

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

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

Atrioventrikulaarne blokaad

Arvestades populatsioonipõhise retrospektiivse kohortuuringu (Gjesing *et al.* 2015) tulemusi, mis tõendasid kiniini ja samal ajal beetablokaatoreid võtnud südamepuudulikkusega patsientidel suuremat üldsuse ja kardiovaskulaarse suremuse riski, ning asjaolu, et kiniin on kinidiini (1a klassi antiarütmikum, mis aeglustab südame juhtesüsteemi talitlust) isomeer, pidas ravimiohutuse riskihindamise komitee bioloogiliselt võimalikuks, et kiniin võib süvendada atrioventrikulaarset blokaadi. Seetõttu soovitab ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4, lisades hoiatuse, et kiniini kasutamisel atrioventrikulaarse blokaadiga patsientidel tuleb olla ettevaatlik.

QT-intervalli pikenemine

On hästi teada, et kiniinil on annusest sõltuvad toimed QT-intervallile. Kahes uuringus (Gjesing *et al.* 2015, Sheehan *et al.* 2016) leiti, et QT-intervalli pikenemise mitme riskiteguriga patsientidel võib kardiotoksilisus tekkida isegi kiniini terapeutilise annuse juures.

Seetõttu tuleb muuta ravimi omaduste kokkuvõtte lõike 4.4 ja 4.5, lisades hoiatuse annusest sõltuvate QT-intervalli pikendavate toimete kohta.

Koostoime karbamasepiini ja fenobarbitaali (mis suurendab epilepsiaavastaste ainete sisaldust)

Tervetel vabatahtlikel tehtud avatud prospektiivse ristkontrollitud farmakokineetilise uuringu tulemustest nähtus, et kiniin suurendas karbamasepiini ja fenobarbitaali maksimumkontsentratsiooni (C_{max}) ja kontsentratsiooni-aja kõvera alust pindala (AUC). Täheldatud on ka karbamasepiini ja fenobarbitaali oluliselt suuremat eritumist uriiniga.

Bioloogiliselt on võimalik, et kiniinil tekib koostoime karbamasepiiniga, sest kiniin inhibeerib ensüümi CYP3A4, ja fenobarbitaali, sest kiniin inhibeerib P-glükoproteiini (P-gp).

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamuse kohaselt on eespool esitatud teave asjakohane ja selle arvestamiseks soovitatakse muuta ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.5.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Kiniini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et kiniini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele kiniini sisaldavatele ravimitele, soovitab inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejal / müügiloa hoidjatel arvestada koordineerimisrühma seda seisukohta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Lisada tuleb järgmine hoiatus:

Südame häired

Kiniinil on annusest sõltuv QT-intervalli pikendav toime. Kiniini kasutamisel peab olema ettevaatlik, kui patsiendil on eelsoodumus QT-intervalli pikenemiseks või atrioventrikulaarne blokaad.

- Lõik 4.5

Ettevaatlik tuleb olla kiniini manustamisel koos ravimitega, mis võivad pikendada QT-intervalli.

Kiniin võib samaaegsel manustamisel suurendada fenobarbitaali ja karbamasepiini sisaldust organismis. Kui kiniini kasutatakse samal ajal nende ainetega, tuleb patsiente hoolikalt jälgida.

Pakendi infoleht

- Lõik 2

Lõik 2

Rääkige oma arstile, kui teil on kaasasündinud või elu jooksul tekkinud haigus, mis põhjustab südame rütmihäireid.

Öelge oma arstile, kui võtate järgmisi ravimeid:

- **Ravimid, mis teadaolevalt põhjustavad südame rütmihäireid.**
- **Barbituraadid või karbamasepiin (epilepsiaravimid).**

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek septembris 2017
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	28.10.2017
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	27.12.2017