

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

A-QS 200[®] Kininesulfaat-dihydraat 200 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

A-QS 200 bevat 200 mg Kininesulfaat-dihydraat, overeenkomend met 165 mg Kinine per tablet.

Hulpstof met bekend effect: natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van niet ernstige chloroquineresistente malaria tropica.

Het verdient aanbeveling bij het voorschrijven van malariamiddelen rekening te houden met de richtlijnen die door de Hoofdinspectie en Volksgezondheid in overeenstemming met de richtlijnen van de WHO zijn uitgevaardigd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen:

1800 mg (9 tabletten) verdeeld over drie giften (om de 8 uur) per dag.

Kinderen vanaf 6 jaar:

10 mg/kg lichaamsgewicht per keer, drie maal daags (om de 8 uur).

Wijze van toediening

De tabletten dienen na de maaltijd te worden ingenomen.

De behandelingsduur is tot 7 dagen nadat de patiënt koortsvrij is.

Bij gelijktijdige aanwezigheid van een infectie met *P. vivax* of *P. ovale* wordt hierna een behandeling met Primaquine gedurende 14 dagen gegeven ter voorkoming van recidieven.

Het is ook mogelijk de kuur met Kinine, indien nodig geacht, te combineren met aanvullende malariamiddelen (bijv. pyrimethaminesulfadoxine combinatie), zie hiervoor de vakliteratuur.

Indien na een complete kuur met Kinine klinische genezing niet bereikt wordt, dan dient er een alternatieve adequate therapie te worden gegeven. Het is daarom belangrijk om het aantal parasieten in het bloed (rode bloedcellen) tot 4 weken na het begin van de behandeling te controleren.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor Kinine of aanverwante stoffen (bv. Kinidine) of voor één van de hulpstoffen;
- Glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie;
- Bestaande hemoglobinurie gepaard gaande met malaria;
- Neuritis optica;
- Tinnitus.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hartaandoeningen

Kinine heeft dosisafhankelijke QT-verlengende effecten. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met aandoeningen die predisponerend zijn voor QT-verlenging en bij patiënten met atrioventriculair blok.

Voorzichtigheid is geboden bij atriumfibrillatie en andere ernstige hartafwijkingen. Tevens is voorzichtigheid geboden bij myastenia gravis.

Kinine voorkomt niet de recidieven van malaria tertiana, malaria ovale en malaria quartana. Resistentie kan optreden.

Aangezien Kinine wordt gemetaboliseerd in de lever en wordt uitgescheiden als metabolieten in de urine, is het verstandig bij patiënten met verminderde nier- of leverfuncties de Kininespiegels in het bloed te controleren. Bij ernstige nierfunctiestoornissen dient verlaging van de dosering te worden overwogen.

Het gelijktijdig gebruik van Kinine en Chloroquine of Mefloquine wordt ontraden (zie ook rubriek 4.5 Interacties).

Bij het optreden van hemolyse dient de therapie met Kinine onmiddellijk te worden gestopt.

Bij het optreden van overgevoeligheidsverschijnselen dient de therapie met Kinine onmiddellijk te worden gestopt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op Kinine:

- Voorzichtigheid is geboden wanneer Kinine wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen die de QT-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.4).
- Kinine wordt in de lever gemetaboliseerd door cytochroom P450- enzymen, voornamelijk CYP3A4 (zie rubriek 5.2). Krachtige CYP3A4-remmers kunnen het metabolisme van Kinine verminderen. Verhoogde Kinine-toxiciteit is mogelijk bij gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-remmers, zoals azolen en antiretrovirale geneesmiddelen .
 - Gelijktijdige toediening van ritonavir en kinine bij gezonde volwassenen, resulteerde in een verhoging van de C_{max} en AUC van kinine en een verlaging van de kinineklaring (CL/F). De C_{max} en AUC van 3-hydroxyquinone, de belangrijkste metaboliet van kinine, waren verlaagd.
 - Gelijktijdige toediening van ketoconazole en kinine verlaagde de vorming van 3-hydroxyquinone.
 - Gelijktijdige toediening van cimetidine en kinine bij gezonde volwassenen, resulteerde in een toename van de kinine bloedspiegels en een afname van de kinineklaring.
- Suboptimale kinineserumspiegels kunnen veroorzaakt worden bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inductoren, waaronder rifampicine, barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, en nevirapine.
 - Rifampicine is een potente CYP3A4-inductor.

