

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for kinin blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

Atrioventrikulært blok

I lyset af resultaterne af en populationsbaseret retrospektiv kohorteundersøgelse (Gjessing *et al.* 2015), hvori man fandt en risiko for øget mortalitet, uanset årsag, hos kininbehandlede patienter med hjertesvigt, som samtidig tog betablokkere, og det faktum, at kinin er en isomer af kinidin, et klasse 1a-antiarytmikum, der reducerer hastigheden af hjertets ledning, er PRAC af den opfattelse, at det er biologisk plausibelt, at kinin kan forværre et atrioventrikulært blok. PRAC anbefaler derfor, at pkt. 4.4 i produktresuméet opdateres med oplysninger om, at kinin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med atrioventrikulært blok.

QT-forlængelse

Kinin er kendt for at have en dosisafhængig indvirkning på QT-intervallet. To undersøgelser (Gjesing *et al.* 2015, Sheehan *et al.* 2016) påviste potentialet for kardiel toksicitet, selv ved terapeutiske doser af kinin, hos patienter med multiple risikofaktorer for QT-forlængelse.

Pkt. 4.4 og 4.5 i produktresuméet bør derfor opdateres med en advarsel om dosisafhængig indvirkning på QT-forlængelse.

Interaktion med carbamazepin og phenobarbital (der medfører et øget niveau af antiepileptika)

Resultaterne af den farmakokinetiske undersøgelse, der blev gennemført hos raske forsøgspersoner ved hjælp af et prospektivt overkrydsningsdesign, viste, at kinin øgede C_{max} (den maksimale observerede koncentration) og AUC (området under koncentration-tid-kurven) for carbamazepin og phenobarbital. Der sås også en signifikant forøget udskillelse i urinen af begge stoffer.

En interaktion med carbamazepin i forhold til kinins hæmning af CYP3A4 og med phenobarbital i forhold til kinins hæmning af P-gp, er biologisk plausibel.

PRAC er af den opfattelse, at oplysningerne ovenfor er relevante, og anbefaler derfor, at pkt. 4.5 i produktresuméet opdateres hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for kinin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder kinin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktresuméet.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende kinin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de berørte medlemsstater og ansøgere/indehavere af markedsføringstilladelse tager behørigt hensyn til denne udtalelse fra CMDh.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Pkt. 4.4

Følgende advarsel tilføjes:

Hjerteforstyrrelser

Kinin har en dosisafhængig QT-forlængende virkning. Det anbefales at udvise forsigtighed ved behandling af patienter med tilstande, der prædisponerer for QT-forlængelse, og patienter med atrioventrikulært blok.

- Punkt 4.5

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af kinin og lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet.

Kinin kan øge niveauet af phenobarbital og carbamazepin. Patienterne bør følges tæt ved samtidig brug af kinin og disse stoffer.

Indlægsseddel

- Afsnit 2

Afsnit 2

Fortæl det til lægen, hvis du er født med eller har en tilstand, der medfører en unormal hjerterytme.

Sig det til lægen, hvis du tager:

- **Lægemidler, der er kendt for at forårsage forstyrrelser af hjerterytmen.**
- **Barbiturater eller carbamazepin (lægemider til behandling af epilepsi).**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-mødet i september 2017
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	28. oktober 2017
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender ændringen):	27. december 2017