

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Quinine Sulphate Actavis 200 mg filmuhúðaðar töflur.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af kínín sulfati.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar, hringlaga, kúptar, filmuhúðaðar töflur áletraðar „QC“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

- 1) Meðferð við falciparum malaríu.
- 2) Meðferð og fyrirbyggjandi meðferð við sinadrætti í fótum að næturlagi hjá fullorðnum og öldruðum, þegar sinadráttur veldur reglulega truflunum á svefni (sjá kafla 4.2 og 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fyrir meðferð við falciparum malaríu:

Fullorðnir (þ.m.t. aldraðir) og börn 12 ára og eldri: 600 mg á 8 klst. fresti í 7 sólarhringa. Skammtar geta farið eftir stærð sjúklings, alvarleika sýkingar og merkjum um nýrna- eða lifrarsjúkdóma, en þá skal auka tímann milli skammta vegna lengri helmingunartíma lyfsins.

Ef fyrir liggur grunur eða víska um kínín ónæmi við lok meðferðar má veita frekari meðferð með öðru hvoru eftirtalinna lyfja:

1. Doxycyclín 200 mg á sólarhring (sem stakan skammt eða skipt í 2 skammta) í a.m.k. 7 sólarhringa.
2. Clindamycín 300 mg fjórum sinnum á sólarhring í 5 sólarhringa.

Börn 11 ára og yngri: 10 mg/kg á 8 klst. fresti í 7 sólarhringa.

Fyrir meðferð og fyrirbyggjandi meðferð við sinadrætti í fótum að næturlagi:

Fullorðnir (þ.m.t. aldraðir):

Ráðlagður skammtur er 200 mg fyrir svefn. Hámarksskammtur er 300 mg.

Allt að 4 vikur geta liðið áður en fækkun sinadrátta kemur fram. Fylgjast þarf vel með sjúklingum á fyrstu stigum meðferðar m.t.t. aukaverkana. Ef enginn ávinningur er af meðferðinni eftir 4 vikur skal hætta henni. Gera skal hlé á meðferðinni á u.þ.b. þriggja mánaða fresti til að meta nauðsyn áframhaldandi meðferðar með kíníni.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna.
- Blóðrauðamiga.

- Sjóntaugarbólga (optic neuritis).
- Eyrnasuð.
- Vöðvaslensfár - kínín getur valdið alvarlegum öndunarerfiðleikum og erfiðleikum við að kyngja hjá þessum sjúklingum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

- Notkun kíníns getur valdið kínabarkareitrun (cinchonism), sem yfirleitt er alvarlegra við ofskömmtnun en getur einnig komið fyrir við notkun venjulegra meðferðarskammta. Vara þarf sjúklinga við að taka meira en ráðlagða skammta vegna möguleikans á alvarlegum og óafturkræfum aukaverkunum við ofskömmtnun. Hætta skal meðferð við sinadrætti ef fram koma einkenni kínabarkareitrunar. Einkennin eru m.a. eyrnasuð, minnkuð heyrn, höfuðverkur, ógleði og sjóntruflanir (sjá kafla 4.8 og 4.9).
- Ofnæmi fyrir kíníni getur einnig komið fram með einkennum kínabarkareitrunar ásamt ofsakláða, húðroða, kláða, útbrotum, hita, ofnæmisþjúgi, öndunarerfiðleikum og astma.
- Kínín skal nota með varúð hjá sjúklingum með gáttatif eða aðra alvarlega hjartasjúkdóma þar sem það getur valdið prótombínlækkun.
- Notkun kíníns hjá sjúklingum sem áður hafa þjáðst af langvinnri malaríu sem ekki hefur verið meðhöndluð með fullnægjandi hætti, getur valdið ástandi með hita og dökku þvagi (blackwater fever). Í sumum tilfellum gæti glúkósa-6-fosfat dehydrógenasa skortur hinsvegar hafa haft áhrif. Sjúklingar með glúkósa-6-fosfat dehydrógenasa skort og malaríu eða sem taka kínín við sinadrætti geta verið í aukinni hættu á rauðalosblóðleysi við meðferð með kíníni.
- Ekki skal halda kíníni frá þunguðum konum með lífshættulega malaríu (sjá kafla 4.6).
- Við meðferð með kíníni þarf að fylgjast með merkjum um þróun ónæmis.
- Fyrir notkun við sinadrætti í fótum að næturlagi þarf að meta ávinning á móti hættu á umtalsverðum aukaverkunum og milliverkunum (sjá hér að ofan og kafla 4.5 og 4.8). Þessi hætta hefur sérstakt vægi hjá öldruðum. Notkun kíníns skal einungis íhuga þegar sinadrættir eru mjög sársaukafullir eða tíðir, þegar búið er að útiloka aðra viðráðanlega orsakavalda sinadráttar og þegar meðferðir án lyfja hafa reynst árangurslausar. Ekki skal nota kínín súlfat við meðhöndlun sinadráttar hjá þunguðum konum (sjá kafla 4.6).
- Kínín getur valdið ófyrirsjáanlegri, alvarlegri og lífshættulegri blóðflagnafæð sem talin eru vera einstaklingsbundin og óeðlileg ofnæmisviðbrögð. Kínín skal ekki ávísa eða gefa sjúklingum sem hafa áður fundið fyrir einhverjum aukaverkunum kíníns, þar á meðal í tónik drykk eða öðrum drykkjarvörum. Sjúklingum skal sagt að hætta meðferð og ráðfæra sig við lækni ef merki um blóðflagnafæð koma fram, s.s. óútskýrðir marblettir eða blæðing.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á kínín

