

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
<dell'autorizzazione all'immissione in commercio> <delle autorizzazioni
all'immissione in commercio>**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per la chinina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Blocco atrioventricolare

Tenendo conto dei risultati di uno studio di coorte retrospettivo basato sulla popolazione (Gjesing et al. 2015), che ha riscontrato un aumento del rischio di mortalità generale e cardiovascolare negli utilizzatori di chinina con insufficienza cardiaca che assumono anche beta-bloccanti, e il fatto che la chinina è un isomero della chinidina, un medicinale antiaritmico di classe 1a, che riduce la velocità della conduzione cardiaca, il PRAC ha ritenuto biologicamente plausibile che la chinina possa aggravare il blocco atrioventricolare. Il PRAC raccomanda pertanto l'aggiornamento del paragrafo 4.4. del riassunto delle caratteristiche del prodotto per rispecchiare il fatto che la chinina deve essere usata con cautela nei pazienti con blocco atrioventricolare.

Prolungamento dell'intervallo QT

La chinina è nota per avere effetti dose-dipendenti sull'intervallo QT. Due studi (Gjesing et al. 2015, Sheehan et al. 2016) hanno evidenziato il potenziale di tossicità cardiaca, anche a dosi terapeutiche, della chinina nei pazienti con fattori di rischio multipli correlati al prolungamento dell'intervallo QT.

I paragrafi 4.4 e 4.5 dei riassunti delle caratteristiche del prodotto devono pertanto essere aggiornati per aggiungere un'avvertenza riguardo agli effetti prolungati dose-dipendenti sull'intervallo QT.

Interazione con carbamazepina e fenobarbital (con conseguente aumento dei livelli anticonvulsivanti)

I risultati dello studio di farmacocinetica condotto su volontari sani utilizzando un modello crossover prospettico in aperto hanno mostrato che la chinina ha aumentato la concentrazione massima osservata e l'area sotto la curva di concentrazione di concentrazione plasmatica-tempo della carbamazepina e del fenobarbital. È stato osservato inoltre un significativo aumento del recupero urinario di entrambi i medicinali.

È biologicamente plausibile un'interazione con la carbamazepina in termini di inibizione del CYP3A4 da parte della chinina e con il fenobarbital in termini di inibizione del P-gp da parte della chinina.

Il PRAC ritiene che le informazioni sopra riportate siano pertinenti e, pertanto, raccomanda di aggiornare il paragrafo 4.5 del riassunto sulle caratteristiche del prodotto per rispecchiare queste informazioni.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini < dell'autorizzazione all'immissione in commercio > < delle autorizzazioni all'immissione in commercio >

Sulla base delle conclusioni scientifiche sulla chinina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio < del medicinale contenente > < dei medicinali contenenti > chinina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini < dell'autorizzazione > < delle autorizzazioni > all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR. Nella misura in cui altri

medicinali contenenti chinina sono attualmente autorizzati nell'UE o sono soggetti a future procedure di autorizzazione, il CMDh raccomanda che gli Stati membri interessati e i richiedenti/titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio prendano in debita considerazione questo parere del CMDh.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale <del medicinale autorizzato>
<dei medicinali autorizzati> a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Un'avvertenza deve essere aggiunta come segue:

Patologie cardiache

La chinina ha effetti prolungati dose-dipendenti sull'intervallo QT. Si raccomanda precauzione nei pazienti con condizioni che predispongono il prolungamento dell'intervallo QT e nei pazienti con blocco atrioventricolare.

- Paragrafo 4.5

Si raccomanda di prestare attenzione quando si somministra chinina in concomitanza con medicinali che possono prolungare l'intervallo QT.

La chinina può aumentare i livelli di fenobarbital e di carbamazepina. Durante la somministrazione concomitante di chinina con questi agenti, i pazienti devono essere strettamente monitorati.

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Paragrafo 2

Informi il medico se è nato con o ha una qualsiasi condizione che causa alcune anormali variazioni del ritmo cardiaco.

Informi il medico se sta assumendo:

- **Medicinali noti per causare disturbi del ritmo cardiaco.**
- **Barbiturati o carbamazepina (medicinali per il trattamento dell'epilessia).**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh del settembre 2017
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	28 ottobre 2017
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	27 dicembre 2017