

AGENZIA INDUSTRIE DIFESA

STABILIMENTO CHIMICO FARMACEUTICO

MILITARE

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

CHININA CLORIDRATO 500 mg/2ml

Concentrato per soluzione per infusione

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Chinina cloridrato 500 mg/2 ml concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di concentrato per soluzione per infusione contiene:

Chinina bicloridrato 250 mg (equivalente a 208,75 mg di chinina base)

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

L'aspetto è limpido e incolore o leggermente paglierino.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei casi gravi di malaria dovuti a *Plasmodium Falciparum* o ad infezione mista o da specie non nota.

La somministrazione parenterale deve essere sostituita da quella orale non appena le condizioni del paziente lo consentano.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio della chinina cloridrato è calcolato in rapporto al peso corporeo sia nell'adulto che nel bambino.

La dose di carico iniziale è di 20 mg/kg (fino alla dose massima di 1,4 g) infusa in 4 ore.

La dose di carico non deve essere somministrata ai pazienti che hanno assunto chinina (o chinidina) o meflochina nelle 24 ore precedenti.

Dopo un intervallo di 8-12 ore il trattamento prosegue con una dose di mantenimento di 10 mg/kg (fino alla dose massima di 700 mg) infusa in 4 ore da ripetere ad intervalli di 8-12 ore fino a quando le condizioni del paziente non consentono la somministrazione orale.

La dose di mantenimento deve essere ridotta a 5-7 mg/kg nei soggetti con insufficienza renale o quando il trattamento parenterale è richiesto per più di 48 ore.

Nei reparti di terapia intensiva la dose di carico può essere somministrata, in alternativa, alla dose di 7 mg/kg infusa in 30 minuti, seguita immediatamente da una dose di 10 mg/kg in 4 ore. Dopo un intervallo di 8-12 ore la dose di mantenimento prosegue come descritto.

Il concentrato non deve essere somministrato così com'è ma solo dopo opportuna diluizione in soluzione fisiologica (vedere 6.6).

Somministrare solo per infusione endovenosa lenta.

L'eventuale soluzione diluita residua non può essere riutilizzata e deve essere eliminata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo (vedere 4.4.); deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, miastenia grave.

Uso concomitante di amiodarone, astemizolo, terfenadina, tioridazina, pimozide, droperidolo, alofantrina, cisapride, levacetilmetadolo (vedere 4.5.).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

L'accertamento dell'eventuale ipersensibilità al principio attivo deve tenere conto della possibilità di reazioni crociate tra chinina e chinidina.

La chinina può determinare, per stimolazione dell'ipercinesia insulinica, una grave ipoglicemia potenzialmente letale, specialmente in gravidanza o nelle infezioni gravi e prolungate. I valori glicemici devono essere controllati prima della somministrazione e accuratamente monitorizzati nel corso del trattamento; può essere opportuna la somministrazione preventiva di soluzione glucosata.

L'insorgenza di febbre emoglobinurica ("blackwater fever": triade comprendente emolisi massiva, emoglobinemia e emoglobinuria), una rara reazione di ipersensibilità che può causare insufficienza renale anche ad esito letale, è più frequente nelle donne gravide.

Gli effetti del farmaco possono aggravare le condizioni di soggetti con alterazioni del ritmo cardiaco (e.g. fibrillazione atriale, difetti di conduzione, blocchi) o altre gravi patologie cardiache, asma, emoglobinuria, neurite ottica, tinnito; in questi casi la somministrazione di chinina richiede particolare cautela.

L'infusione rapida può causare ipotensione grave.

L'uso concomitante di meflochina aumenta il rischio di convulsioni e di aritmie; la meflochina può essere somministrata solo dopo un intervallo di almeno 12 ore dall'ultima dose di chinina (vedere 4.5.).

Particolare cautela è richiesta nei soggetti con insufficienza epatica o renale per la conseguente alterata cinetica del farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Associazioni controindicate (evitare l'uso concomitante – vedere 4.3.)

Antiarritmici – Amiodarone: aumento del rischio di aritmie ventricolari; a causa della lunga emivita dell'amiodarone il rischio persiste per diverse settimane (o anche mesi) dopo l'interruzione del trattamento.

Antistaminici - Astemizolo e terfenadina: aumento del rischio di aritmie ventricolari

Antipsicotici – Tioridazina, pimozide e droperidolo: aumento del rischio di aritmie ventricolari.

Antimalarici – Alofantrina: aumento del rischio di aritmie.

Cisapride: aumento del rischio di aritmie ventricolari.

Levacetilmetadolo: aumento del rischio di aritmie ventricolari.

Associazioni che richiedono precauzioni particolari o un aggiustamento del dosaggio

Acidificanti delle urine - Aumento della clearance renale, riduzione dell'emivita e della concentrazione plasmatica di chinina.

