

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 kinin, znanstveni su zaključci sljedeći:

Atrioventrikulski blok

Uzimajući u obzir rezultate retrospektivnog kohortnog ispitivanja na temelju populacije (Gjesing i sur. 2015.), koje je pronašlo povećan rizik od smrtnosti svih uzroka i kardiovaskularne smrtnosti u korisnika kinina sa zatajenjem srca koji također uzimaju beta-blokatore, i činjenicu da je kinin izomer kinidina, antiaritmika skupine 1a koji smanjuje brzinu srčane provodljivosti, PRAC je utvrdio da je biološki vjerojatno da bi kinin mogao pogoršati atrioventrikulski blok. PRAC je stoga preporučio ažuriranje dijela 4.4. Sažetka opisa svojstava lijeka radi uključivanja informacija o tome da se kinin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s atrioventrikulskim blokom.

Produljenje QT intervala

Dobro je poznato da kinin ima učinke na QT interval ovisne o dozi. U dvama ispitivanjima (Gjesing i sur. 2015., Sheehan i sur. 2016.) istaknut je potencijal za kardiotoksičnost čak i pri terapijskim dozama kinina u bolesnika s više faktora rizika za produljenje QT intervala.

Stoga je dijelove 4.4. i 4.5. Sažetka opisa svojstava lijeka potrebno ažurirati kako bi se dodalo upozorenje o učincima produljenja QT intervala ovisnima o dozi.

Interakcija s karbamazepinom i fenobarbitalom (koja rezultira povećanim razinama antikonvulziva)

Rezultati farmakokinetičkog ispitivanja otvorenog, prospektivnog, ukriženog dizajna, provedenog na zdravim dobrovoljcima, pokazali su da je kinin povećao C_{max} (maksimalna opažena koncentracija) i AUC (površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme) karbamazepina i fenobarbitala. Opaženo je i znatno povećanje količine izlučene u urinu za oba lijeka.

Interakcija s karbamazepinom u pogledu inhibicije CYP3A4 kininom, i s fenobarbitalom u pogledu inhibicije P-gp-a kininom, biološki je vjerojatna.

PRAC smatra da su prethodno navedene informacije relevantne i stoga preporučuje ažuriranje dijela 4.5. Sažetka opisa svojstava lijeka radi uključivanja tih informacija.

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 kinin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) kinin 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 da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže kinin 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 informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4.

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Srčani poremećaji

Kinin ima učinke produljenja QT intervala ovisne o dozi. Preporučuje se oprez u bolesnika sa stanjima koja predisponiraju za produljenje QT intervala i u bolesnika s atrioventrikulskim blokom.

- Dio 4.5.

Savjetuje se oprez pri primjeni kinina s lijekovima koji bi mogli produljiti QT interval.

Kinin može povećati razine fenobarbitala i karbamazepina. Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti tijekom istodobne primjene kinina i tih lijekova.

Uputa o lijeku

- Dio 2.

Dio 2.

Obavijestite svojeg liječnika ako ste rođeni s bilo kakvim stanjem ili imate bilo kakvo stanje koje uzrokuje abnormalni srčani ritam.

Obavijestite svojeg liječnika ako uzimate:

- **lijekove za koje je poznato da uzrokuju poremećaje srčanog ritma.**
- **barbiturate ili karbamazepin (lijekove za liječenje epilepsije).**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u rujnu 2017.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	28. listopada 2017.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	27. prosinca 2017.