

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la / des
autorisation(s) de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la quinine, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Bloc auriculo-ventriculaire

Au vu des résultats d'une étude de cohorte rétrospective basée sur une population (Gjesing et al. 2015) qui a révélé un risque accru de mortalité toutes causes confondues et cardiovasculaire chez les utilisateurs de quinine atteints d'une insuffisance cardiaque prenant également des bêtabloquants et compte tenu du fait que la quinine est un isomère de la quinidine, un antiarythmique de classe Ia qui ralentit la conduction cardiaque, le PRAC a estimé qu'il était biologiquement plausible que la quinine puisse aggraver un bloc auriculo-ventriculaire. Le PRAC recommande donc la mise à jour de la rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit pour indiquer que la quinine doit être utilisée avec précaution chez les patients souffrant d'un bloc auriculo-ventriculaire.

Allongement de l'intervalle QT

La quinine est connue pour avoir des effets dose-dépendants sur l'intervalle QT. Deux études (Gjesing et al 2015, Sheehan et al. 2016) ont mis en évidence le potentiel de toxicité cardiaque de la quinine, même à doses thérapeutiques, chez les patients présentant de multiples facteurs de risque de l'allongement de l'intervalle QT.

Les rubriques 4.4 et 4.5 du résumé des caractéristiques du produit devraient donc être mises à jour afin d'y inclure un avertissement concernant les effets dose-dépendants d'allongement de l'intervalle QT.

Interaction avec la carbamazépine et le phénobarbital (entraînant une augmentation des concentrations d'anticonvulsivants)

Les résultats de l'étude pharmacocinétique menée sur des volontaires sains selon un schéma croisé ouvert prospectif ont montré que la quinine entraînait l'augmentation de la C_{max} (concentration maximale observée) et de l'ASC (aire sous la courbe en fonction du temps) de la carbamazépine et du phénobarbital. Des concentrations nettement plus élevées ont également été observées dans les urines pour les deux médicaments.

Une interaction avec la carbamazépine, en termes d'inhibition du CYP3A4 par la quinine, et avec le phénobarbital, en termes d'inhibition de la P-gp par la quinine, est biologiquement plausible.

Le PRAC estime que les informations présentées ci-dessus sont pertinentes et recommande donc la mise à jour de la rubrique 4.5 du résumé des caractéristiques du produit afin d'y inclure lesdites informations.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la quinine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la quinine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la quinine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et les titulaires d'autorisation de mise sur le marché prennent dûment en considération la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.4

Un avertissement doit être ajouté comme suit:

Affections cardiaques

La quinine possède des effets dose-dépendants d'allongement de l'intervalle QT. La prudence est recommandée chez les patients atteints d'affections qui les prédisposent à un allongement de l'intervalle QT et chez les patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire.

- Rubrique 4.5

La prudence est de rigueur en cas d'administration de quinine avec des médicaments qui pourraient allonger l'intervalle QT.

La quinine peut entraîner une augmentation des taux de phénobarbital et de carbamazépine. Les patients doivent être surveillés en cas d'utilisation concomitante de quinine avec ces agents.

Notice

- Rubrique 2

Rubrique 2

Avertissez votre médecin si vous présentez, depuis la naissance ou non, une affection pouvant entraîner une arythmie cardiaque.

Avertissez votre médecin si vous prenez:

- **Des médicaments connus pour provoquer des troubles du rythme cardiaque.**
- **Des barbituriques ou de la carbamazépine (médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie).**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre du présent avis

Calendrier de mise en œuvre du présent avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de septembre 2017
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	28 octobre 2017
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	27 décembre 2017