

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor indoramine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Er is een oorzakelijk verband vastgesteld tussen indoramine en de QTc-verlenging in verband met overdosering. Bewijs om dit te onderbouwen werd ontleend aan drie klinische onderzoeken en 15 ondersteunende gevallen die werden gemeld in de literatuur en gegevens na het in de handel brengen. Op basis van de gerapporteerde doses in 12 van de 15 ondersteunende gevallen, wordt dit effect voornamelijk waargenomen bij hogere doses (> 625 mg). Het treedt echter niet uitsluitend op bij hogere doses; er zijn twee gevallen gemeld waarbij QTc-verlenging optrad bij doses van respectievelijk 50 mg en 150 mg en in twee onderzoeken werd QTc-verlenging waargenomen bij doses van 100 mg en 150 mg. In vier gevallen werden complicaties gemeld (in drie gevallen *torsade de pointes* en in één geval ventrikelfibrillatie). Er wordt geacht voldoende bewijs te zijn om toevoeging van een waarschuwing met betrekking tot het risico op QTc-verlenging bij overdosering en een beschrijving van de behandeling hiervan aan rubriek 4.9 van de samenvatting van de productkenmerken, te rechtvaardigen. In rubriek 3 van de bijsluiter worden overeenkomstige aanpassingen aangebracht.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor indoramine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) indoramine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die indoramine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal
geregistreerde geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.9

De momenteel beschikbare informatie over de effecten van acute overdosering met indoramine bij de mens is beperkt. De waargenomen effecten omvatten diepe sedatie die leidt tot coma, hypotensie en aanvallen.

In gevallen van overdosering kan QTc-verlenging optreden, soms gecompliceerd met ernstige aritmieën, zoals torsade de pointes.

Resultaten van onderzoek bij dieren wijzen erop dat ook hypothermie kan optreden.

De voorgestelde therapie is als volgt:

1. Bij recente inname van grote aantallen tabletten moet een maagspoeling worden uitgevoerd of een dosis ipecacuanha worden toegediend om het product dat in de maag van de bij bewustzijn zijnde patiënt is achtergebleven, te verwijderen.
2. **Er moet onmiddellijk worden gestart met hartbewaking en deze moet gedurende ten minste 24 uur worden voortgezet.**
3. De ademhaling moet worden bewaakt en zo nodig worden ondersteund.
4. De bloedsomloop moet worden ondersteund en hypotensie moet worden behandeld.
5. Indien convulsies optreden, kan diazepam worden toegediend.

De temperatuur moet nauwlettend worden gecontroleerd. Indien hypothermie optreedt, moet de opwarming zeer langzaam worden uitgevoerd om mogelijke convulsies te voorkomen.

Bijsluiter

- Afdeling 3

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel indoramine heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar de dichtstbijzijnde afdeling Spoedgevallen van een ziekenhuis. Neem de verpakking en de resterende tabletten mee. Waargenomen verschijnselen van overdosering zijn onder meer erge sufheid of slaperigheid (diepe sedatie) die tot coma leidt, **onregelmatige hartslag, veranderingen in uw hartslag (deze verschijnselen kunnen potentieel ernstige, levensbedreigende gevolgen hebben)**, abnormaal lage bloeddruk en aanvallen.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	mei 2019, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	13 juli 2019
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	11 september 2019