



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31 March 2016
EMA/344102/2016
Procedure Management and Committees Support

CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: chloroquine

Procedure no.: PSUSA/00000685/201508



Annex I

Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for chloroquine, the scientific conclusions are as follows:

Based on post-marketing data eight reports of QT prolongation related to recommended doses, overdoses or long time treatment with chloroquine have been reported. Several of these reports were associated with heart block. In all cases QT prolongation was considered a possible causality of chloroquine. In addition, three cases of cardiomyopathy related to chloroquine treatment, two of them fatal and the third leading to heart transplantation, have been reported based on post-marketing data. Overall the data supports the inclusion of warnings on the risks of atrioventricular block, QT prolongation and cardiomyopathy in the relevant sections in the product information.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSUR(s), the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing chloroquine, were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for chloroquine the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) chloroquine is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing chloroquine are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)

Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike through~~)

- Section 4.4

Warnings should be added as follows:

Prolongation of QTc interval

Chloroquine has been shown to prolong the QTc interval in some patients.

Chloroquine should be used with caution in patients with congenital or documented acquired QT prolongation and/or known risk factors for prolongation of the QT interval such as:

- cardiac disease e.g. heart failure, myocardial infarction,

- proarrhythmic conditions e.g bradycardia (< 50 bpm)

- a history of ventricular dysrhythmias

- uncorrected hypokalemia and/or hypomagnesemia

- and during concomitant administration with QT interval prolonging agents (see section 4.5)

as this may lead to an increased risk for ventricular arrhythmias, sometimes with fatal outcome.

The magnitude of QT prolongation may increase with increasing concentrations of the drug. Therefore, the recommended dose should not be exceeded (see also sections 4.8 and 4.9).

If signs of cardiac arrhythmia occur during treatment with chloroquine, treatment should be stopped and an ECG should be performed.

Cardiomyopathy

In patients receiving chloroquine therapy cases of cardiomyopathy have been reported, leading to heart failure, sometimes with fatal outcome (see sections 4.8 and 4.9). If signs and symptoms of cardiomyopathy occur during treatment with chloroquine, treatment should be stopped.

- Section 4.5

Drugs known to prolong QT interval / with potential to induce cardiac arrhythmia

Chloroquine should be used with caution in patients receiving drugs known to prolong the QT interval e.g. Class IA and III antiarrhythmics, tricyclic antidepressants, antipsychotics, some anti-infectives due to increased risk of ventricular arrhythmia (see sections 4.4 and 4.9). Halofantrine should not be administered with chloroquine.

- Section 4.8

The following adverse reaction(s) should be added under the SOC Cardiac disorders with a frequency as indicated below:

Rare: Cardiomyopathy

Unknown: Atrioventricular block , QT-prolongation (see sections 4.4 and 4.9)

- Section 4.9

With serious intoxication, width-increased QRS complex, bradyarrhythmias, nodal rhythm, QT prolongation, atrioventricular block, ventricular tachycardia, torsades de pointes, ventricular fibrillation may occur.

Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet (new text underlined and in bold, deleted text ~~strike through~~)

- Section 2
Warnings and precautions

Chloroquine may cause heart rhythm disorders in some patients: caution should be taken when using chloroquine, if you were born with or have family history of prolonged QT interval, if you have acquired QT prolongation (seen on ECG, electrical recording of the heart), if you have heart disorders or have a history of heart attack (myocardial infarction), if you have salt imbalance in the blood (especially low level of potassium or magnesium, see section “Other medicines and chloroquine”).

If you experience palpitations or irregular heart beat during the period of treatment, you should inform your doctor immediately. The risk of heart problems may increase with increase of the dose. Therefore, the recommended dosage should be followed.

Other medicines and chloroquine

Tell your doctor if you are taking any of the following medicines:

- Medicines known to affect the rhythm of your heart. This includes medicines used for abnormal heart rhythm (antiarrhythmics), for depression (tricyclic antidepressants) for psychiatric disorders (antipsychotics), for bacterial infections or against malaria (e.g. halofantrine).

4. Possible side effects

Rare: cardiac muscle disease (cardiomyopathy) which may be fatal in case of high-dose long-term use, (see section 2, warning and precautions)

Not known (frequency cannot be estimated from the available data): Abnormal heart rhythm, life-threatening irregular heart rhythm (seen on ECG) (see section 2, Warning and precautions).

If you take more chloroquine than you should:

If you accidentally take more chloroquine than you should, tell a doctor straight away. The following effects may happen: heart problems - leading to uneven heart beats.

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	March 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	15 May 2016
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	14 July 2016

Приложение I

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за хлорохин научни заключения са, както следва:

Въз основа на постмаркетингови данни, са докладвани осем съобщения за удължаване на QT интервала, свързано с препоръчителни дози, предозиране или дългосрочно лечение с хлорохин. Няколко от тези доклади са били свързани със сърдечен блок. Във всички случаи е било считано, че има възможна причинено-следствена връзка между хлорохин и удължаването на QT интервала. В допълнение, въз основа на постмаркетингови данни има съобщения за три случая на кардиомиопатия, свързана с лечението с хлорохин, като два от тях са били с фатален край, а третият е довел до сърдечна трансплантация. Като цяло, данните подкрепят включването на предупреждения за рискове от атриовентрикуларен блок, удължаване на QT интервала и кардиомиопатия в съответните точки на продуктова информация.

Поради това, с оглед на данните, представени в прегледаните ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктова информация на лекарствените продукти, съдържащи хлорохин, са оправдани

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната в условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за хлороин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното(ите) вещество(а) хлорохин, е непроменено с предложените промени в продуктова информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продукта(ите), попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи хлорохин са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешени по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на кратката характеристика на продукта (новият текст е подчертан и изпъкнал, изтритият текст е задраскан)

- Точка 4.4

Трябва да се добавят следните предупреждения:

Удължаване на QTc интервала

Доказано е, че хлорохин води до удължаване на QTc интервала при някои пациенти.

Хлорохин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с *вроден или документиран придобит удължен QT интервал и/или известни рискови фактори за удължаване на QT интервала, като например:*

- сърдечно заболяване, напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда,

- проаритмични нарушения, напр. брадикардия (< 50 уд./мин.)

- анамнеза за вентрикуларни дисритмии

- некоригирана хипокалиемия и/или хипомагниемия

- и по време на съпътстващо приложение на средства, удължаващи QT интервала (вж. точка 4.5)

тъй като това може да доведе до повишен риск от вентрикуларни аритмии, понякога с фатален изход.

Степента на удължаване на QT интервала може да нарастне с увеличаване на концентрациите на лекарството. Поради това, препоръчителната доза не трябва да се превишава (вж. също точки 4.8 и 4.9).

Ако възникнат признаци на сърдечна аритмия по време на лечение с хлорохин, лечението трябва да се спре и да се направи ЕКГ.

Кардиомиопатия

При пациенти на терапия с хлорохин се съобщават случаи на кардиомиопатия, водеща до сърдечна недостатъчност, понякога с фатален изход (вж. точки 4.8 и 4.9). Ако се появят признаци и симптоми на кардиомиопатия по време на лечение с хлорохин, лечението трябва да се преустанови.

- Точка 4.5

Лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала/с потенциал да индуцират сърдечна аритмия

Хлорохин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, получаващи лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала, напр. антиаритмици от Клас IA и III, трициклични антидепресанти, антипсихотици, някои противоифекциозни средства, поради повишения риск от вентрикуларна аритмия (вж. точки 4.4 и 4.9). Халофантрин не трябва да се прилага заедно с хлорохин.

- Точка 4.8

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да се добави(ят) в системно-органен клас „Сърдечни нарушения“ с показаната по-долу честота:

Редки: Кардиомиопатия

С неизвестна честота: атриовентрикуларен блок, удължаване на QT интервала (вж. точки 4.4 и 4.9)

- Точка 4.9

При сериозна интоксикация могат да се получат по-широки QRS-комплекси, брадиаритмии, нодален ритъм, удължаване на QT интервала, атриовентрикуларен блок, вентрикуларна тахикардия, torsades de pointes, камерно мъждене.

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на листовката (новият текст е подчертан и изпъкнал, изтритият текст е задръжан)

- Точка 2

Предупреждения и предпазни мерки

Хлорохин може да причини нарушения на сърдечния ритъм при някои пациенти: хлорохин трябва да се използва с повишено внимание, ако имате вроден удължен QT интервал или някой член от Вашето семейство има удължен QT интервал, ако имате придобит удължен QT интервал (наблюдавано на ЕКГ – електрически запис на сърцето), ако имате сърдечни нарушения или сте прекарвали инфаркт на миокарда, ако имате дисбаланс на солите в кръвта (особено при ниско ниво на калий или магнезий, вижте точка „Други лекарства и хлорохин“).

Ако страдате от сърцебиене или неравномерен сърдечен ритъм в периода на лечение, трябва веднага да информирате Вашия лекар. Рискът от сърдечни проблеми може да се повиши с увеличаване на дозата. Поради това, препоръчителната доза трябва да се спазва.

Други лекарства и хлорохин

Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

- Лекарства, за които е известно, че влияят върху ритъма на сърцето Ви. Това включва лекарства, използвани за нарушен сърдечен ритъм (антиаритмици), за лечение на депресия (трициклични антидепресанти), за психиатрични нарушения (антипсихотици), за бактериални инфекции или срещу малария (напр. халофантрин).

4. Възможни нежелани реакции

Редки: заболяване на сърдечния мускул (кардиомиопатия), което може да бъде фатално в случай на дългосрочна употреба на висока доза (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка): нарушен сърдечен ритъм, животозастрашаващ неравномерен сърдечен ритъм (наблюдаван на ЕКГ) (вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“).

Ако сте приели повече от необходимата доза хлорохин:

Ако случайно приемете повече хлорохин, отколкото трябва, веднага информирайте Вашия лекар. Могат да се получат следните реакции: проблеми със сърцето, водещи до неравномерен сърдечен ритъм.

Приложение III

График за прилагане на настоящото становище

График за изпълнение на решението

Приемане на решението от CMDh:	март 2016 на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението на националните компетентни органи:	15 май 2016 г.
Изпълнение на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	14 юли 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro chlorochin byly přijaty tyto vědecké závěry:

Na základě postmarketingových dat bylo obdrženo osm hlášení o prodloužení QT intervalu souvisejícího s doporučenými dávkami, předávkováním nebo dlouhodobou léčbou chlorochinem. Několik těchto hlášení souviselo se srdeční zástavou. Ve všech případech bylo prodloužení QT intervalu považováno za pravděpodobně související s chlorochinem. Kromě toho byly na základě postmarketingových dat zjištěny tři případy kardiomyopatie související s léčbou chlorochinem, dva z nich fatální a třetí vedoucí k transplantaci srdce. Celkově data podporují zařazení varování o rizicích atrioventrikulárního bloku, prodloužení QT intervalu a kardiomyopatie do příslušných částí informace o přípravku.

S ohledem na data prezentovaná v revidovaných PSURech dospěl výbor PRAC k závěru, že změny informací o léčivých přípravcích obsahujících chlorochin, jsou odůvodněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se chlorochinu zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku/léčivých přípravků obsahujících léčivé látky chlorochin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v textech doprovázející léčivý přípravek budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla k závěrům, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem chlorochinu nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (nový text **podtržený a tučným písmem**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

- Bod 4.4

Mají být přidána následující varování:

Prodloužení QTc intervalu

Bylo prokázáno, že chlorochin prodlužuje u některých pacientů QTc interval.

Chlorochin má být používán s opatrností u pacientů s vrozeným nebo zdokumentovaným získaným prodloužením QT intervalu a/nebo se známými rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu, jako jsou:

- **srdeční onemocnění, např. srdeční selhání, infarkt myokardu,**
- **proarytmogenní stavy, např. bradykardie (< 50 tepů za minutu),**
- **anamnéza komorových dysrytmií,**
- **nekorigovaná hypokalemie a/nebo hypomagnesemie,**
- **a během současného podávání s látkami prodlužujícími QT interval (viz bod 4.5),**

protože to může vést ke zvýšení rizika komorových arytmií, někdy s fatálním následkem.

Rozsah prodloužení QT intervalu se může zvýšit se zvýšením koncentrací léčivé látky. Doporučená dávka proto nemá být překročena (viz také body 4.8 a 4.9).

Pokud se objeví známky srdeční arytmie během léčby chlorochinem, má být léčba zastavena a má být provedeno EKG.

Kardiomyopatie

U pacientů léčených chlorochinem byly hlášeny případy kardiomyopatie vedoucí k srdečnímu selhání někdy s fatálním výsledkem (viz body 4.8 a 4.9). Pokud se objeví známky a příznaky kardiomyopatie během léčby chlorochinem, léčba má být zastavena.

- Bod 4.5

Léčivé přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval / s potenciální indukci srdeční arytmie

Chlorochin má být používán s opatrností u pacientů léčených přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, např. antiarytmika třídy Ia a III, tricyklická antidepresiva, antipsychotika, některá antiinfektiva z důvodu zvýšeného rizika komorové arytmie (viz body 4.4 a 4.9). Halofantrin nemá být podáván s chlorochinem.

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinky mají být přidány do třídy orgánových systémů Srdeční poruchy s frekvencí uvedenou níže:

Vzácné: Kardiomyopatie

Není známo: Atrioventrikulární blok, prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.9)

- Bod 4.9

Při závažné intoxikaci se může objevit rozšíření QRS komplexu, bradyarytmie, nodální rytmus, prodloužení QT intervalu, atrioventrikulární blok, komorová tachykardie, torsades de pointes a komorová fibrilace.

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text podtržený a tučným písmem, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)

- Bod 2

Upozornění a opatření

Chlorochin může u některých pacientů způsobit poruchy srdečního rytmu: je nutná opatrnost při používání chlorochinu, pokud máte vrozené prodloužení QT intervalu nebo rodinnou anamnézu prodloužení QT intervalu, pokud máte získané prodloužení QT intervalu (pozorované na EKG, elektrický záznam srdce), pokud máte onemocnění srdce nebo anamnézu srdečního záchvatu (infarkt myokardu), pokud máte nerovnováhu solí v krvi (zvláště nízkou hladinu draslíku nebo hořčíku, viz bod „Další léčivé přípravky a chlorochin“).

Pokud se u vás objeví bušení srdce (palpitace) nebo nepravidelný srdeční tep během léčby, informujte ihned svého lékaře. Riziko srdečních problémů se může zvýšit se zvýšením dávky. Je proto nutné dodržovat doporučené dávkování.

Další léčivé přípravky a chlorochin

Informujte svého lékaře, že užíváte jakékoli z následujících léků:

- Léky, o kterých je známo, že ovlivňují rytmus vašeho srdce. Patří sem léky používané k léčbě abnormálního srdečního rytmu (antiarytmika), deprese (tricyklická antidepresiva), psychiatrických poruch (antipsychotika), bakteriálních infekcí nebo malárie (např. halofantrin).

4. Možné nežádoucí účinky

Vzácné: onemocnění srdečního svalu (kardiomyopatie), které může být smrtelné v případě vysoké dávky nebo dlouhodobého podávání (viz bod 2, Upozornění a opatření)

Není známo (z dostupných údajů nelze frekvenci určit): Abnormální srdeční rytmus, život ohrožující nepravidelný srdeční rytmus (pozorovaný na EKG) (viz bod 2, Upozornění a opatření).

Pokud jste užil(a) více chlorochinu, než jste měl(a):

Pokud náhodně užijete více chlorochinu než jste měl(a), informujte ihned svého lékaře. Mohou se objevit následující účinky: srdeční problémy – vedoucí k nepravidelnému srdečnímu tepu.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci stanoviska

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v březnu 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	15. května 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	14. července 2016

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for chloroquin er der nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Baseret på data efter markedsføring er der blevet indberettet otte rapporter med QT-forlængelse forbundet med anbefalede doser, overdoseringer eller langtidsbehandling med chloroquin. Flere af disse rapporter var forbundet med hjerteblok. I alle tilfælde blev QT-forlængelsen anset for at være en mulig kausalitet for chloroquin. Desuden er der efter markedsføring blevet indberettet tre tilfælde med kardiomyopati relateret til behandling med chloroquin, to af dem dødelige og det tredje førte til hjertetransplantation. Samlet støtter data, at der inkluderes advarsler om risikoen for atrioventrikulært blok, QT-forlængelse og kardiomyopati i de relevante punkter i produktinformationen.

Derfor, på baggrund af data fremlagt i den/de reviderede PSUR('er), anså PRAC ændringerne til produktinformationen for lægemidler indeholdende chloroquin som berettigede.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for chloroquin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det/de lægemiddel/-midler, der indeholder det/de aktive stof/stoffer chloroquin, er uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

Det er CMDh's opfattelse, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende chloroquin aktuelt er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring/ændringer i disse markedsføringstilladelser.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/-midler

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst understreget og med fed skrift, slettet tekst ~~streges ud~~)

- Pkt. 4.4

Advarslerne skal tilføjes på følgende måde:

Forlængelse af QTc-intervallet

Chloroquin har vist sig at forlænge QTc-intervallet hos nogle patienter.

Chloroquin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med *medfødt eller dokumenteret erhvervet QT-forlængelse og/eller kendte risikofaktorer for forlængelse af QT-intervallet, såsom:*

- hjertesygdom, f.eks. hjertesvigt, myokardieinfarkt,

- proarytmiske tilstande, f.eks. bradykardi (< 50 bpm)

- tidligere ventrikulære dysrytmier

- ikke korrigeret hypokaliæmi og/eller hypomagnesæmi

- og ved samtidig administration med midler, der forlænger QT-intervallet (se pkt. 4.5),

da dette kan medføre en øget risiko for ventrikulære arytmier, nogle gange med dødelig udgang.

Størrelsesordenen af QT-forlængelse kan øges med øgede koncentrationer af lægemidlet. Derfor må den anbefalede dosis ikke overskrides (se også pkt. 4.8 og 4.9).

Hvis der opstår tegn på hjerterytmie i løbet af behandlingen med chloroquin skal behandlingen stoppes, og der skal tages et EKG.

Kardiomyopati

Hos patienter, der får chloroquinbehandling, er der blevet indberettet tilfælde af kardiomyopati, der førte til hjertesvigt, nogle gange med dødelig udgang (se pkt. 4.8 og 4.9). Hvis der opstår tegn og symptomer på kardiomyopati i løbet af behandlingen med chloroquin, skal behandlingen stoppes.

- Pkt. 4.5

Lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet/ med potentiale til at inducere hjerterytmie

Chloroquin skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der får lægemidler, der vides at forlænge QT-intervallet, f.eks. klasse IA og III antiarytmika, tricykliske antidepressiva, antipsykotika, nogle antiinfektiva grundet den øgede risiko for ventrikulær arytmie (se pkt. 4.4 og 4.9). Halofantrin må ikke administreres sammen med chloroquin.

