

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CHININA SOLFATO NOVA ARGENTIA 250 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene

Principio attivo: chinina solfato 250 mg

Eccipienti con effetti noti: saccarosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della malaria non complicata causata da ceppi di *Plasmodium falciparum*.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: 500-750 mg ogni 8 ore per 10-14 giorni, quando l'infezione è provocata da ceppi resistenti alla cloroquina; 250-1000 mg ogni 8 ore per 6-12 giorni per le altre infezioni malariche.

Bambini: 8,3 mg/kg di peso corporeo ogni 8 ore.

Insufficienza renale

In pazienti con malaria non complicata e insufficienza renale cronica grave, il dosaggio raccomandato include una singola dose di carico di 500 mg seguita dopo 12 ore da dosi di mantenimento di 250 mg ogni 12 ore.

Insufficienza epatica

In pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Istruzione per l'uso

Assumere questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medico stabilirà la dose più adatta a lei in base alle sue condizioni di salute.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo (si tenga conto della possibilità di reazione crociata tra chinina e chinidina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Miastenia gravis: la chinina ha attività di blocco neuromuscolare e può peggiorare la debolezza muscolare nei pazienti affetti da miastenia gravis.
- Carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi: emolisi e anemia emolitica possono manifestarsi in soggetti con carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi trattati con chinina. La somministrazione di chinina deve essere interrotta immediatamente in caso di emolisi.
- Prolungamento dell'intervallo QT.
- Neurite ottica.
- Anamnesi di reazioni di ipersensibilità associate a un precedente uso di chinina.

Queste includono anche:

- porpora trombotica trombocitopenica o sindrome uremica emolitica, trombocitopenia,
- febbre emoglobinurica (emolisi acuta intravascolare, emoglobinuria ed emoglobinemia).

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

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni di 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'increzione 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 monitorati nel corso del trattamento; può essere opportuna la somministrazione preventiva di soluzione glucosata.

L'insorgenza di febbre emoglobinurica ("blackwater fever": caratterizzata da 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.s. 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'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 all'ultima dose di chinina (vedere paragrafo 4.5).

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti: il medicinale contiene *saccarosio*, pertanto non deve essere assunto da pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento glucosio-galattosio o insufficienza saccarasi-isomaltasi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La chinina solfato può interferire con i seguenti farmaci:

- inibitori del CYP450 (CYP3A4: per es. eritromicina, saquinavir, ketoconazolo e troleamdomicina; non specifici: per es. cimetidina e ranitidina), in quanto può verificarsi una diminuzione del metabolismo della chinina con conseguente aumento della tossicità;
- induttori del CYP450 (CYP3A4: per es. rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoina), in quanto può verificarsi un aumento del metabolismo della chinina con conseguente diminuzione dell'efficacia;
- substrati del CYP1A2 (per es. teofillina e aminofillina): la somministrazione contemporanea di chinina e teofillina o aminofillina può diminuire la concentrazione plasmatica della teofillina e può ridurre l'effetto di teofillina e aminofillina;
- substrati del CYP3A4 (per es. atorvastatina): la chinina aumenta la concentrazione plasmatica della atorvastatina, aumentando così il rischio di miopatia o rabdomiolisi;
- substrati del CYP2D6 (per es. desipramina): la chinina diminuisce il metabolismo della desipramina nei metabolizzatori rapidi CYP2D6 ma non ha effetti nei metabolizzatori lenti CYP2D6;
- antiacidi contenenti alluminio e/o magnesio possono ritardare o diminuire l'assorbimento della chinina;
- agenti alcalinizzanti urinari (acetazolamide, sodio bicarbonato) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche della chinina;
- digossina: la co-somministrazione può determinare un aumento della concentrazione plasmatica della digossina e una riduzione della sua clearance biliare; pertanto se la co-somministrazione fosse necessaria, si raccomanda di monitorare e aggiustare la dose di digossina;

- farmaci che prolungano l'intervallo QT (astemizolo, meflochina, droperidolo, iloperidone, lapatinib, sunitinib, metadone, cisapride, terfenadina, pimoxido e chinidina): per un aumentato rischio di cardiotoxicità;
- bloccanti neuromuscolari (pancuronio, succinilcolina, tubocurarina): la chinina può aumentare l'effetto di blocco neuromuscolare della succinilcolina e della tubocurarina.
- ciclosporina: la chinina può ridurre la concentrazione plasmatica della ciclosporina diminuendone l'efficacia;
- flecainide: la chinina può interferire con il metabolismo della flecainide aumentandone la tossicità (aritmie cardiache);
- metformina: la chinina può aumentare la concentrazione plasmatica della metformina per riduzione della clearance;
- ritonavir: la co-somministrazione di chinina e ritonavir può determinare un aumento della concentrazione plasmatica della chinina e di conseguenza aumentarne la tossicità;
- warfarin e anticoagulanti orali: la chinina può aumentare l'azione del warfarin e di altri anticoagulanti orali;
- eparine: la chinina può interferire con l'effetto anticoagulante.

