

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för
godkännande för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för indoramin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Ett orsakssamband har fastställts mellan indoramin och QTc-förlängning vid en överdosering. Stödjande bevisning för detta lämnas i tre kliniska studier och 15 understödjande fall som rapporterats från litteraturkällor och källor efter godkännandet för försäljning. Denna effekt ses främst vid högre doser (> 625 mg) baserat på rapporterade doser från 12 av de 15 understödjande fallen. Detta gäller dock inte i två fall där QTc-förlängning rapporterades vid doser på 50 mg och 150 mg och i två studier där QTc-förlängning rapporterades vid doser på 100 mg och 150 mg. I fyra fall rapporterades komplikationer (torsades de pointes i tre fall och ventrikelflimmer i ett fall). Tillräckliga bevis anses finnas för att nödvändiggöra en uppdatering av avsnitt 4.9 i produktresumén, med en varning för risken för QTc-förlängning vid en överdosering och dess hantering. Motsvarande uppdateringar görs i avsnitt 3 i bipacksedeln.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för indoramin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller indoramin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller indoramin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända
läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

- Avsnitt 4.9

För närvarande finns det bara begränsad information om effekterna av akut överdosering med indoramin hos människa. Observerade effekter har rört sig om djup sedering med efterföljande koma, hypotoni och anfall.

Vid överdosering kan QT-förlängning inträffa, ibland komplicerad av allvarliga arytmier, såsom torsades de pointes.

Resultaten av djurstudier tyder på att även hypotermi kan inträffa.

Den föreslagna behandlingen är längs följande linjer:

1. Vid nyligt intag av stora mängder tabletter skulle ventrikelsköljning eller en dos ipecacuanha (kräkrot) behövas för att avlägsna eventuell kvarbliven produkt i magen hos patienten som är vid medvetande.
2. **Hjärtövervakning ska omedelbart inledas och fortsätta i minst 24 timmar.**
3. Ventilationen ska övervakas och understödjas vid behov.
4. Cirkulationsstöd och hypotonikontroll ska upprätthållas.
5. Om kramper uppstår kan diazepam prövas.

Temperaturen ska noga övervakas. Om hypotermi uppstår ska återuppvärmning genomföras mycket långsamt för att undvika eventuella kramper.

Bipacksedel

- Avsnitt 3

Om du har tagit för stor mängd av Indoramin

Om du har tagit för stor mängd av Indoramin, kontakta din läkare eller uppsök omedelbart närmaste akutmottagning. Ta med dig behållaren och eventuella kvarvarande tabletter. Symtom på överdosering har rört sig om djup sedering med efterföljande koma, **oregelbundna hjärtslag, förändringar av hjärtslagen (dessa symtom kan ha potentiellt allvarliga, livshotande följder)**, onormalt lågt blodtryck och anfall.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Maj 2019 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	13 juli 2019
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	11 september 2019