

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för kinin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Atrioventrikulärt block

Efter beaktande av resultaten från en populationsbaserad retrospektiv kohortstudie (Gjesing et al. 2015), där en ökad risk för dödlighet av alla orsaker och för kardiovaskulär dödlighet sågs hos användare av kinin med hjärtsvikt som även tar betablockerare, och faktumet att kinin är en isomer av kinidin, ett antiarytmiskt läkemedel klass Ia som sänker hjärtats retledningshastighet, fann PRAC det biologiskt sannolikt att kinin kan förvärra atrioventrikulärt block. PRAC rekommenderar därför att avsnitt 4.4. i produktresumén uppdateras för att återge att kinin bör användas med försiktighet hos patienter med atrioventrikulärt block.

QT-förlängning

Det är välkänt att kinin har dosberoende effekter på QT-intervallet. I två studier (Gjesing et al 2015, Sheehan et al. 2016) betonades potentialen för kardiotoxicitet också vid terapeutiska doser av kinin till patienter med multipla riskfaktorer för QT-förlängning.

Avsnitt 4.4 och 4.5 i produktresuméerna bör därför uppdateras för att lägga till en varning om dosberoende QT-förlängande effekter.

Interaktion med karbamazepin och fenobarbital (med förhöjda koncentrationer av antikonvulsiva medel som följd)

Resultaten av den farmakokinetisk studie som utfördes på friska frivilliga genom en öppen, prospektiv crossover-utformning visade att kinin ökade C_{max} (den maximala koncentrationen) och AUC (ytan under koncentrationstidskurvan) för karbamazepin och fenobarbital. Båda läkemedlen har även återfunnits i urinen i signifikant ökad grad.

En interaktion med karbamazepin i form av hämning genom kinin av CYP3A4, och med fenobarbital i form av hämning genom kinin av P-gp, är biologiskt sannolik.

PRAC finner att ovanstående information är relevant och rekommenderar därför att avsnitt 4.5. i produktresumén uppdateras för att återge denna information.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för kinin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller kinin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller kinin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att de berörda medlemsstaterna och sökanden/innehavarna av godkännande för försäljning tar vederbörlig hänsyn till CMD(h):s ställningstagande.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text ~~genomstruken~~)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4

En varning ska läggas till enligt följande:

Hjärtat

Kinin har dosberoende QT-förlängande effekter. Försiktighet rekommenderas hos patienter med tillstånd som predisponerar för QT-förlängning och hos patienter med atrioventrikulärt block.

- Avsnitt 4.5

Försiktighet bör iakttagas när kinin administreras tillsammans med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet.

Kinin kan öka nivåerna av fenobarbital och karbamazepin. Patienter ska övervakas noga under samtidig användning av kinin och dessa läkemedel.

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Avsnitt 2

Tala om för din läkare om du är född med eller har något tillstånd som orsakar en onormal hjärtrytm.

Tala om för din läkare om du tar:

- **Läkemedel som är kända för att orsaka störningar i hjärtrytmen.**
- **Barbiturater eller karbamazepin (läkemedel för behandling av epilepsi).**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	September 2017 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	Den 28 oktober 2017
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	Den 27 december 2017