- Pkt. 4.8

Den/de følgende bivirkning(er) bør tilføjes under systemorganklassen Hjerte med den nedenfor indikerede hyppighed:

Sjælden: Kardiomyopati

Ikke kendt: Atrioventrikulært blok, QT-forlængelse (se pkt. 4.4 og 4.9)

- Pkt. 4.9

Ved alvorlig forgiftning kan der opstå breddeøget QRS-kompleks, bradyarytmi, nodal rytme, QT-forlængelse, atrioventrikulært blok, ventrikulær takykardi, torsades de pointes, ventrikelflimmer.

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante punkter i indlægssedlen (ny tekst understreget og med fed skrift, slettede tekst ~~strøges ud~~)

- Pkt. 2

Advarsler og forsigtighedsregler

Chloroquin kan forårsage hjerterytmeforstyrrelser hos nogle patienter: der bør udvises forsigtighed, når der anvendes chloroquin, hvis du var født med eller har forlænget QT-interval i familien, hvis du har erhvervet QT-forlængelse (set på EKG, elektrisk registrering af hjertet), hvis du har hjertesygdomme eller tidligere har haft et hjerteanfald (myokardieinfarkt), hvis du har en forstyrrelse af saltbalancen i blodet (især lavt niveau af kalium eller magnesium, se punkt ”Brug af anden medicin sammen med chloroquin”).

Hvis du oplever hjertebanken eller et uregelmæssigt hjerteslag i løbet af behandlingsperioden, skal du straks informere lægen. Risikoen for hjerteproblemer kan øges, når dosis øges. Derfor skal den anbefalede dosering følges.

Brug af anden medicin sammen med chloroquin

Fortæl det til lægen, hvis du tager nogle af de følgende lægemidler:

- Lægemidler, der vides at påvirke din hjerterytme. Det omfatter lægemidler, der anvendes mod en unormal hjerterytme (antiarytmika), mod depression (tricykliske antidepressiva), til psykiske lidelser (antipsykotika), til bakterieinfektioner eller mod malaria (f.eks. halofantrin).

4. Bivirkninger

Sjælden: svagdom i hjertemusklen (kardiomyopati), hvilket kan være dødeligt i tilfælde af højdosis, langvarig anvendelse (se punkt 2 Advarsler og forsigtighedsregler)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): Unormal hjerterytme, livstruende uregelmæssig hjerterytme (set på EKG) (se punkt 2 Advarsler og forsigtighedsregler).

Hvis du har taget for meget chloroquin:

Hvis du ved et uheld har taget for meget chloroquin, skal du straks fortælle det til lægen. De følgende virkninger kan opstå: hjerteproblemer - som fører til et uregelmæssigt hjerteslag.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne aftale

Tidsplan for implementering af aftalen

CMDh-aftalen vedtages:	Marts 2016 CMDh-møde
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	15. maj 2016
Aftalen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	14. juli 2016

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Chloroquin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Auf Grundlage von Daten aus dem Zeitraum nach der Markteinführung liegen acht Berichte vor, in denen QT-Verlängerungen im Zusammenhang mit empfohlenen Dosierungen, Überdosierungen oder Langzeitbehandlung mit Chloroquin berichtet wurden. Einige dieser Berichte waren mit einem Herzblock assoziiert. In allen Fällen besteht die Möglichkeit, dass die QT-Verlängerung auf Chloroquin zurückzuführen ist. Darüber hinaus werden basierend auf Postmarketing-Daten, drei Fälle von Kardiomyopathie berichtet, die mit einer Chloroquin-Behandlung im Zusammenhang stehen, von denen zwei zum Tode und der dritte zu einer Herztransplantation führte. Insgesamt sprechen die Daten für die Aufnahme von Warnhinweisen über die Risiken eines atrioventrikulären Blocks, einer QT-Verlängerung und Kardiomyopathie in die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation.

Auf Grundlage der Daten aus dem/den ausgewerteten PSUR(s) befürwortet der PRAC daher Änderungen in den Produktinformationen von Arzneimitteln, die Chloroquin enthalten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen
Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Chloroquin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff/die Wirkstoffe Chloroquin enthält/enhalten, weiterhin vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen positiv ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Chloroquin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels **aufzunehmende Änderungen** (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

- Abschnitt 4.4

Die folgenden Warnhinweise sollten hinzugefügt werden:

Verlängerung des QTc-Intervalls

Bei einigen Patienten führte Chloroquin zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls.

Chloroquin sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit kongenitaler oder nachgewiesener erworbener QT-Verlängerung und/oder bekannten Risikofaktoren für die Verlängerung des QT-Intervalls, wie etwa:

- Herzerkrankungen, wie z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt

- proarrhythmische Zustände, wie z. B. Bradykardie (< 50 bpm)

- ventrikuläre Dysrhythmien in der Vorgeschichte

- unbehandelte Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie

- sowie während der gleichzeitigen Anwendung von Substanzen, welche das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5)

da dies mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, manchmal mit tödlichem Ausgang, verbunden sein kann.

Das Ausmaß der QT-Verlängerung kann mit steigenden Arzneimittelkonzentrationen zunehmen. Daher sollte die empfohlene Dosis nicht überschritten werden (siehe auch Abschnitte 4.8 und 4.9).

Bei Anzeichen einer kardialen Arrhythmie während der Behandlung mit Chloroquin sollte die Behandlung beendet und ein EKG abgeleitet werden.

Kardiomyopathie

Bei Patienten, die eine Chloroquin-Therapie erhielten, wurden Fälle von Kardiomyopathie berichtet, die zu Herzinsuffizienz, manchmal mit tödlichem Ausgang, führten (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9). Bei Anzeichen und Symptomen einer Kardiomyopathie während der Behandlung mit Chloroquin sollte die Behandlung beendet werden.

- Abschnitt 4.5

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern / kardiale Arrhythmien verursachen können

Chloroquin sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die Arzneimittel erhalten, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, wie z. B. Klasse IA und III-Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika sowie einige Antiinfektiva, da ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien besteht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9). Halofantrin sollte nicht mit Chloroquin angewendet werden.

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) sollten unter der SOC Herzerkrankungen mit der folgenden Häufigkeit ergänzt werden:

Selten: Kardiomyopathie

Nicht bekannt: Atrioventrikulärer Block, QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)

- Abschnitt 4.9

Bei schwerwiegender Intoxikation können ein verbreiteter QRS-Komplex, Bradyarrhythmien, Knotenrhythmus, QT-Verlängerung, atrioventrikulärer Block, ventrikuläre Tachykardie, Torsades de pointes und Kammerflimmern auftreten.

In die entsprechenden Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Chloroquin kann bei einigen Patienten zu Herzrhythmusstörungen führen: Chloroquin sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn Sie von Geburt an ein verlängertes QT-Intervall haben oder dies in Ihrer Familie vorkommt, wenn sich bei Ihnen eine QT-Verlängerung entwickelt hat (sichtbar im EKG, einer Aufzeichnung elektrischer Aktivität des Herzens), wenn Sie an Herzerkrankungen leiden oder in der Vergangenheit einen Herzinfarkt (Myokardinfarkt) hatten, wenn Sie an einer Störung des Elektrolythaushalts im Blut leiden (insbesondere geringe Kalium- oder Magnesiumspiegel, siehe Abschnitt „Einnahme von Chloroquin zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Wenn es während der Behandlung bei Ihnen zu Herzklopfen oder unregelmäßigem Herzschlag kommt, sollten Sie sofort Ihren Arzt benachrichtigen. Mit zunehmender Dosis kann sich das Risiko für Herzprobleme erhöhen. Daher ist die empfohlene Dosierung einzuhalten.

Einnahme von Chloroquin mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel, die bekanntermaßen Ihren Herzrhythmus beeinflussen. Dazu gehören Arzneimittel, die zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmika), Depressionen (trizyklische Antidepressiva), psychiatrischen Erkrankungen (Antipsychotika), bakteriellen Infektionen oder Malaria (z. B. Halofantrin) angewendet werden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Selten: Erkrankung des Herzmuskels (Kardiomyopathie), die bei langfristiger Anwendung hoher Dosen zum Tode führen kann (siehe Abschnitt 2, Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): anormaler Herzrhythmus, lebensbedrohlicher unregelmäßiger Herzrhythmus (im EKG sichtbar) (siehe Abschnitt 2, Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen).

Wenn Sie eine größere Menge Chloroquin eingenommen haben, als Sie sollten:

Wenn Sie versehentlich mehr Chloroquin eingenommen haben, als Sie sollten, informieren Sie sofort einen Arzt. Die folgenden Symptome können auftreten: Herzprobleme - können zu unregelmäßigem Herzschlag führen.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung der Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung der CMDh:	Sitzung der CMDh im März 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	15. Mai 2016
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	14. Juli 2016

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων Άδειας (Αδειών) Κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs) για την χλωροκίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Με βάση τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχουν αναφερθεί οκτώ περιπτώσεις παράτασης του QT σχετιζόμενες με τις συνιστώμενες δόσεις, υπερδοσολογία ή μακροχρόνια θεραπεία με χλωροκίνη. Αρκετές από αυτές τις αναφορές συσχετίστηκαν με καρδιακό αποκλεισμό. Σε όλες τις περιπτώσεις, η χλωροκίνη θεωρήθηκε ως πιθανό αίτιο της παράτασης του QT. Επιπλέον, με βάση τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχουν αναφερθεί τρεις περιπτώσεις μυοκαρδιοπάθειας σχετιζόμενης με τη θεραπεία με χλωροκίνη, δύο από τις οποίες ήταν θανατηφόρες και η τρίτη οδήγησε σε μεταμόσχευση καρδιάς. Συνολικά, τα δεδομένα υποστηρίζουν το να συμπεριληφθούν προειδοποιήσεις σχετικά με τους κινδύνους κολποκοιλιακού αποκλεισμού, παράτασης του QT και μυοκαρδιοπάθειας στις σχετικές παραγράφους στις πληροφορίες του προϊόντος.

Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που παρουσιάζονται στην(ις) αναθεωρημένη(ες) PSUR(s), η PRAC έκρινε απαραίτητες τις τροποποιήσεις των πληροφοριών προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν χλωροκίνη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων Άδειας (Αδειών) Κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την χλωροκίνη η CMDPh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ντων) που περιέχει (-ουν) την (τις) δραστική (-ές) ουσία (-ες) χλωροκίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων, που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης PSUR, πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν χλωροκίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα II

Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό επίπεδο φαρμακευτικών προϊόντων

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (το καινούργιο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγραφής)

- Παράγραφος 4.4

Προειδοποιήσεις θα πρέπει να προστεθούν ως εξής:

Παράταση του διαστήματος QTc

Έχει βρεθεί ότι η γλωροκίνη επιμηκύνει (παρατείνει) το διάστημα QTc σε ορισμένους ασθενείς.

Η γλωροκίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με συγγενή ή τεκμηριωμένη επίκτητη παράταση του QT ή/και γνωστούς παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT όπως:

- καρδιακή νόσος π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου
- προαρρυθμικές καταστάσεις π.χ. βραδυκαρδία (< 50 παλμοί ανά λεπτό)
- ιστορικό κοιλιακών αρρυθμιών
- μη διορθωμένη υποκαλιαιμία ή/και υπομαγνησισαιμία
- και κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης με παράγοντες που παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5)

καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για κοιλιακές αρρυθμίες, ορισμένες φορές με θανατηφόρο έκβαση.

Ο βαθμός της παράτασης QT μπορεί να αυξηθεί με αυξανόμενες συγκεντρώσεις του φαρμάκου. Ως εκ τούτου, δεν θα πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης δόσης (βλ. επίσης παραγράφους 4.8 και 4.9).

Εάν παρουσιαστούν σημεία καρδιακής αρρυθμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με γλωροκίνη, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και να διενεργηθεί ΗΚΓ.

Μυοκαρδιοπάθεια

Σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με γλωροκίνη, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μυοκαρδιοπάθειας, η οποία οδήγησε σε καρδιακή ανεπάρκεια, ορισμένες φορές με θανατηφόρο έκβαση (βλ. παραγράφους 4.8 και 4.9). Εάν παρουσιαστούν σημεία και συμπτώματα μυοκαρδιοπάθειας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με γλωροκίνη, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

- Παράγραφος 4.5

Φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT / με δυνατότητα να προκαλέσουν καρδιακή αρρυθμία

Η γλωροκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT, π.χ. αντιαρρυθμικά κατηγορίας IA και III, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, ορισμένα αντιλοιμώδη, λόγω του αυξημένου κινδύνου κοιλιακής αρρυθμίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.9). Η αλοφαντρίνη δεν πρέπει να χορηγείται με γλωροκίνη.

- Παράγραφος 4.8

Η(οι) ακόλουθη(ες) ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες) θα πρέπει να προστεθεί υπό την κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC) «Καρδιακές διαταραχές» με συχνότητα όπως υποδεικνύεται παρακάτω:

Σπάνιες: Μυοκαρδιοπάθεια

Μη γνωστές: Κολποκοιλιακός αποκλεισμός, παράταση του QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.9)

- Παράγραφος 4.9

Με σοβαρή δηλητηρίαση, μπορεί να παρουσιαστεί σύμπλεγμα QRS αυξημένου εύρους, βραδυαρρυθμίες, κομβικός ρυθμός, παράταση του QT, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, κοιλιακή ταχυκαρδία, πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), κοιλιακή μαρμαρυγή.

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης (το καινούργιο κείμενο είναι υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, το κείμενο προς διαγραφή με γραμμή διαγραφής)

- Παράγραφος 2

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Η γλωροκίνη μπορεί να προκαλέσει διαταραχές του καρδιακού ρυθμού σε ορισμένους ασθενείς: απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση της γλωροκίνης, εάν έχετε γεννηθεί με ή έχετε οικογενειακό ιστορικό παρατεταμένου διαστήματος QT, εάν έχετε επίκτητη παράταση του QT (που φαίνεται στο ΗΚΓ, καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς), ή εάν έχετε καρδιακές διαταραχές ή έχετε ιστορικό καρδιακής προσβολής (έμφραγμα του μυοκαρδίου), εάν έχετε διαταραχή ηλεκτρολυτών στο αίμα (ιδίως χαμηλά επίπεδα καλίου ή μαγνησίου, βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και γλωροκίνη»).

Εάν παρουσιάσετε αίσθημα παλμών ή ακανόνιστο καρδιακό παλμό κατά τη διάρκεια της περιόδου της θεραπείας, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως. Ο κίνδυνος καρδιακών προβλημάτων μπορεί να αυξηθεί με την αύξηση της δόσης. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να τηρείται η συνιστώμενη δοσολογία.

Άλλα φάρμακα και γλωροκίνη

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- Φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τον ρυθμό της καρδιάς σας. Αυτά περιλαμβάνουν φάρμακα που χρησιμοποιούνται για μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (αντιαρρυθμικά), για κατάθλιψη (τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά) για ψυχιατρικές διαταραχές (αντιψυχωσικά), για βακτηριακές λοιμώξεις ή κατά της ελονοσίας (π.χ. αλοφαντρίνη).

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σπάνιες: νόσος του μυοκαρδίου (μυοκαρδιοπάθεια) η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος στην περίπτωση μακροχρόνιας χρήσης υψηλής δόσης, (βλ. παράγραφο 2, Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις)

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

Μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός, απειλητικός για τη ζωή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (που φαίνεται στο ΗΚΓ) (βλ. παράγραφο 2, Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις).

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση γλωροκίνης από την κανονική:

Εάν κατά λάθος πάρετε μεγαλύτερη δόση γλωροκίνης από την κανονική, ενημερώστε έναν γιατρό αμέσως. Μπορεί να εμφανιστούν οι ακόλουθες επιδράσεις: καρδιακά προβλήματα - που οδηγούν σε ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Έγκριση της συμφωνίας της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Μάρτιο 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	15 Μαΐου 2016
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	14 Ιουλίου 2016

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para cloroquina, las conclusiones científicas son las siguientes:

De acuerdo a datos del periodo de poscomercialización, se han notificado ocho casos de prolongación del intervalo QT relacionados con la dosis recomendada, sobredosis o con tratamiento prolongado con cloroquina. Varios de estos casos se asociaron a bloqueo cardiaco. En todos los casos de prolongación del intervalo QT se consideró que cloroquina podría estar asociada. Además, de acuerdo con los datos de poscomercialización se notificaron tres casos de miocardiopatía relacionada con el tratamiento con cloroquina: dos de ellos fueron mortales y el tercero requirió un trasplante de corazón. En general, los datos avalan la inclusión de advertencias sobre riesgos de bloqueo auriculoventricular, prolongación del intervalo QT y miocardiopatía en las secciones relevantes de la información del producto.

Por tanto, teniendo en cuenta los datos presentados en los IPS revisados, el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos que contengan cloroquina estaban justificados.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización
De acuerdo con las conclusiones científicas para cloroquina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el (los) principio activo(s) cloroquina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen cloroquina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s) autorizado(s) por
procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (texto nuevo subrayado y negrita, texto eliminado ~~tachado~~)

- Sección 4.4

Se deben añadir las siguientes advertencias:

Prolongación del intervalo QTc

Se ha demostrado que cloroquina prolonga el intervalo QTc en algunos pacientes.

La cloroquina se debe usar con precaución en pacientes que presenten *prolongación congénita o adquirida documentada del intervalo QT* y/o factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT tales como:

- trastornos cardíacos, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio

- condiciones proarrítmicas, por ejemplo, bradicardia (< 50 lpm)

- antecedentes de arritmias ventriculares

- hipomagnesemia y/o hipopotasemia no corregida

- y durante la administración concomitante con fármacos que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.5) ya que esto puede dar lugar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, en ocasiones con un desenlace mortal.

La magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar con el aumento de las concentraciones del fármaco. Por consiguiente, no debe superarse la dosis recomendada (ver también las secciones 4.8 y 4.9).

Si se producen signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con cloroquina, se debe suspender el tratamiento y debe realizarse un electrocardiograma (ECG).

Miocardiopatía

En pacientes tratados con cloroquina se han notificado casos de miocardiopatía, que han dado lugar a insuficiencia cardíaca, en ocasiones con un desenlace mortal (ver las secciones 4.8 y 4.9).

Si se producen signos y síntomas de miocardiopatía durante el tratamiento con cloroquina, se debe suspender el tratamiento.

- Sección 4.5

Medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT o con capacidad para inducir arritmias cardíacas

La cloroquina se debe usar con precaución en pacientes que reciban medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, como antiarrítmicos de clases IA y III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y algunos antiinfecciosos, debido al aumento del riesgo de arritmia ventricular (ver las secciones 4.4 y 4.9). No se debe administrar halofantrina con cloroquina.