- Nevirapine verlaagde de C_{max} en AUC en verhoogde de plasma-klaring van kinine. De C_{max} en AUC van 3-hydroxyquinone waren verhoogd.
- Gelijktijdige toediening van de combinatie lopinavir/ ritonavir en kinine bij gezonde volwassenen, resulteerde in verlaagde C_{max} en AUC-waarden van zowel kinine als 3-hydroxyquinone.
- Aluminiumbevattende antacida kunnen de absorptie van Kinine vertragen of verminderen.
- Door Pyrimethamine kan de plasmaspiegel van Kinine worden verhoogd met kans op verhoogde toxiciteit; de dosering van Kinine dient te worden verlaagd.
- Middelen die de urine alkaliseren (zoals Acetazolamide en Natriumbicarbonaat) kunnen bij gelijktijdig gebruik met Kinine leiden tot verhoogde bloedplasmaconcentraties van Kinine met een potentieel gevaar voor toxiciteit.

Effect van Kinine op andere geneesmiddelen:

- Kinine kan de concentratie fenobarbital en carbamazepine verhogen. Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd tijdens gelijktijdig gebruik van kinine en deze middelen.
- Bij het gelijktijdig gebruik van Digoxine en Kinine kan de bloedplasmaconcentratie van Digoxine toenemen.
- Het effect van spierrelaxantia zoals Pancuronium, Succinylcholine en Tubocurarine kan worden versterkt bij het gebruik van Kinine en leiden tot ademhalingsproblemen.
- Kinine kan de vorming van prothrombine in de lever remmen en de werking van anticoagulantia versterken.
- Gelijktijdige toediening van ritonavir en kinine bij gezonde volwassenen, verhoogde de C_{max} en AUC van ritonavir.
- Gelijktijdige toediening van de combinatie lopinavir/ ritonavir en kinine bij gezonde volwassenen, resulteerde in verlaagde C_{max} spiegels van lopinavir/ ritonavir.

Andere interacties:

- Gelijktijdig gebruik met Mefloquine vergroot de kans op convulsies.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Kinine kan schadelijk zijn voor de zwangerschap. In hoge doses kan Kinine abortief werken. Het gebruik tijdens de zwangerschap moet tot die gevallen beperkt worden waarbij behandeling levensreddend kan zijn.

Borstvoeding

Kinine gaat over in de moedermelk. Tijdens het geven van borstvoeding mag A-QS 200 niet worden gebruikt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van dit product op de rijvaardigheid. Indien zich duizeligheid of visusstoornissen voordoen, dient hiermee rekening te worden gehouden.

4.8 Bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

In enkele gevallen kunnen optreden: uitgezaaide intravasculaire stolling, acute hemolyse, hemolytische anemie, hemolytisch uremisch syndroom, trombocytopenie, agranulocytosis en hypoprothrombinemie.

Immuunsysteemaandoeningen

Overgevoeligheidsverschijnselen zoals urticada, pruritus, koorts, zweten en blozen, astmatische symptomen, angio-oedeem en thrombocytopenische purpera. Cinchonisme (zie zenuwstelselaandoeningen). Een enkele geval van acute interstitiële nefritis is beschreven.

Endocriene aandoeningen

Hypoglykemie; Kinine is in staat de afgifte van insuline te stimuleren en de bloedglucosespiegel te verlagen. Hypoglykemie kan ook veroorzaakt worden door de malaria infectie zelf onafhankelijk van de therapie die is ingesteld.

Zenuwstelselaandoeningen

Cinchonisme met als verschijnselen duizeligheid, oorsuizen, gehoorstoornissen, tremoren, hoofdpijn, rillingen en visusstoornissen waaronder gestoorde kleurenperceptie, fotofobie, wazig zien, nachtblindheid, amblyopie, diplopie, mydriase en optische atrofie (bij hoge doses) en zelfs blindheid. Bij ernstige vorm van cinchonisme ook diarree, buikpijn, braken en duizeligheid. Onrust, verwarring, convulsies, syncope en delirium bij hoge doseringen (zie ook overdosering).

Hartaandoeningen

In enkele gevallen kunnen hartritmestoornissen optreden. Voorts angineuze klachten en hartstilstand (bij hoge doses).