Alcalinizzanti delle urine - (e.g. acetazolamide, bicarbonato di sodio): Riduzione della clearance di chinina, aumento dell'emivita e della concentrazione plasmatica di chinina.

Antimalarici – Meflochina: aumento del rischio di convulsioni e di aritmie; questo non impedisce l'uso di chinina per via endovenosa nei casi gravi (vedere 4.2 e 4.4).

Antiulcera peptica - Cimetidina: inibisce il metabolismo e aumenta la concentrazione plasmatica della chinina.

Antiarritmici – Aumento della concentrazione plasmatica di flecainide.

Anticoagulanti – Inibizione dei fattori di coagulazione dipendenti dalla vitamina K e conseguente aumento dell'attività di warfarin e altri antagonisti della vitamina K.

Glicosidi cardiaci – Aumento della concentrazione plasmatica di digossina.

Miorilassanti – (e.g. pancuronio, succinilcolina, tubocurarina) Aumento dell'azione miorilassante e del conseguente rischio di deficit della muscolatura respiratoria.

Interferenze con i test di laboratorio.

La chinina può imbrunire il colore dell'urina e interferire con i seguenti test di laboratorio: dosaggio della chinidina plasmatica (falso aumento); VES (falsa riduzione); determinazione urinaria di: 17-idrossicorticosteroidi, 17-chetosteroidi e catecolamine (falso aumento).

4.6 Gravidanza ed allattamento

La chinina può causare effetti dannosi sulla gravidanza (particolare suscettibilità alla ipoglicemia iperinsulinemica e alla febbre emoglobinurica; vedere 4.4) e sul feto (in particolare, ipoplasia del nervo acustico e conseguente sordità).

Tuttavia, occorre tenere conto della pericolosità della malaria in gravidanza (specialmente nell'ultimo trimestre).

La chinina deve essere somministrata nei casi di assoluta necessità quando i benefici attesi superino i possibili rischi.

La chinina è escreta nel latte materno in concentrazioni inferiori a quelle plasmatiche, nei lattanti con carenza di glucoso-6-fosfato deidrogenasi può causare emolisi grave.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non rilevante (date le condizioni d'uso del prodotto medicinale).

4.8 Effetti indesiderati

Disordini del sangue e del sistema linfatico

Trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, emolisi, coagulopatia, coagulazione intravascolare disseminata, ipoprotrombinemia, metaemoglobinemia.

Raramente: agranulocitosi.

Disordini del metabolismo e della nutrizione

Ipoglicemia, porfiria.

Disordini del sistema nervoso

Cefalea, confusione, agitazione, inquietudine, convulsioni, vertigini.

Disordini oculari

Offuscamento della vista, scotomi, fotofobia, diplopia, riduzione del campo visivo, cecità notturna, cecità temporanea, alterata percezione dei colori, midriasi.

Raramente: cecità.

Disordini uditivi e vestibolari

Tinnito, ipoacusia, sordità (generalmente reversibile), vertigini.

Disordini cardiaci

Angina, tachicardia ventricolare (torsioni di punta), fibrillazione atriale, alterazioni della conduzione atrio-ventricolare.

Disordini vascolari

Ipotensione grave (conseguente ad infusione rapida), vasculiti.

Disordini respiratori, toracici e mediastinici

Dispnea, asma, depressione respiratoria.

Disordini gastrointestinali

Nausea, vomito, dolori addominali.

Disordini epatobiliari

Molto raramente: epatotossicità (epatite colostatica) ed epatiti granulomatose

Disordini cutanei e sottocutanei

Eritemi, eruzioni, prurito, sudorazione profusa, angioedema (specialmente al volto), porpora trombotica trombocitopenica.

Molto raramente: necrosi epidermica tossica (sindrome di Lyell).

Disordini renali ed urinari

Nefrite interstiziale, sindrome uremico emolitica, emoglobinuria

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Reazioni di ipersensibilità – La reazione più frequentemente osservata è un arrossamento cutaneo accompagnato da intenso prurito generalizzato.

Altre reazioni meno frequenti sono: eruzioni cutanee (orticarioidi, papulari, scarlattiniformi), angioedema (specialmente al volto), alterazioni ematologiche (incluse trombocitopenia e coagulazione intravascolare disseminata), insufficienza renale acuta e asma.

Raramente: febbre emoglobinurica (“blackwater fever”) (vedere 4.4.).

Altri – Febbre.

Alterazioni del sito di somministrazione – La chinina è una sostanza molto irritante: dopo l’infusione endovenosa possono verificarsi tromboflebiti.