- Sección 4.8

Se deben añadir las siguientes reacciones adversas en el apartado Trastornos cardiacos del sistema de clasificación de órganos con las frecuencias indicadas a continuación:

Raras: Miocardiopatía

Frecuencia no conocida: Bloqueo auriculoventricular, prolongación del intervalo QT (ver las secciones 4.4 y 4.9)

- Sección 4.9

En caso de intoxicación grave pueden producirse complejo QRS ensanchado, bradiarritmias, ritmo de la unión auriculoventricular, prolongación del intervalo QT, bloqueo auriculoventricular, taquicardia ventricular, torsade de pointes (taquicardia ventricular helicoidal) y fibrilación ventricular.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes del Prospecto (introducir texto **nuevo subrayado y en negrita**, texto borrado ~~tachado~~)

- Sección 2

Advertencias y precauciones

La cloroquina puede causar trastornos del ritmo cardiaco en algunos pacientes: se debe tener precaución al usar cloroquina si usted tiene una prolongación congénita del intervalo QT, si tiene antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, si tiene una prolongación adquirida del intervalo QT (observada en un ECG, un registro eléctrico del corazón), si padece trastornos cardiacos, si tiene antecedentes de ataque cardiaco (infarto de miocardio) o si presenta un desequilibrio de sales en la sangre (especialmente un nivel bajo de potasio o de magnesio, ver sección “Otros medicamentos y cloroquina”).

Si nota palpitaciones o un latido irregular del corazón durante el periodo de tratamiento, debe informar a su médico inmediatamente. El riesgo de problemas del corazón puede aumentar con el aumento de la dosis. Por consiguiente, se debe seguir la dosis recomendada.

Otros medicamentos y cloroquina

Informe a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos que se sabe que afectan al ritmo del corazón. Esto incluye medicamentos usados para ritmos cardiacos anómalos (antiarrítmicos), para la depresión (antidepresivos tricíclicos), para trastornos psiquiátricos (antipsicóticos), para infecciones bacterianas y contra la malaria (paludismo) (como la halofantrina).

4. Posibles efectos adversos

Raras: Enfermedad del músculo cardiaco (miocardiopatía) que puede ser mortal en caso de tratamiento prolongado a dosis altas (ver sección 2, Advertencias y precauciones).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Ritmo cardiaco anómalo, ritmo cardiaco irregular que puede poner en peligro la vida (observado en el ECG) (ver sección 2, Advertencias y precauciones).

Si toma más cloroquina de la que debe:

Si toma accidentalmente más cloroquina de la que debe, informe a su médico inmediatamente. Pueden producirse los siguientes efectos: problemas cardiacos, que dan lugar a un latido irregular del corazón.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh en marzo de 2016
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	15/05/2016
Implementación del acuerdo por parte de los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	14/07/2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet klorokviini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Turuletulekujärgsete andmete kohaselt on teatatud kaheksast QT-intervalli pikenemise juhust, mis on seotud klorokviini soovitatud annustes manustamise, üleannustamise või pikaajalise raviga. Mitut neist juhtudest seostati südameblokaadiga. Kõikide juhtude puhul võis QT-intervalli pikenemine olla põhjustatud klorokviini kasutamisest. Turuletulekujärgsete andmete põhjal on lisaks teatatud ka kolmest klorokviinraviga seotud kardiomüopaatia juhust, millest kaks lõppesid surmaga ja kolmanda puhul oli vajalik teostada südamesiirdamine. Kokkuvõttes toetavad andmed atrioventrikulaarse blokaadi, QT-intervalli pikenemise ja kardiomüopaatia tekkeriskide lisamist ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse.

Perioodilistes ohutusaruannetes toodud andmete põhjal on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et muutused klorokviini sisaldavate ravimite ravimiteabes on õigustatud.

Vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupp nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Klorokviini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupp arvamusel, et toimeainet klorokviin sisaldavate ravimite kasu/riski suhe ei ole muutunud juhul, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupp on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügilube tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele klorokviini sisaldavatele ravimitele, soovitab vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupp ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimite ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimi omaduste kokkuvõtte asjakohastesse lõikudesse (**uus tekst allatõmmatud ja poolpaksus kirjas, kustutatud tekst läbikriipsutatud**)

- Lõik 4.4

Tuleb lisada järgmised hoiatused.

QTc-intervalli pikenemine

On ilmnenud, et klorokviin pikendab mõnedel patsiendil QTc-intervalli.

Klorokviini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on kaasasündinud või diagnoositud omandatud QT-intervalli pikenemine ja/või QT-intervalli pikenemise teadaolevad riskitegurid, nt:

- südamehaigus, nt südamepuudulikkus, müokardiinfarkt;

- proarütmilised seisundid, nt bradükardia (< 50 lööki/min);

- anamneesis ventrikulaarsed düsrütmiaid;

- korrigeerimata hüpokaleemia ja/või hüpomagneseemia

- ja QT-intervalli pikendavate ravimite samaaegne manustamine (vt lõik 4.5),

sest see võib suurendada ventrikulaarsete arütmiate tekkeriski, mis võivad mõnikord lõppeda surmaga.

QT-intervalli pikenemise ulatus võib ravimi kontsentratsiooni tõustes suurened. Seetõttu ei tohi soovitatavat annust ületada (vt ka lõigud 4.8 ja 4.9).

Kui klorokviinravi ajal ilmnevad südame arütmia nähud, tuleb ravi lõpetada ja teostada EKG.

Kardiomüopaatia

Klorokviinravi saavatel patsientidel on mõnedel juhtudel esinenud kardiomüopaatiaid, mis põhjustades südamepuudulikkust on mõnikord lõppenud surmaga (vt lõigud 4.8 ja 4.9). Kui klorokviinravi ajal ilmnevad kardiomüopaatia nähud, tuleb ravi lõpetada.

- Lõik 4.5

Ravimid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli / võivad esile kutsuda südame arütmiaid

Klorokviini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes saavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli, nt IA ja III klassi antiarütmikumid, tritsüklilised antidepressandid, antipsühhootikumid ja mõned infektsioonivastased ravimid, kuna sellisel juhul suureneb ventrikulaarse arütmia tekkerisk (vt lõigud 4.4 ja 4.9). Halofantriini ei tohi manustada koos klorokviiniga.

- Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi „Südame häired“ alla tuleb lisada järgmised kõrvaltoimed allpool toodud esinemissagedustega.

Harv: kardiomüopaatia

Teadmata: atrioventrikulaarne blokaad, QT-intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.9)

- Lõik 4.9

Raske intoksikatsiooni korral võib esineda QRS-kompleksi laienemist, bradüarütmiaid, nodaalset rütmi, QT-intervalli pikenemist, atrioventrikulaarset blokaadi, ventrikulaarset tahhükardiat, torsades de pointes't, ventrikulaarset fibrillatsiooni.

Muudatused, mis tuleb teha pakendi infolehe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst allatõmmatud ja poolpaksus kirjas, kustutatud tekst läbikriipsutatud)

- Lõik 2

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Klorokviin võib põhjustada mõnedel patsientidel südame rütmihäireid. Klorokviini tuleb kasutada ettevaatusega, kui teil on kaasasündinud pikenenud QT-intervall või seda on esinenud teie perekonnas, kui teil on omandatud QT-intervalli pikenemine (mida on näha EKG-s ehk elektrokardiogrammis), kui teil on südamehäireid või kunagi esinenud südameinfarkti (müokardiinfarkt), kui teil esineb soolade tasakaaluhäireid veres (eriti madalat kaaliumi- või magneesiumisisaldust, vt lõik „Muud ravimid ja klorokviin“).

Kui teil esineb ravi ajal südamepekslemist või südame rütmihäireid, teatage sellest viivitamatult oma arstile. Südamevaevuste tekkerisk võib annuse tõustes suurened. Seetõttu tuleb soovitatud annusest kinni pidada.

Muud ravimid ja klorokviin

Teatage oma arstile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- ravimid, mis teadaolevalt mõjutavad südamerütmi. Nende hulka kuuluvad südame rütmihäirete (antiarütmikumid), depressiooni (tritsüklilised antidepressandid), psühhiaatriliste häirete (antipsühhootikumid), bakteriaalsete infektsioonide või malaaria (nt halofantriin) korral kasutatavad ravimid.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Harv: südamelihase haigus (kardiomüopaatia), mis võib suurte annuste pikaajalisel kasutamisel lõppeda surmaga (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“)

Teadmata (esinemissagedust saa hinnata olemasolevate andmete alusel): südame rütmihäired, eluohtlik ebaregulaarne südamerütm (nähtav EKG-s) (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Kui te võtate klorokviini rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate klorokviini kogemata ettenähtust rohkem, teatage sellest kohe arstile. Teil võivad tekkida järgmised nähud: probleemid südamega, mis tekitavad ebakorrapärasest südamerütmi.

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupi seisukoha vastuvõtmine:	Vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisgrupi koosolek märtsis 2016
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	15. mai 2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	14. juuli 2016

Liite I

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka Lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt klorokiinia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Klorokiinin suositeltuihin annoksiin, yliannoksiin tai pitkäaikaiseen klorokiinihoitoon liittyvästä QT-ajan pidentymisestä on saatu markkinoille tulon jälkeisten tietojen perusteella kahdeksan raporttia. Useisiin näistä tapauksista liittyi sydämen johtumishäiriö. Kaikissa näissä tapauksissa QT-ajan pitenemisen katsottiin voivan olla suysuhteessa klorokiinin kanssa. Lisäksi markkinoille tulon jälkeisten tietojen perusteella on raportoitu kolme klorokiinihoitoon liittyvää kardiomyopatiatapausta, joista kaksi johti kuolemaan ja yksi sydämensiirtoon. Kaiken kaikkiaan nämä tiedot tukevat eteis-kammiokatkoksen, QT-ajan pidentymisen ja kardiomyopatian riskejä koskevien varoitusten lisäämistä valmistetietojen asianomaisiin kohtiin.

Tämän vuoksi, ottaen huomioon tarkastelluissa määräaikaisissa turvallisuusraporteissa (PSUR) esitetyt tiedot, PRAC katsoi, että muutokset klorokiinia sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin olivat aiheellisia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamisen perusteet

Klorokiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että klorokiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapaino on muuttumaton mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin klorokiinia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmisteyhteenvedon asianmukaisten kohtien muutokset (lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on viivattu yli)

- Kohta 4.4

Varoituksia on lisättävä seuraavasti:

QTc-ajan piteneminen

Klorokiinin on osoitettu pidentävän QTc-aikaa joillakin potilailla.

Klorokiinia on käytettävä varoen potilaille, joilla on *synnyynnäinen tai dokumentoitu hankittu QT-ajan pidentymä ja/tai* tiedossa olevia QT-ajan pitenemisen riskitekijöitä, kuten esimerkiksi:

- sydänsairaus, esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti

- proarytmiset tilat esim. bradykardia (< 50 bpm)

- anamneesissa kammioperäisiä rytmihäiriöitä

- hoitamaton hypokalemia ja/tai hypomagnesemia

- ja annettaessa samanaikaisesti QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä (ks. kohta 4.5)

koska nämä tilat saattavat johtaa kammioperäisten rytmihäiriöiden lisääntymiseen, mistä voi joskus olla seurauksena kuolema.

QT-ajan pidentymä voi suurentua lääkkeen pitoisuuden suurentuessa. Siksi suositeltua annosta ei saa ylittää (ks. myös kohdat 4.8 ja 4.9).

Jos sydämen rytmihäiriöön sopivia löydöksiä ilmaantuu klorokiinihoidon aikana, on hoito lopetettava ja EKG rekisteröitävä.

Kardiomyopatia

Klorokiinia saavilla potilailla on raportoitu sydämen vajaatoimintaan johtaneita kardiomyopatiatapauksia, jotka joskus ovat johtaneet kuolemaan (ks. kohdat 4.8 ja 4.9). Jos kardiomyopatian merkkejä ja oireita ilmaantuu klorokiinihoidon aikana, on hoito lopetettava.

- Kohta 4.5

Lääkkeet, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa / jotka saattavat aiheuttaa rytmihäiriöitä

Kammioarytmian lisääntyneen riskin vuoksi klorokiinia on käytettävä varoen potilailla, jotka saavat lääkkeitä, joiden tiedetään pidentävän QT-aikaa. Näitä lääkkeitä ovat esim. luokkien IA ja III rytmihäiriölääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, psykoosilääkkeet ja jotkin infektiolääkkeet (ks. kohdat 4.4 ja 4.9). Halofantriinia ei pidä antaa klorokiinin kanssa.

- Kohta 4.8

Seuraava(t) haittavaikutus (haittavaikutukset) on lisättävä elinjärjestelmäluokan "Sydän" kohdalle alla mainittuine esiintymistiheyksineen:

Harvinainen: kardiomyopatia

Tuntematon: eteis-kammiokatkos, QT-ajan piteneminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.9)

- Kohta 4.9

Vakavan myrkytystilan yhteydessä saattaa esiintyä seuraavia: leventynyt QRS-kompleksi, bradyarytmiat, nodaalirytmii, QT-ajan pidentyminen, eteis-kammiokatkos, kammiotakykardia, kääntyvien kärkien takykardia, kammiovärinä.

Pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset (lisätty teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on viivattu yli)

- Kohta 2

Varoitukset ja varotoimet

Klorokiini voi aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä joillekin potilaille. Siksi klorokiinia käytettäessä on noudatettava varovaisuutta seuraavissa tapauksissa: jos sinulla on synnynnäinen pidentynyt QT-aika tai jos tätä on esiintynyt perheessäsi tai suvussasi (havaittu EKG:ssä eli ”sydänfilmässä”), jos sinulla on sydänvaivoja tai sinulla on ollut sydänkohtaus (sydäninfarkti), jos veresi suolatasapainossa on häiriöitä (varsinkin jos veresi kalium- ja magnesiumpitoisuus on matala, ks. kohta “Muut lääkevalmisteet ja klorokiini”).

Jos sinulle ilmaantuu sydämentykytyvistä tai sydämen rytmihäiriöitä hoidon aikana, ota heti yhteys lääkäriin. Sydänsairauksien riski saattaa kasvaa annosta suurennettaessa. Siksi suositeltua annosta on noudatettava.

Muut lääkevalmisteet ja klorokiini

Kerro lääkärille, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä:

- lääkkeet, joiden tiedetään vaikuttavan sydämen sykkeeseen. Näitä ovat mm. lääkkeet, joita käytetään epänormaalien sydämen sykkeen hoitoon (rytmihäiriölääkkeet), masennuslääkkeet (trisykliset depressiolääkkeet), psykoosilääkkeet (antipsykootit), bakteeri-infektioiden tai malarian hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. halofantriini).

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Harvinainen: sydänlihaksen sairaus (kardiomyopatia), joka voi johtaa kuolemaan käytettäessä pitkään suuria annoksia (ks. kohta 2, Varoitukset ja varotoimet)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin): Sydämen rytmihäiriöt, hengenvaarallinen epäsäännöllinen sydämen syke (havaitaan EKG:ssä) (ks. kohta 2, Varoitukset ja varotoimet).

Jos otat enemmän klorokiinia kuin pitäisi

Jos otat vahingossa enemmän klorokiinia kuin sinun pitäisi, kerro siitä heti lääkärille. Seuraavia vaikutuksia voi esiintyä: sydänvaivat - johtaen epäsäännölliseen sydämen sykkeeseen.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n päätöksen hyväksyminen:	Maaliskuu 2016 CMDh:n kokous
Sopimuksen liitteiden käännösten välittäminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	15. toukokuuta 2016
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	14. heinäkuuta 2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la chloroquine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

D'après les données post-commercialisation, huit cas d'allongement de l'intervalle QT dans le cadre de traitements aux doses recommandées, de surdosages ou de traitements au long cours par la chloroquine ont été signalés. Plusieurs de ces cas ont été associés à un bloc cardiaque. Dans tous ces cas, l'allongement de l'intervalle QT a été considéré comme possiblement imputable à la chloroquine. Par ailleurs, trois cas de cardiomyopathie liée au traitement par la chloroquine, dont deux fatals et le troisième ayant conduit à une transplantation cardiaque, ont été signalés sur la base des données post-commercialisation. Globalement, les données soutiennent l'ajout de mises en garde concernant les risques de bloc auriculo-ventriculaire, d'allongement de l'intervalle QT et de cardiomyopathie dans les rubriques pertinentes de l'information sur le produit.

Par conséquent, au vu des données présentées dans le(s) PSUR examiné(s), le PRAC a considéré que les modifications étaient justifiées au niveau de l'information sur le produit des médicaments contenant de la chloroquine.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la chloroquine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant la (les) substance(s) active(s) chloroquine est inchangé sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion que la ou les autorisations de mise sur le marché des médicaments, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la chloroquine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicaments autorisés au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées du résumé des caractéristiques du produit (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré)

- Rubrique 4.4

Les mises en garde suivantes doivent être ajoutées :

Allongement de l'intervalle QTc

Il a été montré que la chloroquine entraînait un allongement de l'intervalle QTc chez certains patients.

La chloroquine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un *allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis documenté et/ou des facteurs de risques connus d'allongement de l'intervalle QT* tels que :

- maladie cardiaque, p. ex. insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde

- affections pro-arythmiques, p. ex. bradycardie (< 50 bpm)

- antécédents de dysrythmies ventriculaires

- hypokaliémie et/ou hypomagnésémie non corrigées

- traitement concomitant par des agents allongeant l'intervalle QT (voir rubrique 4.5)

car le risque d'arythmies ventriculaires pourrait alors être accru, avec parfois une issue fatale.

L'amplitude de l'allongement de l'intervalle QT peut augmenter avec l'augmentation des concentrations du médicament. Par conséquent, la dose recommandée ne doit pas être dépassée (voir également rubriques 4.8 et 4.9).

Si des signes d'arythmie cardiaque apparaissent au cours du traitement par la chloroquine, le traitement doit être interrompu et un ECG doit être réalisé.

Cardiomyopathie

Des cas de cardiomyopathie ont été signalés chez des patients traités par la chloroquine, conduisant à une insuffisance cardiaque, avec parfois une issue fatale (voir rubriques 4.8 et 4.9). Si des signes et symptômes de cardiomyopathie apparaissent au cours du traitement par la chloroquine, le traitement doit être interrompu.

- Rubrique 4.5

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT / susceptibles d'induire une arythmie cardiaque

La chloroquine doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, p. ex. les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les antipsychotiques et certains anti-infectieux, en raison du risque accru d'arythmie ventriculaire (voir rubriques 4.4 et 4.9). L'halofantrine ne doit pas être administrée en association avec la chloroquine.

