorgeschlagene Therapie:

1. Eine kurz zurückliegende Aufnahme einer großen Anzahl Tabletten würde eine Magenspülung oder die Gabe einer Dosis Brechwurzel erfordern, um im Magen verbleibende Restmengen des Arzneimittels bei bei Bewusstsein befindlichen Patienten zu entfernen.
2. **Die kardiale Überwachung sollte sofort eingeleitet und für mindestens 24 Stunden fortgesetzt werden.**
3. Die Atemfunktion ist zu überwachen und gegebenenfalls zu unterstützen.
4. Es ist eine dauerhafte Unterstützung des Kreislaufs und Kontrolle der Hypotonie aufrechtzuerhalten.
5. Wenn Krampfanfälle auftreten, kann versucht werden, mit Diazepam Abhilfe zu schaffen.

Die Körpertemperatur ist engmaschig zu überwachen. Wenn eine Hypothermie auftritt, ist das Aufwärmen sehr langsam durchzuführen, um mögliche Krampfanfälle zu vermeiden.

Packungsbeilage

- Abschnitt 3

Wenn Sie eine größere Menge von Indoramin eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Indoramin eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder an die nächstgelegene Notaufnahme im Krankenhaus. Bringen Sie das Behältnis und alle übriggebliebenen Tabletten mit. Im Zusammenhang mit einer Überdosierung aufgetretene Symptome sind unter anderem tiefe Sedierung, die zu Koma führt, **unregelmäßiger Herzschlag, Veränderungen des Herzschlags (diese Symptome haben möglicherweise ernsthafte, lebensbedrohliche Folgen)**, abnormal niedriger Blutdruck und Anfälle.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Mai 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	13. Juli 2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	11. September 2019