In particolare:

Associazioni controindicate (evitare l'uso concomitante – vedere paragrafo 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 – (es. *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 paragrafi 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).

Inoltre, la chinina può interagire con il succo di pompelmo che, inibendo il CYP450, può ridurre il metabolismo della chinina e aumentarne la tossicità.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

La chinina può causare effetti dannosi sulla gravidanza (in particolare suscettibilità alla ipoglicemia iperinsulinemica e alla febbre emoglobinurica) (vedere paragrafo 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.

Allattamento

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

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

Chinina solfato compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari a causa di possibili disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati della chinina organizzati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA. Non sono disponibili dati sufficienti per stabilire la frequenza dei singoli effetti elencati.

Patologie cardiache

Angina pectoris

Torsione di punta

Vasculiti

Aritmie ventricolari

Fibrillazione atriale

Alterazioni della conduzione atrio-ventricolare.

Ipotensione grave (conseguente ad infusione rapida)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eritema multiforme

Eruzioni cutanee

Edema facciale

Angioedema (specialmente al volto)

Arrossamento cutaneo transitorio

Prurito

Fotosensibilità

Sudorazione eccessiva

Necrosi epidermica tossica (sindrome di Lyell).

Porpora trombotica trombocitopenica.

Patologie endocrine

Ipoglicemia

Patologie gastrointestinali

Disfagia
Dolore epigastrico
Dolori addominali
Nausea
Vomito

Patologie del sistema emolinfopoietico

Trombocitopenia
Leucopenia
Pancitopenia
Porfiria
Emolisi
Coagulopatia
Coagulazione intravascolare disseminata
Ipoprotrombinemia
Metaemoglobinemia
Mielosoppressione
Agranulocitosi.

Patologie epatobiliari

Epatotossicità (epatite colostatica) ed epatiti granulomatose

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità
Fotosensibilità
Lupus anticoagulante

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Miastenia gravis

Patologie del sistema nervoso

Apprensione
Confusione
Emicrania, cefalea
Agitazione, inquietudine
Sincope
Vertigini, convulsioni

Patologie dell'occhio

Visione dei colori anomala
Vista annebbiata
Diplopia
Nistagmo
Fotofobia
Scotoma
Disturbi della vista

Restringimento del campo visivo
Cecità notturna, cecità temporanea
Midriasi.
Raramente: cecità.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Ototossicità
Tinnito
Ipoacusia
sordità (generalmente reversibile)
vertigini.

Patologie renali e urinarie

Febbre emoglobinurica
Sindrome uremico-emolitica
Nefrite interstiziale
Nefrotossicità
Emoglobinuria.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Asma
Infiltrato polmonare
Depressione respiratoria
Dispnea

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

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).

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 paragrafo 4.4).

Altri – Febbre.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio della chinina è associato con gravi complicazioni, incluso deficit visivo, ipoglicemia, aritmia cardiaca e morte. Il deficit visivo può andare dalla visione offuscata e deficit della percezione dei colori fino alla restrizione del campo visivo e cecità permanente.

Il cinchonismo si manifesta virtualmente in tutti i pazienti in sovradosaggio. I sintomi comprendono emicrania, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, tinnito, vertigini, deficit auditivo, sudorazione, visione offuscata, sordità, cecità, grave aritmia cardiaca, ipotensione e collasso circolatorio.

La tossicità a carico del sistema nervoso centrale (sonnolenza, perdita di conoscenza, atassia, convulsioni, depressione respiratoria e coma) è stata segnalata in seguito a sovradosaggio di chinina così come edema polmonare e sindrome da distress respiratorio negli adulti.