- Rubrique 4.8

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés dans la classe de systèmes d'organes « Affections cardiaques » avec les fréquences indiquées ci-dessous :

Rare : cardiomyopathie

Fréquence indéterminée : bloc auriculo-ventriculaire, allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.9)

- Rubrique 4.9

En cas d'intoxication grave, un élargissement du complexe QRS, des bradycardies, un rythme nodal, un allongement de l'intervalle QT, un bloc auriculo-ventriculaire, une tachycardie ventriculaire, des torsades de pointes et une fibrillation ventriculaire peuvent survenir.

Modifications à apporter aux rubriques concernées de la notice (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est ~~barré~~)

- Rubrique 2

Avertissements et précautions

La chloroquine peut provoquer des troubles du rythme cardiaque chez certains patients : la chloroquine doit être utilisée avec prudence si vous présentez un allongement de l'intervalle QT depuis votre naissance ou si vous avez des antécédents familiaux de ce trouble, si vous présentez un allongement de l'intervalle QT acquis (détecté par l'ECG, l'enregistrement de l'activité électrique du cœur), si vous avez des troubles cardiaques ou des antécédents de crise cardiaque (infarctus du myocarde), si vous avez un déséquilibre des électrolytes dans le sang (en particulier un taux faible de potassium ou de magnésium, voir rubrique « Autres médicaments et chloroquine »).

Si vous ressentez des palpitations ou des battements de cœur irréguliers pendant le traitement, vous devez en informer immédiatement votre médecin. Le risque d'apparition de problèmes cardiaques peut augmenter avec la dose. Par conséquent, la posologie recommandée doit être respectée.

Autres médicaments et chloroquine

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Des médicaments connus pour influencer sur le rythme cardiaque, notamment les médicaments utilisés pour traiter les anomalies du rythme cardiaque (anti-arythmiques), la dépression (antidépresseurs tricycliques), les troubles psychiatriques (antipsychotiques), les infections bactériennes ou le paludisme (p. ex., halofantrine).

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Rare : maladie du muscle cardiaque (cardiomyopathie) pouvant être fatale en cas d'utilisation prolongée à dose élevée (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : anomalies du rythme cardiaque, irrégularité du rythme cardiaque pouvant engager le pronostic vital (détectée par l'ECG) (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »).

Si vous avez pris plus de chloroquine que vous n'auriez dû :

Si vous avez accidentellement pris plus de chloroquine que vous n'auriez dû, contactez immédiatement un médecin. Les effets suivants pourraient survenir : problèmes cardiaques, entraînant des battements de cœur irréguliers.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de l'accord

Adoption de l'accord du CMDh :	Mars 2016 Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'accord aux autorités nationales compétentes :	15 mai 2016
Mise en œuvre de l'accord par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	14 juillet 2016

Prilog I.
Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za klorokin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Na temelju podataka nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeno je osam slučajeva produljenja QT intervala povezanog s primjenom preporučenih doza, predoziranje ili dugotrajnim liječenjem klorokinom. Nekoliko tih prijava bilo je povezano sa srčanim blokom. Uzročno-posljedična povezanost primjene klorokina i produljenja QT intervala u svim se slučajevima smatra mogućom. Dodatno, na temelju podataka nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježena su tri slučaja kardiomiopatije povezane s liječenjem klorokinom, od kojih su dva bila sa smrtnim ishodom, a treći je doveo do transplantacije srca. Sveukupno, podaci podupiru uključivanje upozorenja o rizicima od atrioventrikularnog bloka, produljenja QT intervala i kardiomiopatije u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku.

Stoga, u pogledu podataka prikazanih u pregledanom(im) PSUR-u(ovima), PRAC smatra da su izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže klorokin opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za klorokin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) djelatnu tvar klorokin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove koji sadrže klorokin trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.
Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

- Dio 4.4.

Potrebno je dodati sljedeća upozorenja:

Produljenje QTc intervala

Pokazalo se da klorokin u nekih bolesnika produljuje QTc interval.

Klorokin je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s kongenitalnim ili dokumentiranim stečenim produljenjem QT intervala i/ili poznatim čimbenicima rizika za produljenje QT intervala kao što su:

- **srčana bolest, npr. zatajenje srca, infarkt miokarda**
 - **proaritmjska stanja, npr. bradikardija (< 50 otkucaja/minuti)**
 - **ventrikularne disritmije u anamnezi**
 - **nekorigirana hipokalemija i/ili hipomagnezemija te**
 - **tijekom istodobne primjene lijekova koji produljuju QT interval (vidjeti dio 4.5)**
- jer to može dovesti do povećanog rizika od ventrikularnih aritmija, ponekad sa smrtnim ishodom.**

Opseg produljenja QT intervala može se povećati s povećanjem koncentracije lijeka. Stoga, preporučena doza se ne smije prekoračiti (vidjeti također dijelove 4.8 i 4.9).

Ako se tijekom liječenja klorokinom pojave znakovi srčane aritmije, liječenje se mora prekinuti i učiniti EKG.

Kardiomiopatija

U bolesnika koji primaju terapiju klorokinom zabilježeni su slučajevi kardiomiopatije koji su doveli do zatajenja srca, ponekad sa smrtnim ishodom (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9). Ako se tijekom liječenja klorokinom pojave znakovi i simptomi kardiomiopatije, liječenje treba prekinuti.

- Dio 4.5

Lijekovi za koje se zna da produljuju QT interval / koji mogu inducirati srčanu aritmiju

Klorokin je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika koji primaju lijekove za koje se zna da produljuju QT interval, npr. antiaritmici skupine IA i III, triciklički antidepressivi, antipsihotici, neki antimikrobni lijekovi zbog povećanog rizika od ventrikularne aritmije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9). Halofantrin se ne smije primjenjivati s klorokinom.

- Dio 4.8

Sljedeću(e) nuspojavu(e) treba dodati u dio Srčani poremećaji, prema klasifikaciji organskih sustava, s učestalošću kako je navedeno niže:

Rijetko: kardiomiopatija

Nepoznato: atrioventrikularni blok, produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9)

- Dio 4.9

Ozbiljna intoksikacija može dovesti do proširenog QRS kompleksa, bradiaritmije, nodalnog ritma, produljenja QT intervala, atrioventrikularnog bloka, ventrikularne tahikardije, torsades de pointes, ventrikularne fibrilacije.

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~preertan~~)

- Dio 2

Upozorenja i mjere opreza

Klorokin može u nekih bolesnika uzrokovati poremećaje srčanog ritma: potreban je oprez kad primjenjujete klorokin ako imate urođeno produljenje QT intervala ili ga je imao netko u Vašoj obitelji, ako imate stečeno produljenje QT intervala (vidi se na EKG-u, električnom zapisu rada srca), ako imate srčane poremećaje ili ste ikad imali srčani udar (infarkt miokarda), ako imate neravnotežu soli u krvi (osobito nisku razinu kalija ili magnezija, pogledajte dio „Drugi lijekovi i klorokin“).

Ako osjetite palpitacije ili nepravilan rad srca tijekom razdoblja liječenja, odmah o tome morate obavijestiti svog liječnika. Rizik od srčanih tegoba može se povećati s povećanjem doze. Stoga je potrebno pridržavati se preporučene doze.

Drugi lijekovi i klorokin

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- **Lijekovi za koje se zna da utječu na ritam srca. To uključuje lijekove koji se koriste kod poremećenog srčanog ritma (antiaritmici), depresije (triciklički antidepresivi), psihijatrijskih poremećaja (antipsihotici), bakterijskih infekcija ili protiv malarije (npr. halofantrin).**

4. Moguće nuspojave

Rijetko: bolest srčanog mišića (kardiomiopatija), koja može imati smrtni ishod u slučaju dugotrajne primjene visokih doza (pogledajte dio 2, Upozorenja i mjere opreza)

Nepoznato: (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): abnormalni srčani ritam, životno ugrožavajući nepravilni srčani ritam (vidljiv na EKG-u) (pogledajte dio 2, Upozorenja i mjere opreza).

Ako uzmete više klorokina nego što ste trebali:

Ako slučajno uzmete više klorokina nego što ste trebali, odmah obavijestite liječnika. Može doći do sljedećih posljedica: srčane tegobe – koje dovode do nepravilnih otkucaja srca.

Prilog III.
Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u ožujku 2016.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	15. svibnja 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	14. srpnja 2016.

I. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklása

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciái kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a klorokinra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A forgalomba hozatal után keletkezett adatok alapján nyolc esetben jelentettek a klorokin ajánlott adagjaival, túladagolásával vagy hosszú ideig tartó alkalmazásával összefüggésben fellépett QT-megnyúlást. Ezek közül több jelentés szívmegeállással volt kapcsolatos. A QT-megnyúlás és a klorokin alkalmazása közötti ok-okozati összefüggést minden esetben lehetségesnek tartották. Ezenkívül, a forgalomba hozatalt követően keletkezett adatok alapján a klorokin-kezeléssel összefüggésben kialakult cardiomyopathia három esetéről számoltak be, melyek közül kettő végzetes kimenetelű volt, a harmadik pedig szívtranszplantációhoz vezetett. Összességében az adatok alátámasztják az atrioventricularis blokk, a QT-megnyúlás, valamint a cardiomyopathia kockázatára vonatkozó figyelmeztetések feltüntetését a kísérőirat meghatározott pontjaiban.

Ezért a felülvizsgált PSUR(ok)-ban bemutatott adatok fényében a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy indokolt a klorokint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratainak módosítása.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosításokat javasló indoklás

A klorokinra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a klorokin hatóanyag(ka)t tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, klorokint tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek az EU-ban, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti eljárásban engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

- 4.4 pont

Kiegészítendő a következő figyelmeztetésekkel:

A QTc-intervallum megnyúlása

A klorokinról kimutatták, hogy egyes betegeknél a QTc-intervallum megnyúlását idézi elő.

A klorokin óvatosan alkalmazandó olyan betegeknél, akiknél a QT-intervallum veleszületett vagy dokumentált szerzett megnyúlása áll fenn és/vagy a QT-intervallum megnyúlásának kockázati tényezői ismertek, mint például:

- szívbetegség, például szívelégtelenség, myocardialis infarctus;

- arrythmiára hajlamosító állapotok, például bradycardia (< 50/perces szívfrekvencia);

- a kórelőzményben szereplő kamrai ritmuszavarok;

- nem korrigált hypokalaemia és/vagy hypomagnesaemia;

- valamint a QT-intervallum megnyúlását előidéző szerekkel végzett egyidejű kezelés időszaka (lásd 4.5 pont);

mivel ez – néhány esetben halálos kimenetelű – kamrai ritmuszavarok fokozott kockázatához vezethet.

A QT-megnyúlás mértéke a gyógyszer koncentrációjának növekedésével párhuzamosan emelkedhet. Ezért az ajánlott adagot nem szabad túllépni (lásd még 4.8 és 4.9 pont).

Amennyiben a klorokinnal végzett kezelés során szívritmuszavar tünetei lépnek fel, a kezelést abba kell hagyni, és EKG-vizsgálatot kell végezni.

Cardiomyopathia

Klorokin-terápiában részesülő betegeknél szívelégtelenséghez vezető cardiomyopathia eseteiről számoltak be, amelyek közül néhány halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 és 4.9 pont). Amennyiben a klorokinnal végzett kezelés alatt cardiomyopathiára utaló panaszok és tünetek lépnek fel, a kezelést le kell állítani.

- 4.5 pont

Gyógyszerek, amelyekről ismert, hogy képesek a QT-intervallum megnyúlását / szívritmuszavart előidézni

A klorokint a kamrai ritmuszavar fokozott kockázata miatt óvatosan kell alkalmazni a QT-intervallumot ismerten megnyújtó gyógyszerekkel, például IA és III. típusú antiarritmiás szerekkel, triciklusos antidepresszánsokkal, antipszichotikumokkal, bizonyos fertőzés elleni szerekkel kezelt betegeknél (lásd 4.4 és 4.9 pont). A halofantrint nem szabad a klorokinnal együtt alkalmazni.

- 4.8 pont

A következő mellékhatás(oka)t kell beilleszteni a „szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek” szervrendszer alá az alábbiakban megadott gyakoriságok feltüntetésével:

Ritka: Cardiomyopathia

Nem ismert: Atrioventricularis blokk, QT-megnyúlás (lásd még 4.4 és 4.9 pont)

- 4.9 pont

Súlyos intoxikáció esetén kiszélesedett QRS-komplexus, bradyarrhythmia, nodalis ritmus, QT-megnyúlás, atrioventricularis blokk, kamrai tachycardia, torsades de pointes, kamrafibrilláció léphet fel.

A betegájékoztató vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

- 2. pont

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A klorokin egyes betegeknél szívritmuszavarokat idézhet elő: óvatosság szükséges a klorokin alkalmazásakor, amennyiben Ön megnyúlt QT-intervallummal született vagy felmenő ági rokonainak kórelőzményében megnyúlt QT-intervallum szerepel, ha szerzett QT-intervallum megnyúlás alakult ki (ez a szív elektromos tevékenységét regisztráló EKG-vizsgálat során észlelhető), ha szívbetegségben szenved vagy kórelőzményében szívroham (miokardiális infarktus) szerepel, ha vérében felborult a sóháztartás (különösen alacsony kálium- vagy magnéziumszint esetén, lásd az „Egyéb gyógyszerek és a klorokin” című részt).

Ha szívdobogás-érzést vagy szabálytalan szív működést tapasztal a kezelés időszaka alatt, azonnal tájékoztatnia kell erről kezelőorvosát. A szívproblémák kockázata az adag növelésével fokozódhat. Ezért az ajánlott adagolást be kell tartani.

Egyéb gyógyszerek és a klorokin

Mondja el kezelőorvosának, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- Olyan gyógyszerek, amelyekről ismert, hogy befolyásolják a szívritmust. Ezek közé tartozik a kóros szívritmus (antiarritmiás szerek), depresszió (triciklusos antidepresszánsok), pszichiátriai betegségek (antipszichotikumok) bakteriális fertőzések vagy malária (például halofantrin) kezelésére alkalmazott gyógyszerek.

4. Lehetséges mellékhatások

Ritka: szívizom-betegség (kardiomiopátia), amely nagy adagok hosszan tartó alkalmazása esetén halálos kimenetelű lehet (lásd 2. pont: Figyelmeztetések és óvintézkedések)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem határozható meg): Kóros szívritmus, életveszélyes szabálytalan szívritmus (EKG-vizsgálat során látható) (lásd 2. pont: Figyelmeztetések és óvintézkedések).

Ha az előírtnál több klorokint vett be:

Ha véletlenül az előírtnál több klorokint vett be, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát. A következő hatások fordulhatnak elő: szívproblémák –amelyek szabálytalan szívveréshez vezethetnek.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2016. március CMDh ülés.
A megállapodás lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. május 15.
A megállapodás tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. július 14.

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir klórókín eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Byggt á upplýsingum eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um átta tilvik QT lengingar í tengslum við ráðlagða skammta, ofskömmun eða langtímameðferð með klórókíni. Nokkrar af þessum tilkynningum tengdust leiðslurofi. Í öllum tilvikum var talið að QT lenging kynni að vera í orsakasamhengi við klórókín. Auk þess var tilkynnt um þrjú tilvik hjartavöðvakvilla í tengslum við meðferð með klórókíni, samkvæmt upplýsingum eftir markaðssetningu, sem í tveimur tilvikum reyndist banvænn og kallaði á hjartaígræðslu í því þriðja. Á heildina litið styðja upplýsingarnar að varnaðarorðum varðandi hættu á gátta-slegla rofi, QT lengingu og hjartavöðvakvilla verði bætt við í viðeigandi köflum lyfjaupplýsinganna.

Í ljósi þeirra upplýsinga sem koma fram við rýningu á PSUR skýrslunni/skýrslunum telur PRAC því breytingar á lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda klórókín réttmætar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir klórókín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda virka efnið/efnin klórókín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda klórókín og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

- Kafli 4.4

Bæta skal við varnaðarorðum sem hér segir:

Lenging QTc bils

Komið hefur í ljós að klórókín lengir QTc-bil hjá sumum sjúklingum.

Nota skal klórókín með varúð handa sjúklingum með *meðfædda eða þekkta áunna QT-lengingu og/eða þekkta áhættuþætti* hvað varðar lengingu QT-bils, svo sem:

- hjartasjúkdóm, t.d. hjartabilun, hjartadrep

- ástand sem veldur taktruflunum, t.d. hægtakt (< 50 slög á mínútu)

- sögu um taktruflanir frá sleglum

- ómeðhöndlaðan kalíumskort og/eða magnesíumskort

- og samhliða gjöf lyfja sem lengja QT-bil (sjá kafla 4.5)

þar sem slíkt kann að valda aukinni hættu á taktruflunum frá sleglum, sem stundum valda dauða.

Umfang QT-lengingar kann að aukast eftir því sem þéttni lyfsins er meiri. Því skal ekki gefa stærri skammt en ráðlagður er (sjá einnig kafla 4.8 og 4.9).

Ef vart verður við taktruflanir í hjarta við meðferð með klórókíni skal hætta meðferð og taka hjartalínurit.

Hjartavöðvakvilli

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með klórókíni hefur verið tilkynnt um hjartavöðvakvilla sem leiðir til hjartabilunar, stundum banvænni (sjá kafla 4.8 og 4.9). Ef vart verður við einkenni um hjartavöðvakvilla meðan á meðferð með klórókíni stendur skal hætta meðferð.

- Kafli 4.5

Lyf sem vitað er að lengi QT-bil/sem kunna að valda taktruflunum í hjarta

Nota skal klórókín með varúð handa sjúklingum sem fá lyf sem lengja QT-bilið, t.d. lyf við taktruflunum af flokki IA og III, þríhringja geðdeyfðarlyf, geðrofslyf, sum sýkingalyf vegna aukinnar hættu á taktruflunum frá sleglum (sjá kafla 4.4 og 4.9). Ekki skal gefa halófantrín með klórókíni.

- Kafli 4.8

Bæta skal við eftirfarandi aukaverkun/um undir líffæraflokkinn Hjarta ásamt þeirri tíðni sem kemur fram hér að neðan:

Mjög sjaldgæfar: Hjartavöðvakvilli

Tíðni ekki þekkt: Gátta-slegla rof, QT-lenging (sjá kafla 4.4 og 4.9)

- Kafli 4.9

Við alvarlega eitrun kann að verða vart við breikkun QRS-bils, hægtakt, hnútstakt, QT-lengingu, gátta-slegla rof, sleglahraðtakt, torsades de pointes, sleglatif.

