

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor kinine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Atrioventriculair blok

Rekening houdend met de resultaten van een populatiegebaseerd retrospectief cohortonderzoek (Gjesing et al. 2015), waaruit bleek dat er sprake is van een verhoogd risico op mortaliteit ongeacht de oorzaak en cardiovasculaire mortaliteit bij personen met hartfalen die kinine gebruiken en ook bètablokkers innemen, en het feit dat kinine een isomeer is van kinidine, een anti-aritmicum klasse 1a dat de snelheid van de hartgeleiding verlaagt, vond het PRAC het biologisch plausibel dat kinine atrioventriculair blok kan verergeren. Het PRAC adviseert derhalve in rubriek 4.4 van de SPC op te nemen dat kinine met voorzichtigheid moet worden gebruikt bij patiënten met atrioventriculair blok.

QT-verlenging

Van kinine is algemeen bekend dat het dosisafhankelijke effecten heeft op de QT-interval. In twee onderzoeken (Gjesing et al. 2015, Sheehan et al. 2016) werd zelfs onderstreept dat er een potentieel bestaat voor cardiale toxiciteit bij therapeutische doses kinine bij patiënten met meerdere risicofactoren voor QT-verlenging.

In rubriek 4.4 en 4.5 van de SPC's moet derhalve een waarschuwing over dosisafhankelijke QT-verlengende effecten worden opgenomen.

Interactie met carbamazepine en fenobarbital (met als gevolg verhoogde anti-epileptische niveaus)

De resultaten van het farmacokinetische onderzoek met een open-label prospectieve gekruiste opzet uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers wezen erop dat kinine de C_{max} (maximaal waargenomen concentratie) en AUC (oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve) van carbamazepine en fenobarbital verhoogde. Ook werd een significant verhoogde concentratie van beide geneesmiddelen in de urine waargenomen.

Een interactie met carbamazepine wat betreft remming van CYP3A4 door kinine, en met fenobarbital wat betreft remming van P-gp door kinine, is biologisch plausibel.

Het PRAC is van mening dat de bovenstaande informatie relevant is en adviseert derhalve deze informatie in rubriek 4.5 van de SPC op te nemen.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor kinine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) kinine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die kinine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en aanvragers/houders van de vergunningen voor het in de handel brengen dit standpunt van de CMD(h) terdege in aanmerking nemen.

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd:

Hartaandoeningen

Kinine heeft dosisafhankelijke QT-verlengende effecten. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met aandoeningen die predisponerend zijn voor QT-verlenging en bij patiënten met atrioventriculair blok.

- Rubriek 4.5

Voorzichtigheid is geboden wanneer kinine wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen die de QT-interval kunnen verlengen.

Kinine kan de concentratie fenobarbital en carbamazepine verhogen. Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd tijdens gelijktijdig gebruik van kinine en deze middelen.

Bijsluiter

- Rubriek 2

Rubriek 2

Vertel het uw arts wanneer u een (aangeboren) aandoening heeft die een abnormaal hartritme veroorzaakt.

Vertel het uw arts als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het hartritme verstoren.
- Barbituraten of carbamazepine (geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie).

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	September 2017, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	28 oktober 2017
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	27 december 2017