

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par hinīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Atrioventrikulārā blokāde

Ņemot vērā rezultātus no populācijā balstīta retrospektīva kohortas pētījuma (*Gjesing et al.* 2015), kurā tika konstatēts, ka hinīna lietotājiem, kuriem ir sirds mazspēja un kuri vienlaikus lieto arī bēta blokatorus, ir paaugstināts visu cēloņu kardiovaskulārās mirstības risks, un, ņemot vērā to, ka hinīns ir hinidīna izomērs, 1.a klases antiaritmiskais līdzeklis, kas samazina sirds vadīšanas ātrumu, *PRAC* secināja, ka ir bioloģiski ticams, ka hinīns var saasināt atrioventrikulāro blokādi. Tāpēc *PRAC* iesaka atjaunināt zāļu apraksta 4.4. apakšpunktu, lai norādītu, ka pacientiem ar atrioventrikulāro blokādi ir jāievēro piesardzība hinīna lietošanā.

QT intervāla pagarināšanās

Ir zināms, ka hinīns izraisa no devas atkarīgu ietekmi uz QT intervālu. Divos pētījumos (*Gjesing et al.* 2015, *Sheehan et al.* 2016) tika uzsvērtā kardiotoksicitātes iespējamība pacientiem ar vairākiem QT intervāla pagarināšanās riska faktoriem, pat lietojot hinīnu ārstnieciskajās devās.

Tāpēc zāļu apraksta 4.4. un 4.5. apakšpunktu vajadzētu atjaunināt, lai pievienotu brīdinājumu par no devas atkarīgu ietekmi uz QT intervāla pagarināšanos.

Mijiedarbība ar karbamazepīnu un fenobarbitālu (izraisa paaugstinātu antikonvulsanta līmeni organismā)

Farmakokinētikas pētījuma, kas veikts veseliem brīvprātīgajiem un kuram bija atklāta tipa prospektīvs krustenisks dizains, rezultāti liecināja, ka hinīns palielināja karbamazepīna un fenobarbitāla C_{max} (maksimālo novēroto koncentrāciju) un AUC (laukumu zem koncentrācijas laika līknes). Novērota arī nozīmīgi palielināta abu šo zāļu izvade ar urīnu.

Mijiedarbība ar karbamazepīnu, hinīnam inhibējot CYP3A4, un mijiedarbība ar fenobarbitālu, hinīnam inhibējot P-gp, ir bioloģiski ticama.

PRAC uzskata, ka šī informācija ir svarīga, tāpēc iesaka atjaunināt zāļu apraksta 4.5. apakšpunktu, lai to atspoguļotu.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par hinīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur hinīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur hinīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka saistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Jāiekļauj šāds brīdinājums:

Sirds darbības traucējumi

Hinīnam ir no devas atkarīga ietekme uz QT intervāla pagarināšanos. Ieteicams ievērot piesardzību pacientiem ar tādām slimībām, kas rada noslieci uz QT intervāla pagarināšanos, un pacientiem ar atrioventrikulāro blokādi.

- 4.5. apakšpunkts

Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot hinīnu vienlaikus ar zālēm, kas var pagarināt QT intervālu.

Hinīns var paaugstināt fenobarbitāla un karbamazepīna līmeni organismā. Lietojot hinīnu vienlaikus ar šīm zālēm, pacienti ir rūpīgi jāuzrauga.

Lietošanas instrukcija

- 2. punkts

2. punkts

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda iedzimta vai dzīves laikā radusies slimība, kas izraisa neparastu sirds darbības ritmu.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat:

- **zāles, kas var izraisīt sirds darbības ritma traucējumus;**
- **barbiturātus vai karbamazepīnu (zāles epilepsijas ārstēšanai).**

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2017. gada septembra <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2017. gada 28. oktobris
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2017. gada 27. decembris