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum fylgiseðils (nýr texti er **undirstrikaður og feitletraður**, texti sem á að eyða er **gegnumstrikaður**)

- Kafli 2

Varnaðarorð og varúðarreglur

Klórókín kann að valda röskun á takti hjartans hjá sumum sjúklingum: gæta skal varúðar við notkun klórókíns hjá þeim sem eru fæddir með eða hafa fjölskyldusögu um langt QT-bil, áunna QT-lengingu (sem fram kemur á hjartalínuriti), hjartakvilla eða sögu um hjartaáfall (hjartadrep), saltójafnvægi í blóðinu (einkum lág gildi kalíums eða magnesíums, sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða klórókíni“).

Ef þú finnur fyrir hjartsláttarónotum eða óreglulegum hjartslætti meðan á meðferð stendur skaltu láta lækinn vita tafarlaust. Hættan á hjartakvillum kann að aukast með stækkun skammta. Því skal fara eftir ráðleggingum um skammta.

Notkun annarra lyfja samhliða klórókíni

Láttu lækinn vita ef þú tekur einhver af eftirfarandi lyfjum:

- Lyf sem vitað er að hafi áhrif á takt hjartans. Þetta á við um lyf sem notuð eru við óeðlilegum takti hjartans (lyf við takttruflunum), við þunglyndi (þríhringja geðdevfðarlyf), við geðröskunum (geðrofslyf), við bakteríusýkingum eða við malaríu (t.d. halófantrín).

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Mjög sjaldgæfar: Sjúkdómur í hjartavöðva (hjartavöðvakvilli) sem getur reynst banvænn við langtímanotkun stórra skammta (sjá kafla 2, Varnaðarorð og varúðarreglur)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum): Óeðlilegur taktur hjartans, lífshættulega óreglulegur taktur hjartans (sést á hjartalínuriti) (sjá kafla 2, Varnaðarorð og varúðarreglur).

Ef tekinn er stærri skammtur klórókíns en mælt er fyrir um:

Ef þú tekur í ógáti stærri skammt klórókíns en mælt er fyrir um skaltu láta lækni vita tafarlaust. Eftirfarandi áhrif kunna að koma fram: Hjartakvillar sem valda óreglulegum hjartslætti.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur mars 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	15. maí 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	14. júlí 2016

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione(i)
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) sui Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per cloroquina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sulla base dei dati *post-marketing* sono stati segnalati otto casi di prolungamento del QT correlato alle dosi raccomandate, a sovradosaggi o al trattamento a lungo termine con cloroquina. Tra questi, diversi casi sono stati associati a blocco cardiaco. In tutti i casi, il prolungamento del QT è stato considerato una possibile conseguenza della cloroquina. Inoltre, sulla base dei dati *post-marketing* sono stati segnalati tre casi di cardiomiopatia correlata al trattamento con cloroquina, di cui due fatali, mentre il terzo ha richiesto un trapianto cardiaco. Complessivamente, i dati depongono per l'aggiunta di avvertenze sui rischi di blocco atrioventricolare, prolungamento del QT e cardiomiopatia nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul prodotto.

Pertanto, alla luce dei dati presentati nel(nei) PSUR aggiornato(i), il PRAC ha ritenuto che le modifiche all'informazione sul prodotto per i medicinali contenenti cloroquina fossero giustificate.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione(i) all'immissione in commercio
Sulla base delle conclusioni scientifiche su cloroquina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del(dei) medicinale(i) contenente(i) il principio attivo cloroquina sia invariato, purché siano apportate le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che l'autorizzazione (i) all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR debbano essere modificate. Il CMDh raccomanda che le autorizzazioni all'immissione in commercio, relative ad ulteriori medicinali contenenti cloroquina, attualmente autorizzati o che saranno autorizzati nella UE siano modificati di conseguenza.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul prodotto del medicinale autorizzato(i) a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto
(testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

- Paragrafo 4.4

Devono essere aggiunte le seguenti avvertenze:

Prolungamento dell'intervallo QTc

È stato dimostrato che la cloroquina prolunga l'intervallo QTc in alcuni pazienti.

La cloroquina deve essere usata con cautela nei pazienti con *prolungamento congenito o acquisito documentato del QT e/o* fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT, come:

- malattia cardiaca, ad es. insufficienza cardiaca, infarto miocardico,

- condizioni proaritmiche, ad es. bradicardia (<50 bpm)

- pregresse disritmie ventricolari

- ipokaliemia e/o ipomagnesiemia non corretta

- e durante la somministrazione concomitante di sostanze che prolungano l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5)

perché in tal caso può aumentare il rischio di aritmie ventricolari, talvolta con esito fatale.

L'entità del prolungamento del QT può aumentare con l'aumento delle concentrazioni del farmaco. Pertanto, la dose raccomandata non deve essere superata (vedere anche paragrafi 4.8 e 4.9).

Qualora si manifestino segni di aritmia cardiaca durante il trattamento con cloroquina, il trattamento deve essere interrotto e va effettuato un ECG.

Cardiomiopatia

Nei pazienti in terapia con cloroquina sono stati segnalati casi di cardiomiopatia che hanno determinato insufficienza cardiaca, talvolta con esito fatale (vedere paragrafi 4.8 e 4.9). Qualora si manifestino segni e sintomi di cardiomiopatia durante il trattamento con cloroquina, il trattamento deve essere interrotto.

- Paragrafo 4.5

Farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT/che possono indurre aritmia cardiaca

La cloroquina deve essere usata con cautela nei pazienti che ricevono farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT, ad es. antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alcuni antifettivi, a causa dell'aumento del rischio di aritmia ventricolare (vedere paragrafi 4.4 e 4.9). L'alofantrina non deve essere somministrata con la cloroquina.

- Paragrafo 4.8

La(e) seguente(i) reazione(i) avversa(e) devono essere aggiunte alla voce CSO Patologie cardiache con la frequenza indicata in basso:

Raro: cardiomiopatia

Non nota: blocco atrioventricolare, prolungamento del QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)

- Paragrafo 4.9

In caso di intossicazione grave possono manifestarsi complessi QRS di maggiore ampiezza, bradiaritmie, ritmo nodale, prolungamento del QT, blocco atrioventricolare, tachicardia ventricolare, torsioni di punta, fibrillazione ventricolare.

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del foglio illustrativo (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

- Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

In alcuni pazienti, la cloroquina può causare disturbi del ritmo cardiaco: occorre cautela quando si usa la cloroquina se ha un prolungamento dell'intervallo QT dalla nascita o se lo hanno i suoi familiari, se ha un prolungamento acquisito del QT (visibile all'ECG, un esame che registra l'attività elettrica del cuore), se ha malattie del cuore o se in passato ha avuto un infarto (infarto miocardico), se ha squilibri dei sali nel sangue (in particolare bassi livelli di potassio o magnesio, vedere paragrafo "Altri medicinali e cloroquina").

Se durante il trattamento manifesta palpitazioni o un battito cardiaco irregolare, deve informare immediatamente il medico. Il rischio di problemi al cuore può aumentare con l'aumento della dose. Pertanto bisogna attenersi alla posologia raccomandata.

Altri medicinali e cloroquina

Informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- Medicinali che notoriamente hanno ripercussioni sul ritmo cardiaco. Questi comprendono medicinali utilizzati in caso di anomalie del ritmo cardiaco (antiaritmici), depressione (antidepressivi triciclici), disturbi psichiatrici (antipsicotici), infezioni batteriche o malaria (ad es. alofantrina).

4. Possibili effetti indesiderati

Raro: malattia del muscolo cardiaco (cardiomiopatia) che può essere fatale in caso di uso a lungo termine a dosi elevate (vedere paragrafo 2, Avvertenze e precauzioni)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): anomalie del ritmo cardiaco, ritmo cardiaco irregolare potenzialmente fatale (visibile all'ECG) (vedere paragrafo 2, Avvertenze e precauzioni).

Se prende più cloroquina di quanto deve:

Se accidentalmente prende più cloroquina di quanto deve, informi immediatamente il medico. Possono manifestarsi i seguenti effetti: problemi cardiaci – che determinano battiti cardiaci irregolari.

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di marzo 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	15 maggio 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	14 luglio 2016

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto chlorokvino periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Pateikus vaistinį preparatą į rinką, buvo gauti aštuoni pranešimai apie QT intervalo pailgėjimą, siejamą su rekomenduojamų chlorokvino dozių vartojimu, perdozavimu arba ilgalaikiu gydymu. Keletas iš šių pranešimų buvo susiję su širdies blokada. Visais atvejais buvo laikomasi nuomonės, kad QT intervalo pailgėjimas yra galimai susijęs su chlorokvino vartojimu. Be to, poregistracinio stebėjimo metu buvo gauta pranešimų apie tris kardiomiopatijos atvejus, susijusius su gydymu chlorokvinu, iš kurių du baigėsi mirtimi, o trečiuoju atveju atlikta širdies transplantacija. Apibendrinti duomenys patvirtina, kad atitinkamuose vaistinio preparato informacinių dokumentų skyriuose reikia įrašyti išpėjimus dėl atrioventrikulinės blokados, QT intervalo pailgėjimo ir kardiomiopatijos rizikos.

Atsižvelgiant į *PASP* duomenis, *PRAC* nusprendė, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra chlorokvino, vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai yra pagrįsti.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų keitimo pagrindas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl chlorokvino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) chlorokvino, naudos ir rizikos santykis nesikeičia su sąlyga, kad bus įgyvendinti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra chlorokvino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

Pagal nacionalinę procedūrą registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

- 4.4 skyrius

Reikia įrašyti toliau nurodytus įspėjimus.

QTc intervalo pailgėjimas

Nustatyta, kad kai kuriems pacientams chlorokvinas pailgina QTc intervalą.

Chlorokviną turi atsargiai vartoti pacientai, kuriems yra *įgimtas arba diagnozuotas įgytas QT intervalo pailgėjimas ir (arba) yra žinomu QT intervalo pailgėjimo rizikos veiksniais, tokių kaip:*

- širdies liga, pvz., širdies nepakankamumas, miokardo infarktas,

- proaritminės būklės, pvz., bradikardija (< 50 k/min),

- buvę skilveliniai ritmo sutrikimai,

- nekoreguota hipokalemija ir (arba) hipomagnezemija,

- vartojimas kartu su QT intervalą ilginančiais vaistiniais preparatais (žr. 4.5 skyrių), nes tai gali padidinti skilvelinių aritmijų, kurios kartais būna mirtinos, riziką.

Didėjant vaistinio preparato koncentracijai kraujyje, QT intervalas gali ilgėti. Todėl negalima viršyti rekomenduojamos dozės (žr. 4.8 ir 4.9 skyrius).

Jei gydant chlorokvinu atsiranda širdies aritmijos požymių, gydymą chlorokvinu reikia nutraukti ir užrašyti EKG.

Kardiomiopatija

Buvo gauta pranešimų apie atvejus, kai chlorokvinu gydytiems pacientams pasireiškė kardiomiopatija su išsivysčiusiu širdies nepakankamumu, kai kuriais atvejais pasibaigusiu mirtimi (žr. 4.8 ir 4.9 skyrius). Jei gydant chlorokvinu pasireiškia kardiomiopatijos požymių ir simptomų, gydymą reikia nutraukti.

- 4.5 skyrius

Vaistai, kurie pailgina QT intervalą ir (arba) gali sukelti širdies aritmiją

Chlorokviną turi atsargiai vartoti pacientai, gydomi vaistiniais preparatais, kurie pailgina QT intervalą, pvz., IA ir III klasės antiaritminiais vaistiniais preparatais, tricikliais antidepresantais, antipsichoziniais vaistiniais preparatais, kai kuriais priešinfekciniais vaistiniais preparatais, nes padidėja skilvelinės aritmijos rizika (žr. 4.4 ir 4.9 skyrius). Kartu su chlorokvinu negalima skirti halofantrino.

- 4.8 skyrius

Organų sistemų klasę „Širdies sutrikimai“ reikia papildyti šia (-omis) toliau nurodyto dažnio nepageidaujama (-omis) reakcija (-omis):

Reti: kardiomiopatija.

Dažnis nežinomas: atrioventrikulinė blokada, QT intervalo pailgėjimas (žr. 4.4 ir 4.9 skyrius).

- 4.9 skyrius

Sunkios intoksikacijos atveju gali išsiplėsti QRS kompleksas, pasireikšti bradiaritmija, mazginis ritmas, QT intervalo pailgėjimas, antrioventrikulinė blokada, skilvelinė tachikardija, polimorfinė paroksizminė skilvelinė tachikardija (torsades de pointes), skilvelių virpėjimas.

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~pabrauktas~~)**

- 2 skyrius

Ispėjimai ir atsargumo priemonės

Kai kuriems pacientams chlorokvinas gali sukelti širdies ritmo sutrikimus: jeigu Jums nuo gimimo yra pailgėjęs QT intervalas arba šis sutrikimas buvo diagnozuotas Jūsų šeimos nariams, jeigu Jums nustatytas įgytas QT pailgėjimas (matomas elektrokardiogramoje (EKG), užrašant širdies elektrinius impulsus), jeigu sergate širdies liga arba esate patyręs širdies priepuolį (miokardo infarktą), jeigu Jūsų kraujyje sutrikusi druskų pusiausvyrą (ypač jeigu sumažėjęs kalio arba magnio kiekis, žr. poskyrį „Kiti vaistai ir chlorokvinas“), chlorokviną reikia vartoti atsargiai.

Jeigu gydymo laikotarpiu Jums pasireiškė stiprus juntamas širdies plakimas (palpitacija) arba nereguliarus širdies plakimas, nedelsdami pasakykite gydytojui. Širdies sutrikimų rizika gali padidėti, didinant dozę. Todėl reikia laikytis dozavimo rekomendacijų.

Kiti vaistai ir chlorokvinas

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate bet kurią iš toliau išvardytų vaistų.

- Vaistai, kurie veikia širdies ritmą. Tai gali būti vaistai, vartojami nuo širdies ritmo sutrikimų (antiaritminiai vaistai), nuo depresijos (tricikliai antidepressantai), nuo psichikos sutrikimų (antipsichoziniai vaistai), nuo bakterinių infekcijų arba maliarijos (pvz., halofantrinas).

4. Galimas šalutinis poveikis

Retas: širdies raumens liga (kardiomiopatija), kuri gali būti mirtina, jei vaisto vartojama didelėmis dozėmis ir ilgai (žr. 2 skyrių „Ispėjimai ir atsargumo priemonės“).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis): sutrikęs širdies ritmas, gyvybei pavojingas nereguliarus širdies ritmas (matomas EKG) (žr. 2 skyrių „Ispėjimai ir atsargumo priemonės“).

Ką daryti pavartojus per didelę chlorokvino dozę?

Jeigu netyčia pavartojote daugiau chlorokvino negu reikėjo, nedelsdami pasakykite gydytojui. Gali pasireikšti šis poveikis: širdies sutrikimai, lemiantys netolygų širdies plakimą.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2016 m. kovo mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016-05-15
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016-07-14

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par hlorohīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Saskaņā ar pēcreģistrācijas datiem iesniegti astoņi ziņojumi par QT intervāla pagarināšanos saistībā ar hlorohīna lietošanu ieteicamās devās, pārdozēšanu un ilgstošu ārstēšanu. Vairāki no šiem ziņojumiem bija saistīti ar sirds blokādi. Visos gadījumos tika uzskatīts, ka pastāv iespējama cēloniska saistība starp hlorohīna lietošanu un QT intervāla pagarināšanos. Turklāt, pamatojoties uz pēcreģistrācijas datiem, ziņots par trim kardiomiopātijas gadījumiem saistībā ar hlorohīna lietošanu; divos gadījumos bija letāls iznākums, bet trešajā gadījumā tika veikta sirds transplantācija. Kopumā dati apliecina nepieciešamību iekļaut brīdinājumus par atrioventrikulārās blokādes, QT intervāla pagarināšanās un kardiomiopātijas risku zāļu informācijas attiecīgajos punktos.

Tāpēc, ņemot vērā izskatītajos PADZ sniegtos datus, PRAC uzskatīja, ka izmaiņas zāļu informācijā zālēm, kas satur hlorohīnu, ir pamatotas.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human – CMDh*) piekrīt PRAC sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par hlorohīnu, CMDh uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu hlorohīnu, paliek nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur hlorohīnu vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos (jaunais teksts **ir pasvītrots un izcelts**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

- 4.4. apakšpunkts

Jāiekļauj šādi brīdinājumi:

QTc intervāla pagarināšanās

Dažiem pacientiem novērota QTc intervāla pagarināšanās pēc hlorohīna lietošanas.

Hlorohīns jālieto piesardzīgi pacientiem ar iedzimtu vai dokumentētu iegūtu QT intervāla pagarināšanos un/vai šādiem zināmiem QT intervāla pagarināšanās riska faktoriem:

- sirds slimība, piemēram, sirds mazspēja, miokarda infarkts;

- proaritmiski stāvokļi, piemēram, bradikardija (<50 sitieni minūtē);

- ventrikulāra aritmija anamnēzē;

- nekoriģēta hipokaliēmija un/vai hipomagniēmija;

- vienlaicīga QT intervālu pagarinošu zāļu lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu), jo tas var veicināt ventrikulāro aritmiju risku, dažkārt ar letālu iznākumu.

QT intervāla pagarināšanās pakāpe var pieaugt, palielinot zāļu koncentrāciju. Šī iemesla dēļ nedrīkst pārsniegt ieteicamo devu (skatīt arī 4.8. un 4.9. apakšpunktu).

Ja hlorohīna lietošanas laikā novēro sirds aritmijas pazīmes, ārstēšana jāpārtrauc un jāveic EKG pieraksts.

Kardiomiopātija

Pacientiem, kuri saņēma hlorohīna terapiju, zinots par kardiomiopātijas gadījumiem, kas var izraisīt sirds mazspēju, dažkārt ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. un 4.9. apakšpunktu). Ja hlorohīna lietošanas laikā novēro kardiomiopātijas pazīmes un simptomus, ārstēšana jāpārtrauc.

- 4.5. apakšpunkts

Zāles, kas pagarina QT intervālu / ar iespējamību inducēt sirds ritma traucējumus

Hlorohīns jālieto piesardzīgi pacientiem, kuri lieto QT intervālu pagarinošas zāles, piemēram, IA un III klases antiaritmiskos līdzekļus, tricikliskos antidepresantus, antipsihotiskos līdzekļus, dažus pretinfekcijas līdzekļus, jo pastāv paaugstināts ventrikulārās aritmijas risks (skatīt 4.4. un 4.9. apakšpunktu). Hlorohīnu nedrīkst lietot kopā ar halofantrīnu.

