

## **Anhang I**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der  
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Chinin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

### Atrioventrikulärer Block

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse einer populationsbasierten retrospektiven Kohortenstudie (Gjesing et al. 2015), im Rahmen derer ein erhöhtes Risiko für Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität bei Chinin-Anwendern mit Herzinsuffizienz, die außerdem Betablocker einnahmen, festgestellt wurde, und der Tatsache, dass Chinin ein Isomer von Chinidin ist, einem Antiarrhythmikum der Klasse Ia, das die Geschwindigkeit der kardialen Erregungsleitung verringert, erachtete der PRAC es für biologisch plausibel, dass Chinin einen atrioventrikulären Block verschlimmern könnte. Der PRAC empfiehlt daher die Aktualisierung von Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, um deutlich zu machen, dass Chinin bei Patienten mit atrioventrikulärem Block mit Vorsicht angewendet werden soll.

### QT-Verlängerung

Chinin hat bekanntermaßen eine dosisabhängige Wirkung auf das QT-Intervall. In zwei Studien (Gjesing et al. 2015, Sheehan et al. 2016) wurde das Potential für Kardiotoxizität bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung selbst bei therapeutischen Dosen von Chinin hervorgehoben.

Die Abschnitte 4.4 und 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sollten daher aktualisiert werden, um einen Warnhinweis zu einer dosisabhängigen QT-verlängernden Wirkung hinzuzufügen.

### Wechselwirkungen mit Carbamazepin und Phenobarbital (die zu einer erhöhten Konzentration von Antikonvulsiva führen)

Die Ergebnisse der offenen prospektiven pharmakokinetischen Studie im Crossover-Design mit gesunden Freiwilligen zeigten, dass die Verabreichung von Chinin zu einem Anstieg der C<sub>max</sub> (maximale beobachtete Konzentration) und AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve) von Carbamazepin und Phenobarbital führte. Außerdem wurde eine signifikant erhöhte Menge der beiden Arzneimittel im Urin beobachtet.

Wechselwirkungen mit Carbamazepin hinsichtlich der Hemmung von CYP3A4 durch Chinin und mit Phenobarbital hinsichtlich der Hemmung von P-gp durch Chinin sind biologisch plausibel.

Der PRAC ist der Auffassung, dass die vorgenannten Informationen relevant sind, und empfiehlt daher die Aktualisierung von Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, um diese Informationen widerzuspiegeln.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Chinin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Chinin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh vertritt die Position, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Chinin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, dass die betroffenen Mitgliedstaaten sowie der Antragsteller/Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen diese Position der CMDh berücksichtigen.

## **Anhang II**

### **Änderungen der Produktinformation des / der national zugelassenen Arzneimittel(s)**

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen  
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

#### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.4

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

#### **Herzerkrankungen**

**Chinin hat eine dosisabhängige QT-verlängernde Wirkung. Bei Patienten mit Erkrankungen, die das Auftreten einer QT-Verlängerung begünstigen und bei Patienten mit atrioventrikulärem Block ist Vorsicht geboten.**

- Abschnitt 4.5

**Bei der Verabreichung von Chinin zusammen mit Arzneimitteln, die eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen könnten, ist Vorsicht geboten.**

**Die Verabreichung von Chinin kann zu einer Erhöhung der Konzentrationen von Phenobarbital und Carbamazepin führen. Patienten sollten während der gleichzeitigen Anwendung von Chinin zusammen mit diesen Wirkstoffen engmaschig überwacht werden.**

#### **Packungsbeilage**

- Abschnitt 2

Abschnitt 2

**Informieren Sie Ihren Arzt wenn bei Ihnen angeborene oder andere Ursachen vorliegen, die Herzrhythmusstörungen verursachen können.**

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen:

- **Arzneimittel, von denen bekannt ist, daß sie Herzrhythmusstörungen verursachen.**
- **Barbiturate oder Carbamazepin (Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie).**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

|                                                                                                                                              |                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Annahme der Stellungnahme der CMDh:                                                                                                          | Sitzung der CMDh im September 2017 |
| Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:                                         | 28. Oktober 2017                   |
| Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen): | 27. Dezember 2017                  |