

Liite I

**Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt kiniiniä koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Eteis-kammiokatkos

Kun otetaan huomioon tulokset populaatiopohjaisesta retrospektiivisestä kohorttitutkimuksesta (Gjesing ym. 2015), jossa havaittiin mistä tahansa syystä aiheutuvan kuolleisuuden ja sydän- ja verisuoniperäisen kuolleisuuden riskin suurentuneen kiniiniä käyttävillä potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta ja jotka käyttävät myös beetasalpaajia, ja se tosiasia, että kiniini on kinidiinin (luokan 1a rytmihäiriölääke, joka hidastaa sydämen johtumisnopeutta) isomeeri, PRAC piti biologisesti uskottavana sitä, että kiniini voi pahentaa eteis-kammiokatkosta. Siksi PRAC suosittelee valmisteyhteenvedon kohtaa 4.4 päivitettävän vastaamaan sitä tietoa, että kiniiniä on käytettävä varoen eteis-kammiokatkosta sairastavilla potilailla.

QT-ajan pidentyminen

Kiniinillä tiedetään olevan annosriippuvaisia vaikutuksia QT-aikaan. Kahdessa tutkimuksessa (Gjesing ym. 2015, Sheehan ym. 2016) korostettiin sydäntoksisuuden mahdollisuutta jopa kiniinin terapeuttisilla annoksilla hoidettaessa potilaita, joilla on useita QT-ajan pidentymisen riskitekijöitä.

Siksi valmisteyhteenvedon kohdat 4.4 ja 4.5 on päivitettävä lisäämällä varoitus annosriippuvaisista QT-aikaa pidentävistä vaikutuksista.

Yhteisvaikutus karbamatsepiinin ja fenobarbitaalin kanssa (josta seuraa antikonvulsanttipitoisuuden suurenemista)

Tulokset terveillä vapaaehtoisilla tehdystä avoimesta prospektiivisestä vaihtovuoroisesta tutkimuksesta osoittivat, että kiniini suurentaa karbamatsepiinin ja fenobarbitaalin C_{max} (huippupitoisuus)- ja AUC (pitoisuus-aikakuvaajan alle jäänyt pinta-ala) -arvoja. Kummankin lääkevalmisteen virtsasta mitattujen pitoisuuksien on myös havaittu suurentuneen merkitsevästi.

Yhteisvaikutukset ovat biologisesti uskottavia karbamatsepiinin osalta, koska kiniini estää CYP3A4-entsyymiä, ja fenobarbitaalin osalta, koska kiniini estää P-gp:tä.

PRAC katsoo, että edellä mainitut tiedot ovat merkittäviä, ja suosittelee sen takia, että valmisteyhteenvedojen kohtaa 4.5 päivitetään vastaamaan näitä tietoja.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Kiniiniä koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että kiniiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisten turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin kiniiniä sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee, että asianosaiset jäsenvaltiot ja hakijat / myyntiluvan haltijat ottavat tämän CMDh:n lausunnon asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.4

Seuraava varoitus lisätään:

Sydän

Kiniinillä on annosriippuvaisia QT-aikaa pidentäviä vaikutuksia. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on QT-ajan pidentymiselle altistavia sairauksia tai eteis-kammiokatkos.

- Kohta 4.5

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kiniiniä sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka voivat pidentää QT-aikaa.

Kiniini saattaa suurentaa fenobarbitaali- ja karbamatsepiinipitoisuuksia. Potilaita on seurattava tarkoin käytettäessä näitä lääkeaineita samanaikaisesti kiniinin kanssa.

Pakkausseloste

- Kohta 2

Kohta 2

Kerro lääkärille, jos sinulla on synnynnäinen sydämen rytmihäiriö tai jokin sairaus, joka aiheuttaa sydämen rytmihäiriöitä.

Kerro lääkärille, jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- **lääkkeet, joiden tiedetään aiheuttavan sydämen rytmihäiriöitä**
- **barbituraatit tai karbamatsepiini (epilepsialääkkeitä).**

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous syyskuussa 2017
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	28. lokakuuta 2017
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	27. joulukuuta 2017