Bloedvataandoeningen

Hypotensie

Maagdarmstelselaandoeningen

Bittere smaak, misselijkheid, maagpijn, braken en diarree.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Lichen planus

Algemene aandoeningen

Zelden hemoglobinurie en hepatitis

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem** het Bijwerkingencentrum Lareb (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen

Braken en grote onrust, delirium, krampen, gevolgd door coma met ademhalingsdepressie en bloeddrukdaling.

Overdosering kan ook verlenging van de QT-interval en ventriculaire aritmieën veroorzaken.

Behandeling

Indien de overdosering recent is de patiënt laten braken en de maag spoelen. Verder symptomatisch behandelen (inhoudende: bloeddruk op peil houden, water- en elektrolytenbalans handhaven, evenals een goede nierfunctie en beademen indien noodzakelijk).

Door het aanzuren van de urine kan de excretie van Kinine worden versneld. Echter, bij patiënten met gepaard gaande hemoglobinurie wordt dit afgeraden aangezien hierdoor een sterk verminderde nierfunctie optreedt. Bij deze patiënten kan hemodialyse worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antimalariamiddelen, ATC-code: P01BC01

Werkingsmechanisme

Kinine is een cinchona alkaloid. Kinine werkt op de erythrocytaire vormen van de malariaparasiet en niet op de stadia in de lever.

Het exacte werkingsmechanisme is nog onduidelijk. Als mogelijkheden kunnen worden genoemd: aangrijping in het DNA waardoor de vorming van noodzakelijke eiwitten wordt verstoord en verhoging van de pH in intracellulaire organellen van de parasiet waardoor deze sterft. Voorts heeft Kinine een relaxerend effect op de skeletspieren door een verlenging van de refractaire periode van de spiervezels en een verminderde prikkelgevoeligheid van de motorische eindplaat. Daarnaast heeft Kinine een oxytocisch effect.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Kinine wordt na orale toediening snel en bijna volledig geabsorbeerd, vnl. in het proximale deel van het jejunum.

Maximale plasmaspiegels treden op na 1-3 uur. Bij een dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht wordt een plasmaspiegel van 7-17 µg/ml bereikt. Bijwerkingen treden zelden op bij plasmaconcentraties van minder dan 10 µg/ml.

Distributie

De concentraties in de cerebrospinale vloeistof bedraagt 2-5% van die in het plasma. Na absorptie wordt Kinine gedistribueerd naar de weefsels (longen, lever, nieren en milt).

Kinine is in staat de placenta te passeren. De plasma-eiwit binding bedraagt 70-90%.

Biotransformatie

Het metabolisme vindt voornamelijk plaats in de lever. Kinine wordt door cytochroom P450-enzymen gemetaboliseerd (voornamelijk CYP3A4, zie rubriek 4.5). De belangrijkste metaboliet van kinine is 3-hydroxyquinone.

Eliminatie

De metabolieten en ongeveer 5% van de onveranderde vorm worden voornamelijk uitgescheiden met de urine. Een klein gedeelte wordt via de faeces uitgescheiden. Renale uitscheiding vindt tweemaal zo snel plaats indien de urine is aangezuurd in vergelijking met alkalische urine. De eliminatie is snel en nagenoeg compleet na 24 uur. Ernstige malaria kan leiden tot een gereduceerde systemische klaring van Kinine.

In ongecompliceerde gevallen van malaria bedraagt de plasmahalfwaardetijd 5-10 uur. De plasmahalfwaardetijd kan verlengd zijn tot gemiddeld 18 uur bij patiënten met een ernstige infectie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylcellulose
Natriumzetmeelglycolaat
Microkristallijne cellulose
Lactose monohydraat
Maiszetmeel
Magnesiumstearaat

De coating (Opadry white) bevat:

Hypromellose
Talk
Titanium dioxide
Polyethyleenglycol 3350
Natriumsaccharinaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet bekend.

6.3 Houdbaarheid

Vijf jaar. De uiterste gebruiksdatum staat op de verpakking.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

A-QS 200 Kininesulfaat-dihydraat 200 mg, filmomhulde tabletten is verpakt per 10 in een alu/pvc-blisters; 3 blisters in een vouwkarton.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ACE Pharmaceuticals BV.
Schepenveld 41
3891 ZK Zeewolde (NL)

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Chinini sulfas 200 is in het register ingeschreven onder RVG 52455.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 december 1992

Datum van laatste verlenging: 31 december 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 7 december 2018