

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-
ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την κινίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Κολποκοιλιακός αποκλεισμός

Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα από μια βασισμένη στον πληθυσμό, αναδρομική μελέτη κοόρτης (Gjesing et al. 2015), όπου διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος θνησιμότητας από όλα τα αίτια και καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε χρήστες κινίνης που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια και λαμβάνουν επίσης β-αποκλειστές, καθώς και το γεγονός ότι η κινίνη είναι ισομερές της κινιδίνης, ενός αντιαρρυθμικού φαρμάκου κατηγορίας 1a που μειώνει την ταχύτητα αγωγής σήματος στην καρδιά, η PRAC έκρινε βιολογικά εύλογο το γεγονός ότι η κινίνη θα μπορούσε να επιδεινώσει τον κολποκοιλιακό αποκλεισμό. Κατά συνέπεια, η PRAC εισηγείται την ενημέρωση της παραγράφου 4.4 της ΠΧΠ ώστε να αντικατοπτρίζει το γεγονός ότι η κινίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κολποκοιλιακό αποκλεισμό.

Επιμήκυνση του διαστήματος QT

Η κινίνη είναι ευρέως γνωστό ότι έχει δόσοεξαρτώμενες επιδράσεις στο διάστημα QT. Δύο μελέτες (Gjesing et al 2015, Sheehan et al. 2016) επεσήμαναν το ενδεχόμενο καρδιακής τοξικότητας ακόμα και σε θεραπευτικές δόσεις κινίνης σε ασθενείς με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για επιμήκυνση του διαστήματος QT.

Κατά συνέπεια, οι παράγραφοι 4.4 και 4.5 των ΠΧΠ θα πρέπει να ενημερωθούν ώστε να προστεθεί μια προειδοποίηση σχετικά με τις δόσοεξαρτώμενες επιδράσεις επιμήκυνσης του διαστήματος QT.

Αλληλεπίδραση με καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη (με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα αντισπασμωδικών)

Τα αποτελέσματα της φαρμακοκινητικής μελέτης που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές με χρήση ενός προοπτικού, διασταυρούμενου σχεδιασμού ανοιχτής χορήγησης έδειξαν ότι η κινίνη αύξησε την C_{max} (Μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση) και την AUC (επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου) της καρβαμαζεπίνης και της φαινοβαρβιτάλης. Παρατηρήθηκε επίσης σημαντικά αυξημένη ανίχνευση και των δύο φαρμακευτικών προϊόντων στα ούρα.

Η αλληλεπίδραση με την καρβαμαζεπίνη όσον αφορά τον αποκλεισμό του CYP3A4 από την κινίνη, καθώς και με τη φαινοβαρβιτάλη όσον αφορά τον αποκλεισμό της P-gp από την κινίνη, είναι βιολογικά εύλογη.

Η PRAC θεωρεί ότι οι παραπάνω πληροφορίες είναι σημαντικές και επομένως συστήνει την ενημέρωση της παραγράφου 4.5 των αντίστοιχων ΠΧΠ ώστε να αντικατοπτρίζουν αυτές τις πληροφορίες.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την κινίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) κινίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η(οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθεί(-ούν). Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κινίνη και διαθέτουν ήδη άδεια

κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και οι αιτούντες/κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας να λάβουν δεόντως υπόψη την παρούσα γνώμη της CMDh.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση ως εξής:

Καρδιακές διαταραχές

Η κινίνη έχει δοσοεξαρτώμενες επιδράσεις επιμήκυνσης του διαστήματος QT. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με παθήσεις που προδιαθέτουν στην επιμήκυνση του διαστήματος QT και σε ασθενείς με κολποκοιλιακό αποκλεισμό.

- Παράγραφος 4.5

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση της κινίνης με φάρμακα τα οποία θα μπορούσαν να επιμηκύνουν το διάστημα QT.

Η κινίνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της φαινοβαρβιτάλης και της καρβαμαζεπίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης της κινίνης με αυτούς τους παράγοντες.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2

Παράγραφος 2

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν γεννηθήκατε με ή πάσχετε από οποιαδήποτε νόσο που προκαλεί μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό.

Ενημερώστε τον γιατρό σας, εάν λαμβάνετε:

- **Φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν διαταραχές στον καρδιακό ρυθμό.**
- **Βαρβιτουρικά ή καρβαμαζεπίνη (αντιεπιληπτικά φάρμακα).**

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Σεπτέμβριο του 2017
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	28 Οκτωβρίου 2017
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	27 Δεκεμβρίου 2017