Lesioni e avvelenamento

Cinconismo – La somministrazione di chinina può causare tossicità dose-dipendente caratterizzata da un tipico corteo sintomatologico “cinconismo”. Nelle forme lievi è presente: tinnito, cefalea, nausea, disturbi visivi (ad esempio: offuscamento, scotomi, fotofobia, alterata percezione dei colori), vertigini, dispnea, febbre. Proseguendo il trattamento o dopo dosi singole elevate compaiono: manifestazioni gastrointestinali (vomito, dolore addominale, diarrea), cardiovascolari (arresto sinusale, ritmo giunzionale, blocco atrio-ventricolare, tachicardia e fibrillazione ventricolari), cutanee (cute calda e

arrossata, eruzioni cutanee), depressione respiratoria, confusione mentale, convulsioni e peggioramento dei disturbi della vista (compresa la cecità temporanea).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio del farmaco, si può avere l'intensificazione degli effetti indesiderati descritti. In particolare, sono possibili alterazioni del ritmo gravi ed anche potenzialmente letali (e.g. arresto sinusale, ritmo giunzionale, blocco atrio-ventricolare, tachicardia e fibrillazione ventricolare), depressione respiratoria e collasso circolatorio.

Per quanto non vi sia certezza che l'incremento della clearance del farmaco acceleri il recupero, il metodo della diuresi forzata si è rivelato più efficace per aumentare l'eliminazione del farmaco assorbito, rispetto ad emodialisi, plasmaferesi, e dialisi peritoneale. E' considerata un'alternativa clinicamente efficace l'emoperfusione con carbone attivo.

L'acidificazione delle urine aumenta l'escrezione renale della chinina, ma in presenza di emoglobinuria aumenta il rischio di blocco renale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci antimalarici, codice ATC: P01BC01

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

La chinina si distribuisce rapidamente in tutto l'organismo (volume di distribuzione $1,80 \pm 3,61$ l/kg in soggetti normali). Questo volume si riduce nelle forme acute di malaria (0,78 l/kg). Il 40% della chinina si concentra negli eritrociti. Il 90% circa della chinina nel plasma si lega alle proteine plasmatiche; la percentuale cresce nelle forme gravi di malaria, quando si concentrano nel plasma alti livelli di α -1-glicoproteine acide. Queste ultime neutralizzano la tossicità del dosaggio elevato e della somministrazione prolungata del farmaco, riducendo la sua frazione libera. La concentrazione delle α -1-glicoproteine acide diminuisce con il miglioramento delle condizioni del paziente, ma diminuisce anche la concentrazione di chinina, in seguito all'aumento del volume apparente di distribuzione e della clearance sistemica. La gravità dell'infezione malarica altera la farmacocinetica delle chinina in particolare riducendo il volume di distribuzione apparente e la clearance sistemica; l'emivita

del farmaco varia da 4,1 a 11,1 ore e si osserva un prolungamento nei pazienti anziani, nei pazienti con epatite e nei pazienti con insufficienza renale cronica.

Metabolismo ed escrezione

Il metabolismo della chinina è prevalentemente epatico e quantitativamente rilevante: solo il 20% di una dose viene escreto inalterato nelle urine; il resto viene ossidato a composti idrossilati, che vengono eliminati per via renale. I metaboliti identificati sono i derivati 2 o 6 idrossichinolinici e la 3 idrossichinina. Nelle urine si rilevano anche la chinina 10, 11 epossido e la chinina 10, 11 didrodiolo. Dopo somministrazione ripetuta non si verificano fenomeni di accumulo nell'organismo. Nelle forme di malaria, associate a compromissione epatica, il metabolismo della chinina può essere rallentato.

L'escrezione renale, che oltre che per filtrazione glomerulare sembra avvenire per secrezione tubulare, è aumentata dall'acidificazione dell'urina. Circa il 5% del farmaco è eliminato con le feci. Non vi sono ancora prove certe dell'esistenza di una circolazione entero-epatica. Piccole quantità di chinina si ritrovano nella bile e nella saliva.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici hanno scarsa rilevanza clinica alla luce della vasta esperienza acquisita con l'uso della chinina nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Il medicinale non deve essere miscelato con alcali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare il prodotto al riparo dalla luce.

Utilizzare subito e non riutilizzare la soluzione diluita.

Non utilizzare il concentrato se l'aspetto è alterato (vedere 3).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro giallo da 2 ml tipo 1 (Ph. Eur.).

Confezione da 10 fiale.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Prima della somministrazione il concentrato deve essere opportunamente diluito con almeno 10 volumi di soluzione fisiologica.

Il concentrato deve essere utilizzato immediatamente dopo l'apertura della fiala.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Agenzia Industrie Difesa - Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare

Via XX settembre 123/A

00187 Roma

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 036310011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

11/10/2005 (data prima autorizzazione)

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

11/10/2005