

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru chinină, concluziile științifice sunt următoarele:

Blocul atrioventricular

Luând în considerare rezultatele unui studiu de cohortă retrospectiv populațional (Gjesing *et al.* 2015), în care s-a constatat un risc mărit de mortalitate din orice cauză și de mortalitate cardiovasculară la utilizatorii de chinină cu insuficiență cardiacă care iau și beta-blocante, precum și faptul că chinina este un izomer al chinidinei, un antiaritmie de clasa 1a care reduce viteza de conducere cardiacă, PRAC a considerat că, din punct de vedere biologic, este plauzibil ca chinina să agraveze blocul atrioventricular. Prin urmare, PRAC recomandă actualizarea punctului 4.4 din RCP pentru includerea informației că chinina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu bloc atrioventricular.

Prelungirea intervalului QT

Este bine cunoscut faptul că chinina are efecte dependente de doză asupra intervalului QT. Două studii (Gjesing *et al.* 2015, Sheehan *et al.* 2016) au evidențiat potențialul de toxicitate cardiacă la pacienți cu factori de risc multipli pentru prelungirea intervalului QT, chiar și la dozele terapeutice de chinină.

Prin urmare, punctele 4.4 și 4.5 din RCP-uri trebuie actualizate pentru a se adăuga o atenționare privind efectele de prelungire a intervalului QT, dependente de doză.

Interacțiunea cu carbamazepina și fenobarbitalul (care determină niveluri crescute de anticonvulsive)

Rezultatele studiului de farmacocinetică efectuat pe voluntari sănătoși cu ajutorul unui model prospectiv deschis au arătat că chinina determină creșterea valorilor C_{max} (concentrația maximă observată) și ale ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) pentru carbamazepină și fenobarbital. De asemenea, s-a observat o creștere semnificativă a recuperării urinare a ambelor medicamente.

Din punct de vedere biologic, este plauzibilă interacțiunea cu carbamazepina în sensul inhibării CYP3A4 de către chinină, precum și interacțiunea cu fenobarbitalul în sensul inhibării P-gp de către chinină.

PRAC consideră că informațiile de mai sus sunt relevante și, prin urmare, recomandă actualizarea punctului 4.5 din RCP-uri pentru includerea acestor informații.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru chinină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin chinină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate sau fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE și alte medicamente care conțin chinină, CMDh recomandă ca statele membre interesate și solicitanții/deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare poziția CMDh în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.4

Trebuie adăugată o atenționare, după cum urmează:

Tulburări cardiace

Chinina are efecte de prelungire a intervalului QT, dependente de doză. Se recomandă precauție la pacienții cu afecțiuni care predispun la prelungirea intervalului QT și la pacienții cu bloc atrioventricular.

- Punctul 4.5

Se recomandă precauție la administrarea de chinină împreună cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.

Chinina poate determina creșterea nivelurilor de fenobarbital și de carbamazepină. Pacienții trebuie urmăriti îndeaproape pe durata utilizării chininei concomitent cu acești agenți.

Prospect

- Punctul 2

Punctul 2

Spuneți medicului dumneavoastră dacă v-ați născut cu o afecțiune care provoacă un ritm cardiac anormal sau dacă suferiți de o astfel de afecțiune.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- **medicamente despre care se știe că provoacă tulburări ale ritmului cardiac**
- **barbiturice sau carbamazepină (medicamente pentru tratamentul epilepsiei).**

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din septembrie 2017
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	28 octombrie 2017
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	27 decembrie 2017