

Príloha I

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí)
o registrácii**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre chinín sú vedecké závery takéto:

Atrioventrikulárny blok

Vzhľadom na výsledky z retrospektívnej kohortovej štúdie založenej na populácii (Gjesing et al. 2015), v ktorej sa zistilo zvýšené riziko mortality z akejkoľvek príčiny a z kardiovaskulárnych príčin u používateľov chinínu so zlyhávaním srdca, ktorí užívali aj beta-blokátory, a vzhľadom na skutočnosť, že chinín je izomér chinidínu, antiarytmika triedy 1a, ktoré znižuje rýchlosť vodivosti srdca, výbor PRAC považoval za biologicky presvedčivé, že chinín môže zhoršiť atrioventrikulárny blok. Výbor PRAC preto odporúča aktualizáciu časti 4.4. súhrnu charakteristických vlastností lieku tak, aby odzrkadľovala, že chinín sa má používať obozretne u pacientov s atrioventrikulárnym blokom.

Predĺženie intervalu QT

V prípade chinínu je dobre známe, že v závislosti od dávky ovplyvňuje interval QT. V dvoch štúdiách (Gjesing et al 2015, Sheehan et al. 2016) sa upozornilo na možnosť srdcovej toxicity dokonca aj v terapeutických dávkach chinínu u pacientov s viacerými rizikovými faktormi pre predĺženie intervalu QT.

Časti 4.4 a 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku sa preto majú aktualizovať tak, aby sa pridalo upozornenie týkajúce sa účinku na predĺženie intervalu QT v závislosti od dávky.

Interakcia s karbamazepínom a fenobarbitalom (vedúca k zvýšeným hladinám antikonvulzíva)

Na základe výsledkov farmakokinetickej štúdie uskutočnenej u zdravých dobrovoľníkov s použitím otvoreného prospektívneho skríženého dizajnu sa preukázalo, že chinín zvyšuje C_{max} (maximálnu pozorovanú koncentráciu) a AUC (oblasť pod krivkou koncentrácie a času, *area under the concentration time curve*) karbamazepínu a fenobarbitalu. Takisto sa pozorovalo výrazne zvýšené znovuzískanie obidvoch liekov v moči.

Interakcia s karbamazepínom, pokiaľ ide o inhibíciu CYP3A4 chinínom, a s fenobarbitalom, pokiaľ ide o inhibíciu P-gp chinínom, je biologicky pravdepodobná.

Výbor PRAC usudzuje, že uvedená informácia je dôležitá, a preto odporúča aktualizáciu časti 4.5 súhrnov charakteristických vlastností lieku tak, aby odzrkadľovali túto informáciu.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi výboru PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre chinín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) chinín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj v pre ďalšie lieky obsahujúce chinín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text **podčiarknutý a zvýraznený**, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Má sa pridať toto upozornenie:

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Chinín má účinok na predĺženie intervalu QT v závislosti od dávky. V prípade pacientov so stavom, ktorý predisponuje na predĺženie intervalu QT, a v prípade pacientov s atrioventrikulárnym blokom sa odporúča obozretnosť.

- Časť 4.5

Pri podávaní chinínu s liekmi, ktoré by mohli predĺžiť interval QT, sa odporúča obozretnosť.

Chinín môže zvýšiť hladinu fenobarbitalu a karbamazepínu. Počas súbežného používania chinínu s týmito liekmi je potrebné pacientov starostlivo sledovať.

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2

Časť 2

Ak ste sa narodili s akýmkoľvek ochorením, ktoré spôsobuje nezvyčajný srdcový rytmus, alebo ak máte takéto ochorenie, povedzte to svojmu lekárovi.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate:

- **Lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú poruchy srdcového rytmu.**
- **Barbituráty alebo karbamazepín (lieky na liečbu epilepsie).**

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v septembri 2017
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	28. október 2017
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	27. decembra 2017