Umbrot kíníns fer fram með sýtókróm P450 oxunarferlum í lifur, mestmegnis CYP3A4. Samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla, þ.á m. azól sveppalyfja og HIV próteasa hemla, getur valdið aukinni hættu á kíníneitrun. Samhliða notkun CYP3A4 vaka (inducers), þ.á m. rifampicíns, barbitúrsýrusambanda, karbamazepína og fenýtoíns, getur valdið því að kínín nær ekki æskilegum styrk í sermi. Sýna þarf aðgát þegar kínín er notað með öðrum efnum sem eru umbrotin af CYP3A4, einkum þeim sem valda lengingu á QT bili.

Áhrif kíníns á önnur lyf

Styrkur flecaníðs, digoxíns og mefloquins í plasma getur aukist.

Amantadín: Kínín getur dregið úr úthreinsun amantadíns um nýru.

Ciclosporín: Kínín getur lækkað plasmabéttni ciclosporíns.

Hjartaglykósíðar: Kínín eykur plasmabéttni hjartaglykósíða sem gefnir eru samhliða, svo sem dígoxíns, og því getur verið nauðsynlegt að minnka skammta þeirra niður í helming af viðhaldsskammti.

Aðrar lyfjamilliverkanir

Aukin hætta er á hjartsláttartruflunum frá sleglum með öðrum lyfjum sem lengja QT bilið, þ.m.t. amiodaron, moxifloxacin, pimozíð, thioridzín og halofantrín.

Lyf við hjartsláttaróreglu: Forðast skal samhliða notkun amiodarons vegna aukinnar hættu á hjartsláttartruflunum frá sleglum. Plasmabéttni flecainidíns eykst við notkun kíníns. Samhliða notkun kínidíns getur aukið hættu á kínabarkareitrun.

Sýklalyf: Aukin hættu er á hjartsláttartruflunum frá sleglum þegar moxifloxacín er gefið með kíníni. Rifampicín getur lækkað kíníngildi í sermi og þar með dregið úr áhrifum þess.

Segavarnarlyf: Kínín getur valdið prótombínlækkun og aukið áhrif segavarnarlyfja.

Andhistamín: Forðast skal samhliða notkun terfenadíns vegna aukinnar hættu á hjartsláttartruflunum frá sleglum.

Malaríulyf: Skv. framleiðanda artemether með lumefantríni skal forðast samhliða notkun. Aukin hættu er á krömpum við samhliða notkun mefloquins. Chloroquin og kínín virðast vinna hvort á móti öðru þegar lyfin eru gefin saman við malaríu af völdum *P. falciparum*. Plasmabéttni primaquins minnkar.

Gedrofslyf: Aukin hættu er á hjartsláttartruflunum frá sleglum og samhliða notkun pimozíðs eða thioridazíns skal forðast.

Sykursýkislyf: Aukin hættu er á blóðsykurlækkun þegar lyfin eru tekin samhliða.

Suxamethoníum: Kínín eykur tauga-vöðva áhrif suxamethoníums.

Magasárslyf: Cimetidín er hemill á umbrot kíníns, sem leiðir til aukningar á plasmabéttni þess.

4.6 Meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Kínín getur valdið fósturgöllum á miðtaugakerfi og útlimum. Greint hefur verið frá eitruverkunum vegna útsetningar fyrir ljósi (phototoxicity) og heyrmarleysi nýbura eftir notkun stórra skammta kíníns á meðgöngu. Kínín súlfat skal ekki nota á meðgöngu nema ávinningur sé meiri en áhættan.

Meðferð á falciparum malaríu: Almenn er ekki litið á þungun sjúklings með malaríu sem frábendingu fyrir notkun kíníns. Þar sem malaríusýking getur verið alvarleg á meðgöngu og sett bæði móður og fóstur í hættu er erfitt að réttlæta að nota ekki kínín þegar ekki er um aðra viðeigandi meðferð að ræða.