La maggior parte delle reazioni sono dose-correlate, tuttavia, alcune reazioni possono essere idiosincrasiche, con variabilità tra pazienti nella risposta agli effetti della chinina. Una dose letale di chinina non è stata ancora identificata, tuttavia sono stati segnalati esiti fatali in seguito ad assunzione di 2-8 grammi negli adulti.

La chinina, come la chinidina, ha caratteristiche antiaritmiche di classe I. La cardiotoxicità della chinina è dovuta alla sua azione inotropica negativa e al suo effetto sulla conduzione cardiaca che causa una riduzione della frequenza di depolarizzazione e conduzione e un aumento del potenziale d'azione e del periodo refrattario.

Variazioni dell'ECG sono state osservate con sovradosaggio di chinina e includono tachicardia sinusale, prolungamento del tratto PR, inversione della curva T, blocco di branca e prolungamento dell'intervallo QT.

Per la sua attività alfa-bloccante, la chinina può causare ipotensione e peggioramento della depressione miocardica per diminuzione della perfusione coronarica.

Il sovradosaggio di chinina è stato associato anche a ipotensione, shock cardiogenico e collasso circolatorio, aritmia ventricolare, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, ritmo idioventricolare, torsione di punta, bradicardia e blocco atrioventricolare.

La chinina è rapidamente assorbita e il tentativo di rimozione dallo stomaco per mezzo della lavanda gastrica può non essere efficace. Dosi multiple di carbone vegetale hanno diminuito le concentrazioni plasmatiche della chinina. La diuresi acida forzata, l'emodialisi, l'emoperfusione con colonna di carbone e scambi di plasma non sono stati significativamente efficaci nell'aumentare l'eliminazione della chinina.

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: Antimalarici, codice ATC: P01BC01

La chinina è uno schizonticida, con attività contro il Plasmodium vivax, Plasmodium malariae e Plasmodium falciparum. Il farmaco non è attivo contro gli sporozoi o le forme pre-eritrocitarie di questi organismi. Gli effetti gametocidi valgono per il P. vivax e il P. malariae, ma non per il P. falciparum. Il meccanismo d'azione della chinina non è stato ancora completamente chiarito. Il

farmaco potrebbe intercalarsi tra le catene del DNA bloccandone le attività oppure potrebbe interferire con l'uptake dell'ossigeno o con il metabolismo dei carboidrati. La chinina potrebbe anche aumentare il pH intracellulare. Nel muscolo scheletrico, la chinina aumenta il periodo di refrattarietà del muscolo e diminuisce l'eccitabilità della placca motoria. La risposta tensiva del muscolo a un singolo stimolo è aumentata. L'effetto netto è una riduzione dell'attività del muscolo scheletrico. La chinina ha effetti antipiretici, analgesici e ossitocici. Ha effetti cardiaci simili a quelli della chinidina che è uno stereoisomero della chinina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La massima concentrazione ematica dopo somministrazione orale viene raggiunta dopo 1-3,2 ore. In pazienti con insufficienza renale cronica e in soggetti con normale funzione renale, la massima concentrazione ematica dopo la somministrazione orale di 600 mg viene raggiunta rispettivamente dopo 4,5 ore e 1,6 ore. Biodisponibilità dopo somministrazione orale 76-88%.

Distribuzione

La chinina si distribuisce rapidamente in tutto l'organismo (volume di distribuzione 1,80-3,61 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. La chinina attraversa la barriera placentare.

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.

Emivita di eliminazione: 4,1 – 11,1 ore. In soggetti anziani, con epatite o con insufficienza renale cronica l'emivita di eliminazione va da 12 a 26 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Eccipienti: amido di mais, talco, magnesio stearato, sodio amido glicolato, silice precipitata, cellulosa microcristallina.

Eccipienti per il rivestimento: gomma lacca, olio di ricino, gomma arabica, gelatina, talco, titanio biossido, silice precipitata, magnesio carbonato pesante, saccarosio, cera carnauba.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel confezionamento originale ben chiuso, al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in polivinilcloruro additivato con biossido di titanio ed accoppiato ad alluminio laccato con vernice incolore termosaldante per PVC.

Involucro esterno costituito da un astuccio in cartone litografato.

Confezione da 20 compresse rivestite.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Industria Farmaceutica NOVA ARGENTIA S.p.A. – Piazza Sant'Angelo, 1 – Milano

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

CHININA SOLFATO NOVA ARGENTIA 250 mg compresse rivestite - 20 compresse rivestite
AIC 030470013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

17 dicembre 1993

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del...