

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevač poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za kinin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Atrioventrikularni blok

Upoštevač rezultate populacijske retrospektivne kohortne študije (Gjesing *et al.* 2015), kjer so ugotovili povišano tveganje za smrtnost zaradi vseh vzrokov in za kardiovaskularno smrtnost pri osebah s srčnim popuščanjem, ki so jemale kinin ter poleg tega tudi zaviralce beta in na podlagi dejstva, da je kinin izomer kinidina, antiaritmika razreda 1a, ki zmanjšuje hitrost srčnega prevajanja, je odbor PRAC ugotovil, da je biološko verjetno, da kinin lahko poslabša atrioventrikularni blok. Odbor PRAC zato priporoča posodobitev poglavja 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila z navedbo, da se mora kinin pri bolnikih z atrioventrikularnim blokom uporabljati previdno.

Podaljšanje intervala QT

Dobro znano dejstvo je, da ima kinin odmerka odvisen vpliv na interval QT. V dveh študijah (Gjesing *et al.* 2015, Sheehan *et al.* 2016) je bila izpostavljena možnost za srčno toksičnost tudi pri terapevtskih odmerkih kinina pri bolnikih z več dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT.

Poglavji 4.4 in 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila je treba posodobiti in dodati opozorilo o odmerka odvisnem vplivu na podaljšanje intervala QT.

Medsebojno delovanje s karbamazepinom in fenobarbitalom (kar zviša ravni antiepileptika)

Rezultati farmakokinetične študije, ki je bila odprta prospektivna navzkrižna študija in so jo izvedli pri zdravih prostovoljcih, so pokazali, da je kinin zvišal koncentracijo C_{max} (najvišjo opaženo koncentracijo) in AUC (površino pod krivuljo časovne porazdelitve koncentracij) karbamazepina in fenobarbitala. Opaženo je bilo tudi občutno povečano izločanje obeh zdravil z urinom.

Medsebojno delovanje s karbamazepinom glede na dejstvo, da kinin zavira citokrom CYP3A4, in s fenobarbitalom glede na dejstvo, da kinin zavira P-glikoprotein (P-gp), je biološko verjetno.

Odbor PRAC šteje prej navedeno informacijo za pomembno in zato predlaga posodobitev poglavja 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila skladno s to informacijo.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za kinin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) kinin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo kinin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo njeno stališče.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.4

Dodati je treba naslednje opozorilo:

Srčne bolezni

Kinin ima od odmerka odvisnen vpliv na podaljšanje intervala QT. Potrebna je pazljivost pri bolnikih, ki so zaradi zdravstvenih stanj dovzetni za podaljšanje intervala QT, in pri bolnikih z atrioventrikularnim blokom.

- Poglavlje 4.5

Potrebna je previdnost pri dajanju kinina skupaj z drugimi zdravili, ki bi lahko podaljšali interval QT.

Kinin lahko zviša ravni fenobarbitala in karbamazepina. Bolnike je treba skrbno spremljati med sočasno uporabo kinina in katere od omenjenih učinkovin.

Navodilo za uporabo

- Poglavlje 2

Poglavlje 2

Če ste se rodili z boleznijo, ki povzroča nenormalnosti srčnega ritma, ali imate katero koli od tovrstnih bolezni, to povejte zdravniku.

Povejte zdravniku, če jemljete:

- **zdravila, za katera je znano, da povzročajo motnje srčnega ritma;**
- **barbiturate ali karbamazepin (zdravila za zdravljenje epilepsije).**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh septembra 2017
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	28. oktober 2017
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	27. december 2017