

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) chininu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Atrioventrikulární blokáda

Vzhledem k výsledkům populační retrospektivní kohortové studie (Gjesing a kol. 2015), ze které vyplývá zvýšené riziko mortality z různých příčin a kardiovaskulární mortality u uživatelů chininu se srdečním selháním, kteří rovněž užívají beta-blokátory, a vzhledem k tomu, že chinin je izomer chinidinu, antiarytmika třídy 1a, které snižuje rychlost srdečního vedení, považuje výbor PRAC za biologicky možný důvod případného zhoršení atrioventrikulární blokády souvislost s užíváním chininu. Výbor PRAC proto doporučuje aktualizaci bodu 4.4. souhrnu údajů o přípravku tak, aby odrážel skutečnost, že chinin má být používán s opatrností u pacientů s atrioventrikulární blokády.

Prodloužení QT

Je dobře známo, že chinin má účinky na QT interval závislé na dávce. Dvě studie (Gjesing a kol. 2015, Sheehan a kol. 2016) poukázaly na možnost vzniku kardiální toxicity i při terapeutických dávkách chininu u pacientů s vícečetnými rizikovými faktory pro prodloužení QT.

Proto je nutné aktualizovat body 4.4 a 4.5 souhrnu údajů o přípravku a zahrnout upozornění na účinky ve smyslu prodloužení QT závislé na dávce.

Interakce s karbamazepinem a fenobarbitalem (vedoucí ke zvýšení hladin antikonvulziv)

Výsledky farmakokinetické studie provedené u zdravých dobrovolníků s použitím otevřeného prospektivního zkříženého návrhu ukázaly, že chinin zvyšuje C_{max} (zaznamenaná maximální koncentrace) a AUC (plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase) karbamazepinu a fenobarbitalu. Bylo také pozorováno významné zvýšení obsahu obou léčivých přípravků v moči.

Interakce s karbamazepinem ve smyslu inhibice CYP3A4 chininem a s fenobarbitalem ve smyslu inhibice P-gp chininem je biologicky možná.

Výbor PRAC se domnívá, že výše uvedené informace jsou relevantní, a proto doporučuje aktualizaci bodu 4.5 souhrnu údajů o přípravku tak, aby tuto informaci odrážel.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se chininu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících chinin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do postupu jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem chininu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu, aby dotčené členské státy a žadatelé o registraci / držitelé rozhodnutí o registraci odpovídajícím způsobem přihlíželi k tomuto stanovisku skupiny CMDh.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé
přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Je třeba přidat toto upozornění:

Srdeční poruchy

Chinin má účinky na QT interval (ve smyslu jeho prodloužení) závislé na dávce. Opatrnost se doporučuje u pacientů trpících stavy s predispozicí k prodloužení QT intervalu a u pacientů s atrioventrikulární bloádou.

- Bod 4.5

Při podávání chininu s léčivými přípravky, které by mohly prodloužit QT interval, se doporučuje opatrnost.

Chinin může zvýšit hladiny fenobarbitalu a karbamazepinu. Během souběžného užívání chininu s těmito přípravky mají být pacienti pečlivě monitorováni.

Příbalová informace

- Bod 2

Bod 2

Informujte svého lékaře, pokud jste se narodil(a) s jakýmkoli stavem, který způsobuje abnormální srdeční rytmus, nebo takovým stavem trpíte.

Upozorněte lékaře, pokud užíváte:

- **Léčivé přípravky, o nichž je známo, že způsobují poruchy srdečního rytmu.**
- **Barbituráty nebo karbamazepin (léčivé přípravky k léčbě epilepsie).**

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v září 2017
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným vnitrostátním orgánům:	28. října 2017
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	27. prosince 2017