

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalombahozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a farmakovigilanciai kockázatértékelő bizottságnak (PRAC) a kininre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Atrioventrikuláris blokk

Figyelembe véve egy populációsztű alapú, retrospektív kohorszvizsgálat (Gjesing *et al.* 2015), eredményeit, amely az össz mortalitás és a kardiovaszkuláris mortalitás kockázatának emelkedését mutatta ki az olyan, szívelégtelenségben szenvedő, kinint használó betegek körében, akik párhuzamosan béta-blokkoló-kezelésben is részesülnek, továbbá figyelembe véve azt, hogy a kinin a kinidin, egy 1a csoportba tartozó antiaritmiás szer izomerje, amely csökkenti a szív ingerületvezetési sebességét, a PRAC biológiai valószínűnek tartja, hogy a kinin súlyosbíthatja az atrioventrikuláris blokkot. A PRAC ezért az alkalmazási előírás 4.4 pontjának frissítését javasolja annak kifejezésére, hogy a kinint óvatosan kell használni atrioventrikuláris blokkban szenvedő betegeknél.

QT-megnyúlás

A kininről jól ismert, hogy dóziszfüggően hat a QT-intervallumra. Két vizsgálat (Gjesing *et al.* 2015, Sheehan *et al.* 2016) kiemelte, hogy ha a QT-megnyúlásnak több rizikófaktor is fennáll, a kinin még terápiás dózisban adva is okozhat cardialis toxicitást.

Az alkalmazási előírás 4.4 és 4.5 pontját ezért frissíteni kell a dóziszfüggő QT-megnyúlást kiváltó hatásra vonatkozó figyelmeztetés hozzáadásával.

Gyógyszerkölsönhatás karbamazepinnel és fenobarbitállal (emelkedett görcsoldószinteket eredményez)

Egy egészséges önkénteseken végzett, nyílt, prospektív, keresztezett farmakokinetikai vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a kinin növelte a karbamazepin és a fenobarbitál C_{max} - (legnagyobb megfigyelt koncentráció) és az AUC- (a koncentráció-idő görbe alatti terület) értékét. Mindkét hatóanyag esetében szignifikánsan emelkedett vizeletkoncentráció is megfigyelhető volt.

Biológiai elképzelhető a gyógyszerkölsönhatás a karbamazepinnel a CYP3A4 kinin általi gátlása révén, valamint a fenobarbitállal a P-gp kinin általi gátlása révén.

A PRAC a fenti információkat relevánsnak tartja, és ezért javasolja az alkalmazási előírás 4.5 pontjának frissítését az információk feltüntetése céljából.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalombahozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A kininre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a kinint 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 forgalombahozatali engedélyt/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, kinint tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és kérelmezők/forgalombahozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a jelen CMDh állásfoglalást.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

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

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

További figyelmeztetés szükséges az alábbiak szerint:

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

A kinin dóziszfüggően képest meghosszabbítani a QT-intervallumot. Fokozott óvatosság javasolt QT-megnyúlásra hajlamosító állapotok és atrioventricularis blokkban szenvedő betegek esetében.

- 4.5 pont

Fokozott óvatosság javasolt olyan esetekben, amikor a kinint olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek megnyújthatják a QT-intervallumot.

A kinin megemelheti a fenobarbitál és a karbamazepin szintjét. A kinin fenti gyógyszerekkel történő együttes alkalmazása esetén a betegek szoros megfigyelése javasolt.

Betegtájékoztató

- 2. pont

2. pont

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha olyan – veleszületett vagy később kialakult – állapot áll fenn önnél, amely rendellenes szívritmust okoz.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszereket szedi:

- **Olyan gyógyszereket, amelyekről ismert, hogy megzavarhatják a szívritmust.**
- **Barbiturátokat vagy karbamazepint (epilepszia kezelésére szolgáló gyógyszerek).**

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2017. szeptemberi CMDh-ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2017. október 28.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalombahozatali engedély jogosultja által):	2017. december 27.