Fyrirbyggjandi meðferð við sinadrætti í fótum að næturlagi: Kínín súlfat skal ekki nota við sinadrætti á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Kínín súlfat berst í brjóstamjólk en ekki hefur verið greint frá neinum vandamálum hjá mönnum. Þó skal ekki gefa kínín súlfat meðan á brjóstagjöf stendur nema ávinningur vegi þyngra en áhætta.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Kínín getur valdið sjón- og jafnvægistruflunum og því þarf að ráðleggja sjúklingum að aka hvorki né stjórna vélum ef þeir finna fyrir slíku.

4.8 Aukaverkanir

Kínabarkareitrun er algengari við ofskömmtun en getur einnig komið fram við notkun ráðlagðra skammta kíníns. Í vægari tilvikum eru einkennin eyrnasuð, skert heyrn, útbrot, höfuðverkur, ógleði og sjóntruflanir. Í alvarlegri tilvikum geta komið fram einkenni frá meltingarfærum, eituráhrif á augu, miðtaugakerfistruflanir, eituráhrif á hjarta og dauði (sjá kafla 4.9). Áhrif á sjón geta verið óskýr sjón, brenglað litaskyn, sjónsviðsskerðing og alger blindi.

Blóð og eitlar: Blóðflagnafæð, segamyndun í bláæðum, prótombínlækkun, blóðrauðamiga, þvagþurrð, blóðlýsu-þvageitrunar heilkenni, blóðfrumnafeð, blóðlýsa, kyrningaskortur og purpurásótt með blóðflagnafæð (thrombocytopenic purpura) hafa verið tilkynnt.

Ónæmiskerfi: Greint hefur verið frá exemlíkri húðbólgu, bjúgi, roðapotum og flatskæningi (lichen planus). Ofnæmisviðbrögð s.s. astmi, ofnæmisbjúgur, ljósnæmi, hiti og húðroði, hiti, kláði, purpurásótt með blóðflagnafæð og ofsakláði hafa einnig komið fram.

Efnaskipti og næring: Blóðsykurfali getur komið fyrir eftir inntöku en er algengara við gjöf utan meltingarveggar.

Gedræn vandamál: uppnám, rugl.

Taugakerfi: Greint hefur verið frá höfuðverk, jafnvægistruflunum, æsingi, meðvitundarmissi, dái og dauða.

Augu: þokukennd sjón, brengluð litaskynjun, takmörkun sjónsviðs.

Eyru og völundarhús: eyrnasuð, skert heyrn

Hjarta: Fram geta komið leiðslutruflanir milli gátta og slegla og blóðþrýstingsfall með veikum púlsi. Lenging á QT-bili, lenging á QRS-bylgju og útlött T-bylgja hafa komið fram við notkun meðferðarskammta.

Öndunarferi, brjósthol og miðmæti: berkjukrampi, mæði getur komið fyrir.

Meltingarferi: Niðurgangur, ógleði, uppköst og kviðverkir geta komið fyrir við langtíma notkun á kíníni.

Húð og undirhúð: roði, útbrot, ofsakláði, exem (eczematous), húðbólga, bjúgur, roðapöt, flatskæningur, kláði, ljósnæmi.

Stoðkerfi og stoðvefur: Vöðvaslappleiki getur komið fyrir, versnun vöðvaslensfárs

Nýru og þvagferi: Skert nýrnastarfsemi og bráð nýrnabilun sem geta stafað af virkjun ónæmiskerfisins eða blóðrásarbilun.

Æxlunarferi og brjóst: Eitrunarskammtar kíníns geta valdið fósturláti en óskynsamlegt er að gefa lyfið ekki ef annað minna eittrað malaríulyf er ekki fyrir hendi.

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Ofskömmun kíníns getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þ.á m. óafturkræfu sjóntapi og getur verið lífshættuleg. Við bráða ofskömmun geta einkenni kínabarkareitrunar komið fram, þ.m.t. krampar, ógleði, uppköst, eyrnasuð, heyrnarleysi, höfuðverkur, æðavíkkun og sjóntruflanir.

Einkenni marktækrar ofskömmunar eru krampar, minnkuð meðvitund, dá, öndunarbæling, QT lenging, hjartsláttatruflanir frá sleglum, hjartalost og nýrnabilun. Greint hefur verið frá dauðsföllum hjá fullorðnum eftir töku á 2-8 g. Stórir skammtar af kíníni valda vansköpunum og geta valdið fósturláti.

Meðferð

Vísa skal börnum (<5 ára) sem hafa neytt einhvers magns á spítala. Vísa skal eldri börnum og fullorðnum á spítala ef meira en 30mg/kg af kínínbasa hefur verið tekið.

300 mg kínín sulfat jafngildir 248 mg kínínbasa.