- 4.8. apakšpunkts

Šādas nevēlamās blakusparādības jāpievieno orgānu sistēmu klasifikācijas sadaļā „Sirds funkcijas traucējumi” saskaņā ar norādīto sastopamības biežumu:

Reti: kardiomiopātija

Nav zināms: atrioventrikulārā blokāde, QT intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. un 4.9. apakšpunktu)

- 4.9. apakšpunkts

Smagas intoksikācijas gadījumā var rasties QRS kompleksa paplašināšanās, bradiaritmija, AV savienojuma ritms, QT intervāla pagarināšanās, atriiventrikulārā blokāde, ventrikulāra tahikardija, torsades de pointes, ventrikulāra fibrilācija.

Grozījumi, kuri jāiekļauj atbilstošajos lietošanas instrukcijas punktos (jaunais teksts **ir pasvītrots un izcelts**, dzēstais teksts **pārsvītrots**)

- 2. punkts

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hlorohīns dažiem pacientiem var izraisīt sirds ritma traucējumus: hlorohīns jālieto piesardzīgi, ja Jums ir iedzimta vai ģimenes anamnēzē konstatēta QT intervāla pagarināšanās, ja Jums ir iegūta QT intervāla pagarināšanās (konstatēta EKG, sirds elektriskās aktivitātes pierakstā), ja Jums ir sirds slimības vai pārciesta sirdslēkme (miokarda infarkts), ja Jums ir sāļu līdzsvara traucējumi asinīs (it īpaši pazemināts kālija vai magnija līmenis, skatīt apakšpunktu „Citas zāles un hlorohīns”).

Ja ārstēšanas laikā Jums rodas sirdsklauves vai neritmiska sirdsdarbība, nekavējoties paziņojiet ārstam. Devas palielināšana var paaugstināt sirds traucējumu risku. Šī iemesla dēļ jālieto tikai ieteicamā deva.

Citas zāles un hlorohīns

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no šīm zālēm:

- Zāles, kas ietekmē sirds ritmu. Šajā grupā ietilpst zāles sirds ritma traucējumu ārstēšanai (antiaritmiskie līdzekļi), depresijas ārstēšanai (tricikliskie antidepresanti), psihisko traucējumu ārstēšanai (antipsihotiskie līdzekļi), bakteriālo infekciju vai malārijas ārstēšanai (piemēram, halofantrīns).

4. Iespējamās blakusparādības

Reti: sirds muskuļa slimība (kardiomiopātija), kas var izraisīt letālu iznākumu, lietojot zāles lielās devās un ilgstoši (skatīt 2. punktu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”)

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem): sirds ritma traucējumi, dzīvību apdraudoši sirds ritma traucējumi (konstatēti EKG pierakstā) (skatīt 2. punktu „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Ja esat lietojis hlorohīnu vairāk nekā noteikts:

Ja nejausi esat lietojis hlorohīnu vairāk nekā noteikts, nekavējoties pastāstiet to ārstam. Iespējama šāda iedarbība: sirds problēmas, kas var izraisīt neritmisku sirdsdarbību.

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2016. gada marta <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2016. gada 15. maijs
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2016. gada 14. jūlijs

Anness I

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal chloroquine, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Abbażi tad-dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrappurtati tmien rapporti ta' titwil tal-QT relatati ma' dozi rakkomandati, dozi eċċessivi jew trattament għal żmien twil bi chloroquine. Xi rapporti minn dawn kienu assoċjati ma' imblokk tal-qalb. Fil-każijiet kollha, it-titwil tal-QT kien ikkunsidrat bħala kawżalità possibbli ta' chloroquine. Barra minn hekk, abbażi tad-dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq ġew irrappurtati tliet każijiet ta' kardjomijopatija relatati mat-trattament bi chloroquine, tnejn minnhom fatali, u t-tielet wiehed wassal għal trapjant tal-qalb. B'mod ġenerali, id-dejta tappoġġa l-inklużjoni ta' twissijiet dwar ir-riskji ta' imblokk atriyoventrikulari, titwil tal-QT u kardjomijopatija fis-sezzjonijiet rilevanti fl-informazzjoni tal-prodott.

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta ppreżentata fil-PSUR(s) rivedut, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom chloroquine kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq
Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal chloroquine is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju tal-prodott(i) mediċinali li fihom is-sustanza(i) attiva(i) chloroquine ma nbidilx soġġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taht is-skop ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata (għandhom jiġu varjati). Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom chloroquine huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bhal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzati fuq livell nazzjonali

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~)

- Sezzjoni 4.4

It-twissijiet għandhom jiġdiedu kif ġej:

Titwil tal-intervall tal-QTc

Intwera li chloroquine itawwal l-intervall tal-QTc f'xi pazjenti.

Chloroquine għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'titwil tal-OT konġenitali jew dawk dokumentati li żviluppawh u/jew fatturi ta' riskju maghrufa għat-titwil tal-intervall tal-OT bhal:

- mard kardijaku, eż. insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku,

- kondizzjonijiet proarritmiċi, eż. bradikardija (< 50 bpm)

- storja medika ta' disritmiji ventrikulari

- ipokalimja mhux ikkoreġuta u/jew ipomanjesimja

- u waqt l-ghoti fl-istess hin ma' sustanzi li jtawlu l-intervall tal-OT (ara sezzjoni 4.5)

ghax dan jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' aritmiji ventrikulari, xi kultant b'riżultat fatali.

Id-daqs tat-titwil tal-OT jista' jiġdied hekk kif jiġdiedu l-konċentrazzjonijiet tal-mediċina.

Għalhekk, id-doża rakkomandata m'għandhiex tingabeż (ara wkoll sezzjonijiet 4.8 u 4.9).

Jekk isehhu sinjali ta' aritmija kardijaka matul it-trattament bi chloroquine, it-trattament għandu jitwaqqaf u għandu jsir ECG.

Kardjomijopatija

F'pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija bi chloroquine, ġew irrappurtati każijiet ta' kardjomijopatija, li twassal għal insuffiċjenza tal-qalb, xi kultant b'riżultat fatali (ara sezzjonijiet 4.8 u 4.9). Jekk isehhu sinjali u sintomi ta' kardjomijopatija matul it-trattament bi chloroquine, it-trattament għandu jitwaqqaf.

- Sezzjoni 4.5

Mediċini maghrufa li jtawlu l-intervall tal-OT/ li għandhom potenzjal li jinduċu aritmija kardijaka

Chloroquine għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li jkunu qed jirċievu mediċini maghrufa li jtawlu l-intervall tal-OT, eż. antiarritmiċi ta' Klassi IA u III, antidepressanti triċikliċi, antipsikotiċi, xi mediċini kontra l-infezzjonijiet, minhabba żieda fir-riskju ta' aritmija ventrikulari (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.9). Halofantrine m'għandux jinghata ma' chloroquine.

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni(jiet) avversi li ġejjin għandhom jizdedu taħt l-SOC Disturbi fil-qalb bi frekwenza kif indikata hawn taħt:

Rari: Kardjomijopatija

Mhux maghrufa: Imblokk atriyoventrikulari, titwil tal-QT (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.9)

- Sezzjoni 4.9

B'intossikazzjoni serja, jistgħu jseħhu kumpless QRS aktar wiesgħa, bradiarritmiji, ritmu nodali, titwil tal-QT, imblokk atriyoventrikulari, takikardija ventrikulari, torsades de pointes, fibrillazzjoni ventrikulari.

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif (it-test ġdid huwa sottolinjat u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

- Sezzjoni 2

Twissijiet u prekawzjonijiet

Chloroquine jista' jikkawża disturbi fir-ritmu tal-qalb f'xi pazjenti: għandu jkun hemm kawtela meta jintuża chloroquine, jekk inti twelidt bi, jew għandek storja medika tal-familja ta' titwil fl-intervall tal-QT, jekk inti żviluppalek titwil tal-QT (osservat fuq ECG, reġistrazzjoni elettrika tal-qalb), jekk għandek disturbi fil-qalb jew għandek storja medika ta' attakk tal-qalb (infart mijokardijaku), jekk għandek żbilanċ ta' melh fid-demm (speċjalment livell baxx ta' potassium jew magnesium, ara sezzjoni "Mediċini oħra u chloroquine").

Jekk ikollok palpitazzjonijiet jew tahbit irregolari tal-qalb matul il-perjodu tat-trattament, għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek immedjatament. Ir-riskju ta' problemi tal-qalb jista' jizded ma' zieda fid-doża. Għalhekk, id-dożaġġ rakkomandat għandu jiġi segwit.

Mediċini oħra u chloroquine

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- Mediċini maghrufa li jaffettwaw ir-ritmu tal-qalb tiegħek. Dawn jinkludu mediċini użati għal ritmu mhux normali tal-qalb (antiarritmiċi), għad-depressjoni (antidepressanti triċikliċi), għal disturbi psikjatriċi (antipsikotiċi), għal infezzjonijiet ikkawżati minn batterji jew kontra l-malarja (eż. halofantrine).

4. Effetti sekondarji possibbli

Rari: marda tal-muskoli tal-qalb (kardjomijopatija) li tista' tkun fatali f'każ ta' użu ta' doża għolja fit-tul, (ara sezzjoni 2, Twissijiet u prekawzjonijiet)

Mhux maghruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli): Ritmu mhux normali tal-qalb, ritmu irregolari tal-qalb ta' theddida għall-hajja (li jiġi osservat fuq ECG) (ara sezzjoni 2, Twissijiet u prekawzjonijiet).

Jekk tiehu chloroquine aktar milli suppost:

Jekk aċċidentalment tiehu aktar chloroquine milli suppost, għid lil tabib immedjatament. L-effetti li ġejjin jistgħu jseħhu: problemi tal-qalb - li jwasslu għal taħbit irregolari tal-qalb.

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh ta' Marzu 2016
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	15 ta' Mejju, 2016
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	14 ta' Lulju, 2016

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 veiligheidsupdates (PSUR's) voor chloroquine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Op basis van postmarketinggegevens zijn er acht meldingen gedaan van een verlengde QT-tijd gerelateerd aan aanbevolen doseringen, overdoseringen of langdurige behandeling met chloroquine. Diverse van deze meldingen werden in verband gebracht met een hartblok. In alle gevallen werd de verlengde QT-tijd beschouwd als een mogelijk gevolg van het gebruik van chloroquine. Daarnaast zijn er op basis van postmarketinggegevens drie gevallen gemeld van cardiomyopathie gerelateerd aan een behandeling met chloroquine. Twee daarvan waren fataal en het derde leidde tot een harttransplantatie. Over het geheel genomen ondersteunen de gegevens het opnemen van waarschuwingen over de risico's van een atrioventriculair blok, een verlengde QT-tijd en cardiomyopathie in de relevante rubrieken van de productinformatie.

Daarom is het PRAC, gezien de gegevens die in de herziene PSUR's zijn gepresenteerd, van mening dat wijzigingen in de productinformatie van chloroquinebevattende geneesmiddelen gerechtvaardigd zijn.

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 chloroquine is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof(fen) chloroquine bevat(ten) ongewijzigd is 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 chloroquine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

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 Samenvatting van de productkenmerken (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst doorgehaald)

- Rubriek 4.4

Waarschuwingen dienen als volgt te worden toegevoegd:

Verlengd QTc-interval

Het is aangetoond dat chloroquine het QTc-interval bij sommige patiënten verlengt.

Chloroquine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een *aangeboren of gedocumenteerde verworven verlengde QT-tijd en/of bekende risicofactoren voor verlenging van het QT-interval, zoals:*

- hartaandoeningen, bijvoorbeeld hartfalen, myocardinfarct,
- proaritmische aandoeningen, bijvoorbeeld bradycardie (< 50 bpm),
- een voorgeschiedenis van ventriculaire ritmestoornissen,
- niet-gereguleerde hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie,
- en tijdens gelijktijdige toediening van QT-tijd verlengende middelen (zie rubriek 4.5),

aangezien dit kan leiden tot een verhoogd risico op ventriculaire ritmestoornissen, soms met fatale afloop.

De grootte van de verlenging van de QT-tijd kan stijgen met toenemende concentraties van het geneesmiddel. Daarom mag de aanbevolen dosering niet worden overschreden (zie ook rubriek 4.8 en 4.9).

Indien zich tekenen van hartritmestoornissen voordoen tijdens de behandeling met chloroquine, dient de behandeling te worden gestopt en moet een ECG worden gemaakt.

Cardiomyopathie

Bij patiënten die met chloroquine behandeld worden, zijn gevallen van cardiomyopathie gemeld die tot hartfalen leidden, soms met fatale afloop (zie rubriek 4.8 en 4.9). Indien zich tekenen en symptomen van cardiomyopathie voordoen tijdens de behandeling met chloroquine, dient de behandeling te worden gestopt.

- Rubriek 4.5

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen / die hartritmestoornissen kunnen induceren

Chloroquine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, bijvoorbeeld antiaritmica van klasse IA en III, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, bepaalde middelen tegen infecties, vanwege het toegenomen risico op ventriculaire ritmestoornissen (zie rubriek 4.4 en 4.9).

Halofantrine mag niet worden toegediend in combinatie met chloroquine.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) moet(en) worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Hartaandoeningen met de hieronder aangegeven frequentie:

Zelden: Cardiomyopathie

Niet bekend: AV-blok, verlengde QT-tijd (zie rubriek 4.4 en 4.9)

- Rubriek 4.9

Bij ernstige vergiftiging kunnen verbreding van het QRS-complex, bradyaritmieën, een nodaal hartritme, een verlengde QT-tijd, een AV-blok, ventriculaire tachycardie, torsade de pointes en ventrikelfibrillatie voorkomen.

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

- Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Chloroquine kan bij sommige patiënten hartritmestoornissen veroorzaken: wees extra voorzichtig bij het gebruik van chloroquine als u een aangeboren verlengde QT-tijd heeft of als dit in uw familie voorkomt, als u later een verlengde QT-tijd heeft gekregen (waargenomen op een ECG/hartfilmpje), als u een hartaandoening heeft of ooit een hartaanval (myocardinfarct) heeft gehad, als de zoutbalans in uw bloed verstoord is (met name een laag gehalte kalium of magnesium, zie de rubriek “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u hartkloppingen of een onregelmatige hartslag krijgt tijdens de behandelingsperiode. Het risico op hartproblemen kan toenemen bij hogere doseringen. Daarom moet de aanbevolen dosering worden aangehouden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast chloroquine nog een van de volgende geneesmiddelen? Vertel dat dan uw arts:

- Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het hartritme beïnvloeden. Hieronder vallen geneesmiddelen die worden gebruikt voor een abnormaal hartritme (antiarritmica), voor depressie (tricyclische antidepressiva), voor psychische aandoeningen (antipsychotica), voor bacteriële infecties of tegen malaria (bijvoorbeeld halofantrine).

4. Mogelijke bijwerkingen

Zelden: Een aandoening van de hartspier (cardiomyopathie) die fataal kan zijn bij langdurig gebruik van hoge doseringen (zie rubriek 2, “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”)

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): Een abnormaal hartritme, een levensbedreigende onregelmatige hartslag (waargenomen op een ECG/hartfilmpje) (zie rubriek 2, “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?:

Heeft u per ongeluk te veel chloroquine ingenomen? Raadpleeg dan onmiddellijk een arts. De volgende effecten kunnen optreden: hartproblemen – die leiden tot een onregelmatige hartslag.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	Maart 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	15/05/2016
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	14/07/2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de/den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapportene (PSUR) for klorokin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Basert på data etter markedsføring er det rapportert om åtte rapporter vedrørende QT-forlengelse relatert til anbefalte doser, overdoser eller langvarig behandling med klorokin. Flere av disse rapportene var forbundet med hjerteblokk. I alle tilfeller ble QT-forlengelse ansett som en mulig årsak av klorokin. I tillegg er det rapportert om tre tilfeller av kardiomyopati relatert til klorokinbehandling basert på data etter markedsføring, to av dem hadde dødelig utgang og den tredje førte til hjertetransplantasjon. Totalt sett støtter dataene en inkludering av advarsler om risikoen for atrioventrikulært blokk, QT-forlengelse og kardiomyopati i de relevante avsnittene i produktinformasjonen.

Derfor, i lys av de data som ble presentert i de evaluerte PSURene, mente PRAC at endringer i produktinformasjonen for legemidler som inneholder klorokin var berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for klorokin mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder virkestoffet/virkestoffene klorokin er uendret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelse(n) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder klorokin er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i preparatomtalen (ny tekst er understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)

- Pkt. 4.4

Advarsler skal legges til som følger:

Forlengelse av QTc-intervall

Det er vist at klorokin forlenger QTc-intervallet hos noen pasienter.

Klorokin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med medfødt eller dokumentert ervervet QT-forlengelse og/eller kjente risikofaktorer for forlengelse av QT-intervallet som:

- hjertesykdom, f.eks. hjertesvikt eller hjerteinfarkt

- proarytmiske lidelser, f.eks. bradykardi (< 50 slag pr. min.)

- tidligere ventrikulære rytmeforstyrrelser

- ukorrigert hypokalemi og/eller hypomagnesemi

- og ved samtidig behandling med legemidler som forlenger QT-intervallet (se pkt. 4.5)

da dette kan føre til en økt risiko for ventrikulære arytmier, noen ganger med dødelig utgang.

Omfanget av QT-forlengelse kan øke med økende konsentrasjoner av legemidlet. Derfor bør den anbefalte dosen ikke overskrides (se også pkt 4.8 og 4.9).

Hvis tegn på hjertearytmi oppstår under behandling med klorokin, bør behandlingen stanses og en EKG skal utføres.

Kardiomyopati

Det har blitt rapportert tilfeller av kardiomyopati som førte til hjertesvikt, noen ganger med dødelig utgang, hos pasienter som fikk klorokinbehandling (se pkt. 4.8 og 4.9). Hvis tegn og symptomer på kardiomyopati oppstår under behandling med klorokin, bør behandlingen stoppes.

- Pkt. 4.5

Legemidler kjent for å forlenge QT-intervallet/med potensial til å indusere hjertearytmi

Klorokin bør brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker legemidler kjent for å forlenge QT-intervallet, f.eks. antiarytmika i klasse IA og III, trisykliske antidepressiva, antipsykotika og noen antiinfektiva på grunn av økt risiko for ventrikulær arytmie (se pkt. 4.4 og 4.9). Halofantrin bør ikke administreres sammen med klorokin.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning(er) bør legges til i organklasserettet Hjertesykdommer med en frekvens som er angitt nedenfor:

Sjeldne: Kardiomyopati

Ikke kjent: atrioventrikulært blokk, QT-forlengelse (se pkt. 4.4 og 4.9)

- Pkt. 4.9

Med alvorlig intoksikasjon kan det forekomme breddeøkt QRS-kompleks, bradyarytmier, nodal rytme, QT-forlengelse, atrioventrikulært blokk, ventrikulær takykardi, torsades de pointes og ventrikkelflimmer

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i pakningsvedlegget (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er ~~gjennomstreket~~)

- Avsnitt 2
Advarsler og forsiktighetsregler

Klorokin kan føre til hjerterytmeforstyrrelser hos noen pasienter: forsiktighet bør utvises ved bruk av klorokin dersom du ble født med eller har en familiehistorie med forlenget QT-intervall, dersom du har ervervet QT-forlengelse (sett på EKG - opptak av den elektriske aktiviteten i hjertet), dersom du har hjertesykdommer eller tidligere har hatt hjerteinfarkt (myokardialt infarkt) eller dersom du har en ubalanse i saltnivåene i blodet (spesielt lavt nivå av kalium eller magnesium, se avsnitt «Andre legemidler og klorokin»).

