

Liite I

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt indoramiinia koskevista määräaikaisista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Indoramiinin ja QTc-ajan pitenemisen välinen syy-yhteys yliannostuksen yhteydessä on vahvistettu. Tätä tukevaa näyttöä on saatu kolmesta kliinisestä tutkimuksesta ja 15 täydentävästä tapauksesta, joita koskevat tiedot on saatu kirjallisuudesta ja markkinoilletulon jälkeisistä aineistolähteistä. Tämä vaikutus havaitaan pääasiassa suurten annosten (> 625 mg) yhteydessä, mikä perustuu 12 tapauksen annoksiin 15 täydentävästä tapauksesta. Kahdessa tapauksessa, joista ilmoitettiin QTc-ajan pitenemisestä, annokset olivat kuitenkin vain 50 mg ja 150 mg, ja kahdessa tutkimuksessa, joissa QTc-ajan pitenemistä havaittiin, annokset olivat 100 mg ja 150 mg. Neljässä tapauksessa ilmoitettiin komplikaatioista (kääntyvien kärkien takykardia kolmessa tapauksessa ja kammiovärinä yhdessä). Näyttöä katsotaan olevan riittävästi valmisteyhteenvedon kohdan 4.9 päivittämistä varten siten, että siinä varoitetaan QTc-ajan pitenemisen riskistä yliannostuksen yhteydessä ja ohjeistetaan sen hoidosta. Pakkausselosteen kohtaan 3 tehdään vastaavat muutokset.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien tieteellisten päätelmien kanssa.

Myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamisen perusteet

Indoramiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että indoramiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino pysyy ennallaan, kunhan valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin indoramiinia sisältäviä lääkevalmisteita tai sellaisia käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee, että jäsenmaat ja myyntiluvan hakijat / haltijat ottavat tämän CMDh:n kannan asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietojen muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.9

Tällä hetkellä tiedot indoramiinin akuutin yliannostuksen vaikutuksista ihmisiin ovat vähäiset. Todettuja vaikutuksia ovat esimerkiksi koomaan johtava syvä sedaatio, hypotensio ja kouristuskohotukset.

Yliannostuksen yhteydessä voi ilmetä QTc-ajan pitenemistä, jota toisinaan komplisoivat vaikeat rytmihäiriöt, kuten kääntyvien kärkien takykardia.

Eläinkokeiden tulokset viittaavat siihen, että myös hypotermiaa voi ilmetä.

Näiden vaikutusten suositeltavat hoitolinjat ovat seuraavat:

1. Jos potilas on niellyt hiljattain suuren määrän tabletteja, hänelle on tehtävä mahahuuhtelu tai annettava annos oksetusjuurta, jotta valmiste saataisiin kokonaan pois tajuissaan olevan potilaan mahasta.
2. **Sydänvalvonta on aloitettava välittömästi, ja sitä on jatkettava vähintään 24 tuntia.**
3. Hengitystä on seurattava ja tuettava tarvittaessa.
4. Verenkierron tukemista ja hypotension hallintaa on jatkettava.
5. Jos kouristuksia esiintyy, voidaan kokeilla diatsepaamia.

Ruumiinlämpöä on seurattava tiiviisti. Jos hypotermiaa esiintyy, potilasta on lämmitettävä hyvin hitaasti, jotta vältettäisiin mahdolliset kouristukset.

Pakkausseloste

- Kohta 3

Jos otat enemmän indoramiinia kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän indoramiinia kuin sinun pitäisi, käänny lääkärin puoleen tai hakeudu välittömästi lähimmän sairaalan päivystykseen. Ota lääkepakkaus ja mahdolliset loput tabletit mukaasi. Yliannostuksen yhteydessä esiintyviä oireita ovat esimerkiksi koomaan johtava syvä sedaatio, **epäsäännöllinen syke, sykkeen muutokset (näillä oireilla voi olla mahdollisesti vakavia, hengenvaarallisia seurauksia)**, epänormaalin matala verenpaine ja kouristukset.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous toukokuussa 2019
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	13. heinäkuuta 2019
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	11. syyskuuta 2019