Kínín frásogast hratt. Íhuga skal lyfjakol (50g fyrir fullorðna; 1g/kg fyrir börn) ef sjúklingur kemst í læknishendur innan 1 klst. frá inntöku meira en 30mg/kg kínínbasa eða ef barn undir 5 ára hefur tekið inn eitthvað magn. Endurteknir skammtar lyfjakola munu auka brotthvarf.

Fylgjast skal með sjúklingnum í a.m.k. 12 klst. eftir inntöku. Fylgjast skal með hjartaleiðni og hjartslætti, elektrólýtum í sermi, glúkósa í blóði og sjón.

Önnur meðferð er aðallega við einkennum eins og að viðhalda blóðþrýstingi, öndun, nýrnastarfsemi, meðhöndlun taktruflana, krömpum, blóðsykurslækkun og blóðsýringu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Metanólkínólínar, kínín, ATC flokkur: P01B C01.

Kínín er kínabarkar alkalóíð og 4-metanólkínólín malaríulyf, sem er hraðvirkt blóð schizontosíð með verkun gegn *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* og *P. malariae*. Það er virkt gegn kynfrumumæðrum (gametocytes) *P. malariae* og *P. vivax* en ekki gegn þroskuðum kynfrumumæðrum *P. falciparum*. Þar sem það hefur enga virkni gegn utan-rauðkorna stigi (exoerythrocyte) veitir kínín ekki fulla lækningu á *P. vivax* eða *P. ovale* malaríu.

Kínín hefur áhrif á hreyfipynnu (motor end-plate) beinagrindarvöðva og lengir torleiðnitíma. Eins og kínidín er kínín natríumgangaloki og hefur því staðbundin deyfandi áhrif og getur bæði dregið úr og aukið hjartsláttartruflanir.

Verkunarmáti kíníns er ekki þekktur í smáatriðum en mögulegt er að það hafi áhrif á virkni leysikorna eða kjarnsýrumyndunar í sníkjudýrunum sem valda malaríu.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf kíníns breytast umtalsvert við malaríusýkingu. Aðal breytingarnar eru minnkun á bæði dreifingarrúmmáli og úthreinsun.

Frásog: Kínín frásogast hratt og nær fullkomlega frá meltingarvegi og hámarksþéttni í blóðrás næst u.þ.b. 1-3 klst. eftir inntöku kínín súlfats.

Dreifing: Próteinbinding í plasma er u.þ.b. 70% hjá heilbrigðum einstaklingum og hækkar í 90% eða meira hjá sjúklingum með malaríu.

Kínín dreifist vel um allan líkamann. Þéttni í mænuvökva sjúklinga með malaríu í heila hefur verið um 2-7% af þéttni í plasma.

Umbrot: Kínín verður fyrir verulegum umbrotum í lifur og skilst hratt út, aðallega með þvagi. Mat á hlutfalli óbreytts kíníns sem skilið er út með þvagi er breytilegt frá minna en 5% til 20%. Lyfjahvörf kíníns breytast umtalsvert við malaríusýkingu með minnkun á bæði dreifingarrúmmáli og úthreinsun.

Brotthvarf: Útskilnaður eykst í súru þvagi. Helmingunartími brotthvarfs er u.þ.b. 11 klst. hjá heilbrigðum einstaklingum en getur verið lengri hjá sjúklingum með malaríu. Kínín kemur einnig fram í litlum mæli í galli og munnvatni.

Kínín fer yfir fylgju og berst í brjóstamjólki.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Á ekki við.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Taflan inniheldur einnig: natríumlaurylsúlfat, póvidón, örkristallaðan sellulósa (E460), natríumkroskarmellósa, magnesíumstearat, herta jurtaolíu.

Töfluhúðin inniheldur: hýprómellósa, hýdroxýprópýl sellulósa, miðlungs löng þríglýseríð, makrógól 3350, títantvíoxíð (E171).

6.2 Ósamrýmanleiki

Enginn þekktur.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C á þurrum stað.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pakkningar eru stíf pólýprópýlen eða pólýetýlen töfluglós með tróði úr frauðplasti eða pólýetýleni og smelluloki úr pólýetýleni. Ef skortur er á þessum umbúðum má í staðinn nota brún glerglós með skrúfuðum tappa og tróði úr frauðplasti eða bómull.

Lyfið gæti einnig verið í þynnupakkningum í pappaskjum:

a) Pappaaskja: Áprentuð pappaaskja framleidd úr hvítum pappa.

b) Þynnupakking: (i) 250 µm stíft hvítt PVC. (ii) 20 µm áprentuð álþynna með 5-7 g/m² PVC eða PVdC lakki til hitalokunar á bakhlið.

Pakkningastærðir: 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168, 180, 250, 500, 1000 filmuhúðaðar töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis UK Limited
Whiddon Valley
Barnstaple
N Devon EX32 8NS
Bretlandi

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/10/108/01.

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. mars 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

23. nóvember 2010.