

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a quinina, as conclusões científicas são as seguintes:

Bloqueio auriculoventricular

Tendo em consideração os resultados de um estudo de coorte retrospectivo baseado na população (Gjesing et al. 2015), que verificou um risco aumentado de mortalidade por qualquer causa ou cardiovascular em utilizadores de quinina com insuficiência cardíaca que também se encontravam a tomar bloqueadores beta, e o facto de a quinina ser um isómero da quinidina, um antiarrítmico de classe 1a que reduz a velocidade da condução cardíaca, o PRAC considerou biologicamente plausível que a quinina possa agravar o bloqueio auriculoventricular. Por conseguinte, o PRAC recomenda a atualização da secção 4.4 do RCM de modo a refletir o facto de a quinina dever ser utilizada com precaução em doentes com bloqueio auriculoventricular.

Prolongamento QT

Sabe-se que a quinina tem efeitos dependentes da dose no intervalo QT. Dois estudos (Gjesing et al. 2015, Sheehan et al. 2016) realçaram o potencial para toxicidade cardíaca, mesmo com doses terapêuticas de quinina em doentes com vários fatores de risco para prolongamento QT.

Por conseguinte, as secções 4.4 e 4.5 dos RCM devem ser atualizadas de modo a adicionar uma advertência relativa aos efeitos de prolongamento QT dependentes da dose.

Interação com carbamazepina e fenobarbital (que resulta em níveis aumentados de anticonvulsivante)

Os resultados do estudo de farmacocinética realizado em voluntários saudáveis utilizando um desenho prospetivo cruzado sem ocultação mostraram que a quinina aumentava a $C_{m\acute{a}x}$ (concentração máxima observada) e a AUC (área sob a curva de concentração/tempo) da carbamazepina e do fenobarbital. Também foi observada recuperação urinária significativamente aumentada de ambos os medicamentos.

É biologicamente plausível uma interação com a carbamazepina em termos de inibição pela quinina da CYP3A4 e com o fenobarbital em termos de inibição pela quinina da gp-P.

O PRAC considera que a informação supra é relevante, pelo que recomenda a atualização da secção 4.5 do RCM de modo a refletir esta informação.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à quinina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) quinina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm quinina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados-Membros envolvidos e os titulares/requerentes das autorizações de introdução no mercado tenham em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes da informação do medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.4

Deve ser adicionada uma advertência nos seguintes termos:

Cardiopatias

A quinina tem efeitos de prolongamento QT dependentes da dose. É recomendada precaução em doentes com patologias que predispõem para prolongamento QT e em doentes com bloqueio auriculoventricular.

- Secção 4.5

É aconselhada precaução quando se administra quinina com medicamentos que possam prolongar o intervalo QT.

A quinina pode aumentar os níveis de fenobarbital e de carbamazepina. Os doentes devem ser monitorizados atentamente durante o uso concomitante de quinina com estes agentes.

Folheto Informativo

- Secção 2

Secção 2

Informe o seu médico se tiver nascido com ou tiver alguma doença que provoque um ritmo cardíaco anormal.

Informe o seu médico se estiver a tomar:

- **Medicamentos conhecidos por causarem perturbações no ritmo cardíaco.**
- **Barbitúricos ou carbamazepina (medicamentos para tratar a epilepsia).**

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de setembro de 2017
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	28 de outubro de 2017
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	27 de dezembro de 2017