

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń)
na dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących indoraminy, wnioski naukowe są następujące:

Ustalono związek przyczynowo-skutkowy między przedawkowaniem indoraminy a wydłużeniem odstępu QTc. Dowodów na poparcie tego twierdzenia dostarczyły trzy badania kliniczne oraz 15 dodatkowych przypadków zgłoszonych w piśmiennictwie i doniesieniach z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu. Na podstawie informacji dotyczących dawek w 12 spośród wspomnianych 15 dodatkowych przypadków ustalono, że działanie takie obserwuje się przeważnie po podaniu większych dawek (>625 mg). Jednak nie tylko, gdyż w dwóch przypadkach notowano wydłużenie odstępu QTc po podaniu odpowiednio dawki 50 mg i 150 mg, a w dwóch badaniach stwierdzono wydłużenie odstępu QTc po podaniu dawek 100 mg i 150 mg. W czterech przypadkach zgłoszono powikłania (w trzech częstoskurcz komorowy wielokształtny typu „*torsade de pointes*”, a w jednym migotanie komór). Uważa się, że dowody są wystarczające, by uzasadniona była aktualizacja punktu 4.9 Charakterystyki Produktu Leczniczego i zamieszczenie ostrzeżenia o ryzyku wydłużenia odstępu QTc w przypadku przedawkowania i informacji o sposobie postępowania w takiej sytuacji. Odpowiednio zaktualizowano punkt 3 Ulotki dla pacjenta.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących indoraminy grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) indoraminę pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające indoraminę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób uwzględnili niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.9

Dostępne obecnie informacje dotyczące skutków ostrego przedawkowania indoraminy u ludzi są ograniczone. Obserwowano takie następstwa, jak głębokie uspokojenie polekowe prowadzące do śpiączki, obniżenie ciśnienia krwi i drgawki.

W razie przedawkowania może dojść do wydłużenia odstępu QTc, powikłanego czasami przez ciężkie zaburzenia rytmu serca, takie jak częstoskurcz komorowy wielokształtny typu „torsade de pointes”.

Wyniki badań na zwierzętach wskazują również na możliwość wystąpienia hipotermii.

Proponowane jest następujące leczenie:

1. niedawne spożycie dużej liczby tabletek wymagałoby płukania żołądka lub podania dawki ipekakuany (wymiotnicy) w celu usunięcia wszelkich pozostałości produktu wciąż znajdujących się w żołądku u pacjenta przytomnego;
2. **należy niezwłocznie rozpocząć monitorowanie czynności serca i kontynuować je co najmniej przez 24 godziny;**
3. należy monitorować czynność układu oddechowego i w razie konieczności zastosować wspomaganie oddechu;
4. należy utrzymywać wspomaganie układu krążenia i kontrolować obniżenie ciśnienia krwi;
5. w razie wystąpienia drgawek można spróbować podać diazepam;

należy ściśle monitorować temperaturę ciała. W razie wystąpienia hipotermii należy bardzo powoli przywracać prawidłową temperaturę ciała, aby uniknąć możliwych drgawek.

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 3

Zastosowanie większej niż zalecana dawki indoraminy

W razie zastosowania większej niż zalecana dawki indoraminy, należy niezwłocznie zgłosić się do lekarza lub najbliższego szpitalnego oddziału ratunkowego. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku i wszelkie pozostałe tabletki. Objawy przedawkowania obejmowały: głębokie uspokojenie polekowe prowadzące do śpiączki, **niemiarowy rytm serca, zmiany rytmu serca (te objawy mogą mieć ciężkie, zagrażające życiu następstwa)**, nieprawidłowe obniżenie ciśnienia krwi i drgawki.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w maju 2019 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	13. lipca 2019 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	11. września 2019 r.