Dersom du opplever hjertebank eller uregelmessige hjerteslag i løpet av behandlingen, bør du informere legen din umiddelbart. Risikoen for hjerteproblemer kan øke med økning av dosen. Derfor bør den anbefalte doseringen følges.

Andre legemidler og klorokin

Rådfør deg med lege dersom du bruker noen av de følgende legemidlene:

- Legemidler som er kjent for å påvirke hjerterytmene din. Dette inkluderer legemidler som brukes mot unormal hjerterytmene (antiarytmika), depresjon (trisykliske antidepressiva), psykiatriske lidelser (antipsykotika), bakterieinfeksjoner eller malaria (f.eks. halofantrin).

4. Mulige bivirkninger

Sjeldne: Hjertemuskelsykdommer (kardiomyopati) som kan være dødelige ved langvarig bruk med høy dose, (se avsnitt 2, Advarsler og forsiktighetsregler)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data): Unormal hjerterytmene, livstruende uregelmessig hjerterytmene (sett på EKG) (se avsnitt 2, Advarsler og forsiktighetsregler).

Dersom du tar for mye av klorokin:

Dersom du ved et uhell tar mer klorokin enn du burde, må du fortelle det til en lege med en gang. Følgende effekter kan skje: hjerteproblemer som fører til uregelmessige hjerteslag.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Mars 2016 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	15. mai 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	14. juli 2016

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 chlorochiny, wnioski naukowe są następujące:

Na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu zgłoszono osiem przypadków wydłużenia odstępu QT związanych z zalecanymi dawkami, przedawkowaniem lub długotrwałym leczeniem chlorochiną. Kilka z tych przypadków było powiązanych z blokiem serca. We wszystkich przypadkach wydłużenia odstępu QT uznawano możliwy związek przyczynowy z chlorochiną. Ponadto na podstawie danych po wprowadzeniu do obrotu zgłoszono trzy przypadki kardiomiopatii związanej z leczeniem chlorochiną, z których dwa były śmiertelne, a trzeci doprowadził do przeszczepienia serca. Ogólnie dane te potwierdzają konieczność uzupełnienia ostrzeżeń dotyczących ryzyka bloku przedsionkowo-komorowego, wydłużenia odstępu QT i kardiomiopatii, w odpowiednich punktach druków informacyjnych produktu.

W związku z tym, w świetle danych przedstawionych w opiniowanych raportach PSUR, komitet PRAC uznał, że uzasadnione są zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających chlorochinę.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących chlorochiny, grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) substancję czynną chlorochinę 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 chlorochinę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

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 Charakterystyki Produktu Leczniczego (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst ~~przekreślony~~)

- Punkt 4.4

Należy dodać ostrzeżenia w następujący sposób:

Wydłużenie odstępu QTc

Wykazano, że chlorochina wydłuża odstęp QTc u niektórych pacjentów.

Chlorochinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z wrodzonym lub udokumentowanym nabytym wydłużeniem odstępu QT i (lub) ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, takimi jak:

- choroba serca, np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego,
- stany sprzyjające wystąpieniu arytmii, np. bradykardia (<50 uderzeń na minutę),
- arytmie komorowe w wywiadzie,
- niewyrównana hipokalemia i (lub) hipomagnezemia,

oraz

- w czasie jednoczesnego podawania leków wydłużających odstęp QT (patrz punkt 4.5), ponieważ może to prowadzić do zwiększenia ryzyka arytmii komorowych, czasami ze skutkiem śmiertelnym.

Wydłużenie odstępu QT może zwiększać się wraz ze wzrostem stężenia leku. Z tego powodu nie należy podawać dawki większej niż zalecana (patrz również punkty 4.8 i 4.9).

Jeśli w czasie leczenia chlorochiną wystąpią objawy zaburzenia rytmu serca, należy przerwać leczenie i wykonać badanie EKG.

Kardiomiopatia

U pacjentów leczonych chlorochiną zgłaszano przypadki kardiomiopatii, prowadzące do niewydolności serca, czasami ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkty 4.8 i 4.9). Jeśli w czasie leczenia chlorochiną wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe kardiomiopatii, należy przerwać leczenie.

- Punkt 4.5

Leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT lub mogące wywoływać zaburzenia rytmu serca

Chlorochinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących leki o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT takie, jak leki przeciwarytmiczne klasy IA i III, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne, niektóre leki stosowane przeciw zakażeniom, z powodu zwiększonego ryzyka arytmii komorowej (patrz punkty 4.4 i 4.9).

Halofantryny nie należy podawać razem z chlorochiną.

- Punkt 4.8

Poniższe działania niepożądane należy dodać w kategorii *Zaburzenia serca* klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania wskazaną poniżej.

Rzadko: kardiomiopatia

Częstość nieznana: blok przedsionkowo-komorowy, wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.4 i 4.9)

- Punkt 4.9

Po ciężkim zatruciu mogą wystąpić: poszerzenie zespołu QRS, bradyarytmie, rytm węzłowy, wydłużenie odstępu QT, blok przedsionkowo-komorowy, tachykardia komorowa, torsade de pointes, migotanie komór.

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

- Punkt 2

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Chlorochina może u niektórych pacjentów powodować zaburzenia rytmu serca. Podczas stosowania chlorochiny należy zachować ostrożność, jeśli u pacjenta od urodzenia lub w jego rodzinie występuje wydłużony odstęp QT, jeśli u pacjenta występuje nabyte wydłużenie odstępu QT (obserwowane w EKG, elektrycznym zapisie pracy serca), jeśli u pacjenta występują choroby serca lub w przeszłości przebył on zawał serca (zawał mięśnia sercowego), jeśli pacjent ma zaburzenia równowagi soli we krwi (zwłaszcza niski poziom potasu lub magnezu, patrz punkt „Chlorochina a inne leki”).

Jeśli u pacjenta wystąpi kołatanie serca lub nieregularny rytm serca podczas leczenia, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi. Ryzyko chorób serca może się zwiększać wraz ze zwiększaniem dawki. Dlatego należy stosować zalecaną dawkę.

Chlorochina a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu któregośkolwiek z wymienionych poniżej leków:
- Leki, o których wiadomo, że wpływają na rytm pracy serca. Obejmuje to leki stosowane w zaburzeniach rytmu serca (leki przeciwarrytmiczne), w depresji (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne), w chorobach psychicznych (leki przeciwpsychotyczne), w zakażeniach bakteryjnych lub w leczeniu malarii (np. halofantryna).

4. Możliwe działania niepożądane

Rzadko: choroba mięśnia sercowego (kardiomiopatia), mogąca zakończyć się śmiercią, jeśli pacjent długotrwale przyjmuje duże dawki (patrz punkt 2, Ostrzeżenia i środki ostrożności)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych): zaburzenia rytmu serca, zagrażający życiu nieregularny rytm serca (obserwowany w EKG) (patrz punkt 2, Ostrzeżenia i środki ostrożności).

Przyjęcie większej niż zalecana dawki chlorochiny

W razie omyłkowego przyjęcia większej niż zalecana dawki chlorochiny, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi. Mogą wystąpić następujące objawy: zaburzenia serca, prowadzące do nieregularnego bicia serca.

Aneks III
Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania postanowienia

Przyjęcie postanowienia przez CMDh:	posiedzenie CMDh w marcu 2016
Przekazanie tłumaczeń aneksów do postanowienia właściwym organom narodowym:	15 maja 2016
Wprowadzenie postanowienia w życie przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	14 lipca 2016

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a cloroquina, as conclusões científicas são as seguintes:

Com base em dados pós-comercialização, foram notificados oito casos de prolongamento de QT relacionado com as doses recomendadas, sobredosagens ou tratamento prolongado com cloroquina. Vários destes casos foram associados a bloqueio cardíaco. Em todos os casos, considerou-se o prolongamento de QT como uma causalidade possível da cloroquina. Além disso, com base em dados pós-comercialização, foram notificados três casos de cardiomiopatia relacionados com o tratamento com cloroquina, dois dos quais foram fatais e o terceiro conduziu a transplante cardíaco. No seu conjunto, os dados apoiam a inclusão de advertências sobre os riscos de bloqueio auriculoventricular, prolongamento de QT e cardiomiopatia nas secções relevantes da informação do medicamento.

Por conseguinte, tendo em conta os dados apresentados no(s) relatório(s) periódico(s) de segurança (RPS) revisto(s), o PRAC considerou serem necessárias alterações nas informações dos medicamentos contendo cloroquina.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos para a alteração dos termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado
Com base nas conclusões científicas relativas à cloroquina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) contendo a(s) substância(s) ativa(s) cloroquina mantém-se inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos contendo cloroquina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais Autorizações de Introdução no Mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento (o novo texto está sublinhado e a negrito, o texto a ser eliminado está ~~rasurado~~)

- Secção 4.4

Devem ser acrescentadas as advertências seguintes:

Prolongamento do intervalo QTc

Demonstrou-se que a cloroquina prolonga o intervalo QTc em alguns doentes.

A cloroquina deve ser utilizada com precaução em doentes com *prolongamento de QT congénito ou adquirido documentado e/ou com fatores de risco conhecidos para o prolongamento do intervalo QT tais como:*

- cardiopatia, p. ex., insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio,

- afeções proarrítmicas, p. ex., bradicardia (< 50 bpm)

- antecedentes de disritmias ventriculares

- hipocaliemia e/ou hipomagnesiemia não corrigida(s)

- e durante a administração concomitante com agentes que prolongam o intervalo QT (ver secção 4.5), dado que estas situações podem causar um risco acrescido de arritmias ventriculares, por vezes com evolução fatal.

A magnitude do prolongamento de QT pode aumentar com concentrações crescentes do medicamento. Por conseguinte, a dose recomendada não deve ser excedida (ver também secções 4.8 e 4.9).

Se ocorrerem sinais de arritmia cardíaca durante o tratamento com cloroquina, o tratamento deve ser suspenso e deve ser realizado um ECG.

Cardiomiopatia

Em doentes submetidos a terapêutica com cloroquina, foram notificados casos de cardiomiopatia que causaram insuficiência cardíaca, por vezes com evolução fatal (ver secções 4.8 e 4.9). Se ocorrerem sinais e sintomas de cardiomiopatia durante o tratamento com cloroquina, o tratamento deve ser suspenso.

- Secção 4.5

Medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT / com potencial para induzir arritmia cardíaca

A cloroquina deve ser utilizada com precaução em doentes submetidos a tratamento com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT, p. ex., antiarrítmicos das Classes IA e III, antidepressores tricíclicos, antipsicóticos, alguns medicamentos anti-infecciosos, devido ao risco acrescido de arritmia ventricular (ver secções 4.4 e 4.9). A halofantrina não deve ser administrada com cloroquina.

- Secção 4.8

A(s) seguinte(s) reação(ões) adversa(s) devem ser acrescentada(s) na CSO em Cardiopatias com uma frequência como a abaixo indicada:

Raros: Cardiomiopatia

Desconhecido: Bloqueio auriculoventricular, prolongamento de QT (ver secções 4.4 e 4.9).

- Secção 4.9

Em casos de intoxicação grave, podem ocorrer aumento da amplitude do complexo QRS, bradiarritmias, ritmo nodal, prolongamento de QT, bloqueio auriculoventricular, taquicardia ventricular, torsades de pointes, fibrilhação ventricular.

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (o novo texto está sublinhado e a negrito, o texto a ser eliminado está rasurado)

- Secção 2

Advertências e precauções

A cloroquina pode causar perturbações do ritmo do coração em alguns doentes: deve tomar precauções quando utiliza cloroquina se nasceu com prolongamento do intervalo QT ou tem uma história familiar do mesmo, se tem um prolongamento do intervalo QT adquirido (observado num ECG, registo elétrico do coração), se tem doenças do coração ou se tem uma história de ataque cardíaco (enfarte do miocárdio), se tem um desequilíbrio de sais no sangue (especialmente um nível baixo de potássio ou magnésio, ver a secção “Outros medicamentos e cloroquina”).

Se tiver palpitações ou um batimento irregular do coração durante o período de tratamento, deve informar imediatamente o seu médico. O risco de problemas de coração pode aumentar com o aumento da dose. Por conseguinte, a dose recomendada deve ser seguida.

Outros medicamentos e cloroquina

Informe o seu médico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- Medicamentos conhecidos por afetarem o ritmo do seu coração Estes incluem medicamentos para um ritmo anormal do coração (antiarrítmicos), para a depressão (antidepressores tricíclicos), para perturbações psiquiátricas (antipsicóticos), para infeções bacterianas ou contra a malária (p. ex., halofantrina).

4. Efeitos secundários possíveis

Raros: doença do músculo do coração (cardiomiopatia) que pode ser fatal em caso de utilização prolongada em doses elevadas (ver secção 2, Advertências e precauções)

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): Ritmo anormal do coração, ritmo irregular do coração com risco de vida (observado no ECG) (ver secção 2, Advertências e precauções).

Se tomar mais cloroquina do que deveria:

Se, acidentalmente, tomar mais cloroquina do que deveria, informe imediatamente o seu médico. Podem ocorrer os seguintes efeitos: problemas do coração que causam batimentos irregulares do coração.

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh em março de 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos do acordo:	15 de maio de 2016
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração de tipo IA _{IN} pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	14 de julho de 2016

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru cloroquină, concluziile științifice sunt următoarele:

Pe baza datelor din experiența ulterioară punerii pe piață s-au raportat opt cazuri de prelungire a intervalului QT asociată dozelor recomandate, supradozajului sau tratamentului pe termen lung cu cloroquină. Unele dintre aceste raportări au fost asociate cu bloc cardiac. În toate cazurile, s-a considerat că prelungirea intervalului QT a avut drept posibilă cauză cloroquina. În plus, pe baza datelor din experiența ulterioară punerii pe piață, s-au raportat trei cazuri de cardiomiopatie asociată tratamentului cu cloroquină, două dintre ele fiind letale, iar al treilea conducând la transplant cardiac. În ansamblu, datele susțin includerea de atenționări privind riscurile de bloc atrioventricular, prelungire a intervalului QT și cardiomiopatie la punctele relevante ale informațiilor referitoare la produs.

Prin urmare, având în vedere datele prezentate în RPAS analizate, PRAC a considerat că sunt necesare modificări ale informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin cloroquină.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive care recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru cloroquină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin substanța/substanțele activă/active cloroquină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin cloroquină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la produs pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului (textul nou a fost **subliniat și îngroșat**, iar textul șters a fost tăiat)

- Pct. 4.4

Trebuie adăugate atenționări după cum urmează:

Prelungirea intervalului QT

S-a demonstrat că cloroquina determină prelungirea intervalului QTc la unii pacienți.

Cloroquina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu *prelungire a intervalului QT congenitală sau dobândită, documentată și/sau* factori de risc cunoscuți pentru prelungirea intervalului QT, cum ar fi:

- boală cardiacă, de exemplu insuficiență cardiacă, infarct miocardic,

- afecțiuni proaritmice, de exemplu bradicardie (< 50 bpm)

- antecedente de aritmii ventriculare

- hipokaliemie și/sau hipomagneziemie necorectată

- și în timpul administrării concomitente cu medicamente care determină prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.5)

având în vedere că aceasta poate duce la un risc crescut de aritmii ventriculare, uneori cu rezultat letal.

Magnitudinea prelungirii intervalului QT poate crește odată cu creșterea concentrațiilor de medicament. Prin urmare, doza recomandată nu trebuie depășită (vezi și pct. 4.8 și 4.9).

Dacă apar semne de aritmii cardiace în timpul tratamentului cu cloroquină, tratamentul trebuie oprit și trebuie efectuată o ECG.

Cardiomiopatie

La pacienții cărora li se administrează terapie cu cloroquină s-au raportat cazuri de cardiomiopatie, care au dus la insuficiență cardiacă, uneori cu rezultat letal (vezi pct. 4.8 și 4.9). Dacă apar semne și simptome de cardiomiopatie în timpul tratamentului cu cloroquină, tratamentul trebuie oprit.

- Pct. 4.5

Medicamente despre care se cunoaște că determină prelungirea intervalului QT / cu potențialul de a induce aritmie cardiacă

Cloroquina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cărora li se administrează medicamente despre care se cunoaște că determină prelungirea intervalului QT, de exemplu antiaritmice de clasa IA și III, antidepressive triciclice, antipsihotice, unele antiinfecțioase, din cauza riscului crescut de aritmie ventriculară (vezi pct. 4.4 și 4.9). Halofantrina nu trebuie administrată concomitent cu cloroquina.

- Pct. 4.8

Reacția adversă (reacțiile adverse) următoare trebuie adăugată(e) la SOC Tulburări cardiace, cu frecvența indicată mai jos:

Rare: cardiomiopatie

Cu frecvență necunoscută: bloc atrioventricular, prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.9)

- Pct. 4.9

În cazul intoxicației grave, pot apărea complexe QRS cu amplitudine mărită, bradiaritmii, ritm nodal, prelungirea intervalului QT, bloc atrioventricular, tahicardie ventriculară, torsada vârfurilor, fibrilație ventriculară.

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect (textul nou a fost subliniat și îngrosat, iar textul șters a fost tăiat)

- Pct. 2

Atenționări și precauții

Cloroquina poate provoca tulburări de ritm cardiac la unii pacienți: trebuie luate măsuri de precauție la utilizarea cloroquinei, dacă v-ați născut cu interval QT prelungit sau aveți un istoric familial în acest sens, dacă prelungirea intervalului QT este dobândită (observată la ECG, înregistrarea electrică a inimii), dacă aveți tulburări cardiace sau aveți un istoric de atac de cord (infarct miocardic), dacă aveți un dezechilibru al sărurilor din sânge (în special nivel scăzut de potasiu sau magneziu, vezi pct. „Cloroquina împreună cu alte medicamente”).

Dacă aveți palpitații sau bătăi cardiace neregulate în timpul tratamentului, trebuie să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră. Riscul de probleme cardiace poate crește odată cu creșterea dozei. Prin urmare, trebuie respectate dozele recomandate.

