

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones
de la(s) autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para la quinina, las conclusiones científicas son las siguientes:

Bloqueo auriculoventricular

Teniendo en consideración los resultados de un estudio de cohortes retrospectivo de base poblacional (Gjesing et al., 2015), en el que se observó un aumento del riesgo de mortalidad por cualquier causa y de origen cardiovascular en los consumidores de quinina con insuficiencia cardíaca que también tomaban betabloqueantes, y el hecho de que la quinina es un isómero de la quinidina, un antiarrítmico de clase 1a que reduce la velocidad de la conducción cardíaca, el PRAC consideró, como biológicamente verosímil, que la quinina pudiera agravar el bloqueo auriculoventricular. Por tanto, el PRAC recomienda que se actualice la sección 4.4 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto para reflejar que la quinina debe utilizarse con precaución en los pacientes con bloqueo auriculoventricular.

Prolongación del intervalo QT

Es sabido que la quinina tiene efectos sobre el intervalo QT dependientes de la dosis. En dos estudios (Gjesing et al., 2015; Sheehan et al., 2016) se subrayó el potencial de toxicidad cardíaca de la quinina, incluso en dosis terapéuticas, en pacientes con varios factores de riesgo de prolongación del intervalo QT.

Por consiguiente, se deben actualizar las secciones 4.4 y 4.5 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto para añadir una advertencia relativa a los efectos sobre la prolongación del intervalo QT dependientes de la dosis.

Interacción con la carbamazepina y el fenobarbital (que aumenta las concentraciones del antiepiléptico)

Los resultados del estudio de farmacocinética realizado con voluntarios sanos en el que se utilizó un diseño cruzado, prospectivo y abierto mostraron que la quinina aumentó la C_{máx} (concentración máxima observada) y el AUC (área bajo la curva de concentración-tiempo) de la carbamazepina y el fenobarbital. Se ha observado asimismo un aumento significativo de la recuperación urinaria de ambos medicamentos.

Se considera biológicamente verosímil una interacción con la carbamazepina debido a la inhibición del CYP3A4 por parte de la quinina, así como con el fenobarbital debido a la inhibición de la P-gp por parte de la quinina.

El PRAC considera que la información anterior es pertinente y, por tanto, recomienda que se actualice la sección 4.5 de las Fichas Técnicas o Resúmenes de las Características del Producto para reflejar dicha información.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para la quinina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) quinina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen quinina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados

miembros afectados y los solicitantes/titulares de las autorizaciones de comercialización tomen en la debida consideración este dictamen del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el(los) medicamento(s)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.4

Debe añadirse una advertencia en los siguientes términos:

Trastornos cardíacos

La quinina tiene efectos sobre la prolongación del intervalo QT dependientes de la dosis. Se recomienda precaución a los pacientes con trastornos que predispongan a la prolongación del QT y en pacientes con bloqueo auriculoventricular.

- Sección 4.5

Se recomienda precaución cuando se administre quinina con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT.

La quinina puede aumentar la concentración del fenobarbital y la carbamazepina. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes durante el uso concomitante de quinina con estos medicamentos.

Prospecto

- Sección 2

Sección 2

Informe a su médico si nació con una afección que provoque alteraciones del ritmo cardíaco o si padece un trastorno de este tipo.

Informe a su médico si está tomando:

- **Medicamentos que se sepa que provocan alteraciones del ritmo cardíaco.**
- **Barbitúricos o carbamazepina (medicamentos para tratar la epilepsia).**

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de septiembre de 2017
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	28 de octubre de 2017
Implementación del dictamen por los Estados miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	27 de diciembre de 2017