Cloroquina împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente:

- Medicamente despre care se cunoaște că afectează ritmul inimii. Acestea includ medicamente utilizate pentru ritmul cardiac anormal (antiaritmice), pentru depresie (antidepresive triciclice) pentru tulburări psihiatrice (antipsihotice), pentru infecții bacteriene sau împotriva malariei (de exemplu halofantrină).

4. Reacții adverse posibile

Rare: boală a mușchiului cardiac (cardiomiopatie), care poate fi letală în cazul utilizării pe termen lung a unei doze crescute (vezi pct. 2, Atenționări și precauții)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): Ritm cardiac anormal, ritm cardiac neregulat care pune viața în pericol (observat la ECG) (vezi pct. 2, Atenționări și precauții).

Dacă luați mai multă cloroquină decât trebuie:

Dacă luați accidental mai multă cloroquină decât trebuie, spuneți imediat unui medic. Pot apărea următoarele reacții: probleme cardiace - care conduc la bătăi cardiace neregulate.

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Martie 2016 reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	15 mai 2016
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	14 iulie 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia{rozhodnutí} o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre chlorochín sú vedecké závery nasledovné:

Na základe postmarketingových údajov sa hlásilo osem prípadov predĺženia QT intervalu súvisiacich s odporúčanými dávkami, predávkovaním alebo dlhodobým používaním chlorochínu. Niektoré z týchto hlásení boli spojené so srdcovým blokom. Všetky prípady predĺženia QT intervalu sa považovali za kauzálne súvisiace s chlorochínom. Okrem toho sa na základe postmarketingových údajov hlásili tri prípady kardiomyopatie súvisiace s liečbou chlorochínom, z ktorých dva boli smrteľné a tretí mal za následok potrebu transplantácie srdca. Údaje celkovo podporujú zahrnutie upozornenia na riziká atrio-ventrikulárnej blokády, predĺženia QT intervalu a kardiomyopatie v príslušných častiach informácií o lieku.

Preto, pri zohľadnení údajov uvedených v aktualizovanej(-ých) PSUR, považoval PRAC zmeny informácií o liekoch obsahujúcich chlorochín za oprávnené.

Koordináčna skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre chlorochín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) chlorochín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce chlorochín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný(-é) liek(y)

Do príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

- Časť 4.4

Majú byť pridané nasledujúce upozornenia:

Predĺženie QTc intervalu

Ukázalo sa, že chlorochín u niektorých pacientov spôsobuje predĺženie QTc intervalu.

Chlorochín sa má používať s opatrnosťou u pacientov s vrodeným alebo zdokumentovaným získaným predĺžením QT intervalu a/alebo známymi rizikovými faktormi predĺženia QT intervalu ako sú:

- **srdcové ochorenie napr. zlyhanie srdca, infarkt myokardu,**
- **proarytmické stavy napr. bradykardia (<50 úderov za minútu),**
- **ventrikulárne dysrytmie v anamnéze,**
- **neupravená hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia,**
- **a počas súbežného podávania látok predlžujúcich QT interval (pozri časť 4.5),**

pretože to môže viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnych arytmií, niekedy so smrteľnými následkami.

Rozsah predĺženia QT intervalu sa môže zvýšiť so zvyšujúcou sa koncentráciou lieku. Preto sa nemá prekročiť odporúčaná dávka (pozri tiež časti 4.8 a 4.9).

Ak sa počas liečby chlorochínom vyskytnú prejavy srdcovej arytmie, liečba sa má ukončiť a má sa spraviť vyšetrenie EKG.

Kardiomyopatia

U pacientov liečených chlorochínom sa hlásili prípady kardiomyopatie, ktorá viedla k zlyhaniu srdca, niekedy so smrteľnými následkami (pozri časti 4.8 a 4.9). Ak sa počas liečby chlorochínom vyskytnú prejavy a príznaky kardiomyopatie, liečba chlorochínom sa má ukončiť.

- Časť 4.5

Lieky o ktorých je známe, že predlžujú QT interval / ktoré môžu spôsobiť srdcové arytmie

Z dôvodu zvýšeného rizika ventrikulárnej arytmie sa má chlorochín používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, napr. antiarytmiká tried IA a III, tricyklické antidepresíva, antipsychotiká, niektoré lieky proti infekciám (pozri časti 4.4 a 4.9). Halofantrín sa nemá podávať spolu s chlorochínom.

- Časť 4.8

Nasledujúca(-e) nežiaduca(-e) reakcia(-e) sa majú pridať pod triedu orgánových systémov Poruchy srdca a srdcovej činnosti, s nižšie uvedenou frekvenciou:

Zriedkavé: kardiomyopatia

Neznáma frekvencia: atrioventrikulárna blokáda, predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.4 a 4.9)

- Časť 4.9

Pri závažnej intoxikácii sa môžu vyskytnúť rozšírený QRS komplex, bradyarytmie, nodálny rytmus, predĺženie QT intervalu, atrioventrikulárna blokáda, ventrikulárna tachykardia, nepravidelný srdcový rytmus Torsades de pointes a ventrikulárna fibrilácia.

Do príslušných častí písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

- Časť 2

Upozornenia a opatrenia

Chlorochín môže u niektorých pacientov spôsobiť poruchy srdcového rytmu: pri používaní chlorochínu máte byť opatrný(-á), ak máte vrodený predĺžený QT interval alebo ak sa vyskytoval vo vašej rodine, ak bol u vás zistený predĺžený QT interval (viditeľný pri EKG, elektrickom vyšetrení srdca), ak máte poruchu srdca alebo ak ste mali srdcový záchvat (infarkt myokardu), ak máte nerovnováhu solí v krvi (najmä pri nízkych hladinách draslíka alebo horčíka), pozri časť „Iné lieky a chlorochín“.

Ak sa u vás počas liečby vyskytnú palpitácie (búšenie srdca) alebo nepravidelný srdcový rytmus, ihneď o tom informujte svojho lekára. Riziko problémov so srdcom sa môže zvyšovať so zvyšujúcou sa dávkou. Preto dodržiavajte odporúčanú dávku.

Iné lieky a chlorochín

Ak užívate niektoré z nasledujúcich liekov, povedzte to svojmu lekárovi:

- lieky o ktorých je známe, že ovplyvňujú váš srdcový rytmus. To zahŕňa lieky používané na liečbu neobvyklého srdcového rytmu (antiarytmiká), na depresiu (tricyklické antidepresíva), na psychické poruchy (antipsychotiká), na bakteriálne infekcie alebo proti malárii (napr. halofantrín).

4. Možné vedľajšie účinky

Zriedkavé: ochorenie srdcového svalu (kardiomyopatia), ktoré môže byť v prípade dlhodobého používania vysokých dávok smrteľné (pozri časť 2, Upozornenia a opatrenia)

Neznáme (frekvencia sa nedá určiť z dostupných údajov): neobvyklý srdcový rytmus, život ohrozujúci nepravidelný srdcový rytmus (viditeľný pri vyšetrení EKG) (pozri časť 2, Upozornenia a opatrenia).

Ak užijete viac chlorochínu, ako máte:

Ak náhodne užijete viac chlorochínu, ako máte, ihneď to povedzte lekárovi. Môžu nastať nasledujúce účinky: problémy so srdcom vedúce k nepravidelnému srdcovému rytmu.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody CMDh:	Zasadnutie CMDh v marci 2016
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	15. mája 2016
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	14. júla 2016

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upošteevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za klorokin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Na podlagi podatkov iz obdobja trženja so poročali o osmih primerih podaljšanja intervala QT , ki so bili povezanimi z uporabo priporočenih odmerkov, prevelikimi odmerjanji ali dolgotrajnim zdravljenjem s klorokinom. Več od teh poročil je bilo povezanih s srčnim blokom. V vseh primerih je bil kot možen vzrok podaljšanja intervala QT naveden klorokin. Na podlagi podatkov iz obdobja trženja so poročali tudi o treh primerih kardiomiopatije, povezane z zdravljenjem s klorokinom, od katerih sta bila dva primera smrtna, v tretjem primeru pa je bila potrebna presaditev srca. Gledano v celoti podatki podpirajo vključitev opozoril o tveganju za atrioventrikularni blok, podaljšanje intervala QT in kardiomiopatijo v ustrezna poglavja informacij o zdravilu.

Zato glede na podatke, predstavljene v pregledanih PSUR, odbor PRAC meni, da so zahtevane spremembe v informacijah o zdravilih, ki vsebujejo klorokin, utemeljene.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenj(-a) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za klorokin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) učinkovino(-e) klorokin nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj(-a) za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo klorokin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila (novo besedilo je podčrtano in v načinu krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

- Poglavlje 4.4

Opozorila je treba dodati kot sledi:

Podaljšanje intervala QTc

Pokazalo se je, da klorokin pri nekaterih bolnikih podaljša interval QTc.

Klorokin je treba uporabljati previdno pri bolnikih s prirojenim ali zabeleženim podaljšanjem intervala QT in/ali znanimi dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT, kot so:

- bolezen srca, npr. srčno popuščanje, miokardni infarkt,
- proaritmčna stanja, npr. bradikardija (< 50 utripov/minuto)
- ventrikularne motnje srčnega ritma v anamnezi
- nekorigirana hipokaliemija in/ali hipomagneziemija
- in sočasna uporaba zdravil, ki podaljšujejo interval QT (glejte poglavje 4.5), saj to lahko privede do povečanega tveganja za ventrikularne motnje srčnega ritma, včasih tudi s smrtnim izidom.

Stopnja podaljšanja intervala QT se lahko poveča z povečanjem koncentracije zdravila. Zato se priporočenega odmerka ne sme preseči (glejte tudi poglavji 4.8 in 4.9).

Če se med zdravljenjem s klorokinom pojavijo znaki srčne aritmije, je treba zdravljenje ustaviti in narediti EKG.

Kardiomiopatija

Pri bolnikih, ki so se zdravili s klorokinom, so poročali o primerih kardiomiopatije, ki je privedla do popuščanja srca, včasih tudi s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.8 in 4.9). Če se med zdravljenjem s klorokinom pojavijo znaki in simptomi kardiomiopatije, je treba zdravljenje ustaviti.

- Poglavlje 4.5

Zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT / lahko povzročijo srčno aritmijo

Klorokin je treba pri bolnikih, ki dobivajo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT, npr. antiaritmike razreda IA in III, triciklične antidepresive, antipsihotike, nekatera protimikrobna zdravila, uporabljati previdno, ker obstaja povečano tveganje za ventrikularne aritmije (glejte poglavji 4.4 in 4.9). Halofantrina se ne sme uporabljati skupaj s klorokinom.

- Poglavlje 4.8

Pod organski sistem Srčne bolezni je treba dodati naslednji(e) neželeni(e) učinek(ke) s pogostnostjo, kot so navedene spodaj:

Redki: kardiomiopatija

Neznana: atrioventrikularni blok , podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4 in 4.9)

- Poglavlje 4.9

Pri hudi zastrupitvi se lahko pojavijo razširjen kompleks QRS, bradiaritmija, nodalni ritem, podaljšanje intervala QT, atrioventrikularni blok, ventrikularna tahikardija, torsades de pointes, ventrikularna fibrilacija.

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo (novo besedilo je **podčrtano in v načinu krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

- Poglavlje 2

Opozorila in previdnostni ukrepi

Klorokin lahko pri nekaterih bolnikih povzroči motnje srčnega ritma: pri uporabi klorokina je potrebna previdnost, če imate prirojeno podaljšanje intervala QT ali imate podaljšanje intervala QT v družinski anamnezi, če imate pridobljeno podaljšanje intervala QT (vidno na EKG, zapisu električnih tokov v srčni mišici), če imate bolezen srca ali srčni infarkt v anamnezi (miokardni infarkt), če imate porušeno ravnovesje soli v krvi (še posebej, če imate nizko raven kalija ali magnezija v krvi, glejte poglavje "Druga zdravila in klorokin").

Če se vam med zdravljenjem pojavijo palpitanje ali nereden srčni utrip, o tem takoj obvestite zdravnika. Tveganje za bolezen srca se lahko poveča s povečanjem odmerka, zato morate upoštevati priporočila glede odmerjanja.

Druga zdravila in zdravilo klorokin

Obvestite zdravnika, če uporabljate katero koli od naslednjih zdravil:

- Zdravila, za katera je znano, da vplivajo na srčni ritem. Med ta zdravila spadajo zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje nenormalnega srčnega ritma (antiaritmiki), depresije (triciklični antidepresivi), psihiatričnih bolezni (antipsihotiki), bakterijskih okužb ali malarije (npr. halofantrin).

4. Možni neželeni učinki

Redki: bolezen srčne mišice (kardiomiopatija), ki je lahko pri dolgotrajni uporabi velikih odmerkov zdravila smrtna (glejte poglavje 2, Opozorila in previdnostni ukrepi)

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): nenormalen srčni ritem, življenje ogrožajoče nepravilen srčni ritem (vidno na EKG) (glejte poglavje 2, Opozorila in previdnostni ukrepi).

Če ste vzeli več klorokina, kot bi smeli

Če ste po nesreči vzeli večji odmerek klorokina, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom. Pojavijo se lahko naslednji učinki: težave s srcem - vodijo do nerednega srčnega utripa.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh - marec 2016
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	15.05.2016
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	14.07.2016

Bilaga I

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

Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) för klorokin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Baserat på data efter marknadsintroduktion har det inkommit åtta rapporter om QT-förlängning relaterad till rekommenderade doser, överdosering eller långtidsbehandling med klorokin. Flera av dessa rapporter var associerade med hjärtblock. I samtliga fall föreligger ett möjligt orsakssamband mellan QT-förlängning och klorokin. Dessutom har tre fall av kardiomyopati relaterad till klorokinbehandling, varav två med dödlig utgång och det tredje med hjärttransplantation som följd, rapporterats baserat på data efter marknadsintroduktion. Sammantaget stödjer dessa data införandet av varningar om riskerna för atrioventrikulärt block, QT-förlängning och kardiomyopati i de relevanta avsnitten i produktinformationen.

Mot bakgrund av data presenterade i den (de) granskade PSUR, anser PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller klorokin är nödvändiga.

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

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för klorokin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen klorokin är fördelaktigt 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 klorokin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

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

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

- Avsnitt 4.4

Varningar ska läggas till enligt följande:

Förlängning av QTc-intervall

Klorokin har visats förlänga QTc-intervallet hos vissa patienter.

Klorokin ska användas med försiktighet till patienter med *medfödd eller dokumenterad, förvärvad QT-förlängning och/eller* kända riskfaktorer för förlängning av QT-intervallet såsom:

- hjärtsjukdom t.ex. hjärtsvikt, myokardinfarkt

- proarytmiska tillstånd, t.ex. bradykardi (< 50 bpm)

- anamnes på ventrikulära dysrytmier

- okorrigerad hypokalemi och/eller hypomagnesemi

- och under samtidig administrering med substanser som förlänger QT- intervallet (se avsnitt 4.5) eftersom detta kan leda till ökad risk för ventrikulära arytmier, ibland med dödlig utgång.

QT-förlängningens storlek kan öka med ökade läkemedelskoncentrationer. Därför ska den rekommenderade dosen inte överskridas (se även avsnitt 4.8 och 4.9).

Om tecken på hjärtarytmi uppträder under behandling med klorokin, ska behandlingen avbrytas och ett EKG tas.

Kardiomyopati

Hos patienter som får behandling med klorokin har fall av kardiomyopati rapporterats, vilka har lett till hjärtsvikt, ibland med dödlig utgång (se avsnitt 4.8 och 4.9). Om tecken och symtom på kardiomyopati uppträder under behandling med klorokin, ska behandlingen avbrytas.

- Avsnitt 4.5

Läkemedel med känd förlängande effekt på QT-intervallet / med potential att framkalla hjärtarytmi

Klorokin ska användas med försiktighet till patienter som får läkemedel som kan förlänga QT-intervallet, t.ex. antiarytmika av klass IA och III, tricykliska antidepressiva, antipsykotika, vissa antiinfektiva medel, på grund av ökad risk för ventrikulär arytmier (se avsnitt 4.4 och 4.9).

Halofantrin ska inte administreras tillsammans med klorokin.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning (biverkningar) ska läggas till under organsystemet Hjärtat med nedan angiven frekvens:

Sällsynta: Kardiomyopati

Ingen känd frekvens: Atrioventrikulärt block , QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.9)

- Avsnitt 4.9

Vid allvarlig förgiftning kan breddökade QRS-komplex, bradyarytmier, nodal rytm, QT-förlängning, AV-block, ventrikulär takykardi, ”torsades de pointes”, ventrikelflimmer förekomma.

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

- Avsnitt 2

Varningar och försiktighet

Klorokin kan orsaka hjärtrytmrubbningar hos vissa patienter: klorokin ska användas med försiktighet om du är född med eller har släktingar med förlängt QT-intervall, om du har förvärvat QT-förlängning (som ses på EKG, registrering av hjärtats elektriska aktivitet), om du har någon hjärtsjukdom eller har haft en hjärtattack (myokardinfarkt), om saltbalansen i ditt blod är rubbad (särskilt om du har låg halt av kalium eller magnesium, se avsnittet ”Andra läkemedel och klorokin”).

Om du får hjärklappning eller oregelbundna hjärtslag under behandlingstiden ska du omedelbart informera läkare. Risken för hjärtbesvär kan öka med ökad dos. Därför ska rekommenderad dos följas.

Andra läkemedel och klorokin

Tala om för läkare om du tar något av följande läkemedel:

- Läkemedel med känd påverkan på hjärtrytmen. Detta inkluderar läkemedel som används mot onormal hjärtrytm (antiarytmika), mot depression (tricykliska antidepressiva), mot psykiska sjukdomar (antipsykotika), mot bakterieinfektioner eller mot malaria (t.ex. halofantrin).

4. Eventuella biverkningar

Sällsynta: hjärtmuskelsjukdom (kardiomyopati) som kan vara livshotande vid långvarig användning med hög dos, (se avsnitt 2, Varningar och försiktighet)

Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare): Hjärtrytmrubbningar, livshotande oregelbunden hjärtrytm (som ses på EKG) (se avsnitt 2, Varningar och försiktighet).

Om du har tagit för stor mängd av klorokin:

Om du av misstag har tagit för stor mängd av klorokin ska du omedelbart tala om det för läkare. Följande kan hända: hjärtbesvär – med oregelbundna hjärtslag som följd.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av överenskommelsen

Antagande av CMD(h):s överenskommelse:	Mars 2016 CMDh-möte
Överföring av översättningarna av överenskommelsens bilagor till nationella behöriga myndigheter:	15 maj 2016
Medlemsstaternas implementering av överenskommelsen (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	14 juli 2016