

Datum:	29.09.16
Seite:	1 von 4
Gültig ab:	21.09.2016
Autorisierte Kopie Nr.:	05 Bo 28.09.2016
Dokumentnummer:	F11103-V02-B01.doc

Chinin HCl Bichsel 200 mg/2 ml 10 Amp

Arzneimittelfachinformation

Spezialherstellung

entfällt

Zusammensetzung

Wirkstoffe:

Chininhydrochlorid dihydrat Ph.Eur.
100 mg entspr. 82 mg Chinin-Base

Hilfsstoffe:

Salzsäure 32%, Wasser für Injektionszwecke

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Chinin HCl ist eine farblose bis leicht gelbliche Lösung zur Injektion (i.v./ i.m.)

1 ml = 100 mg Chinin HCl * 2 H₂O

2 ml = 200 mg Chinin HCl * 2 H₂O

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Chinin HCl ist bei klinisch schwer verlaufender Malaria (Malaria tropica), verursacht durch chloroquin- oder multiresistenten *P. falciparum*, indiziert. [1, 3]

Die Therapie wird üblicherweise durch parenterales Doxycyclin 2x100 mg oder Clindamycin 3x 300 mg (bei Schwangeren) ergänzt. [1]

Dosierung/Anwendung [1, 6]

Intravenöse Infusion:

Ladedosis

[falls noch keine Malariatherapie stattgefunden hat]
7 mg/kg KG Chinin HCl*2 H₂O über 30 Minuten in einer intravenösen Grundinfusion (siehe sonstige Hinweise)

Erhaltungsdosis

Alle 8 Stunden 10 mg/kg KG Chinin HCl*2 H₂O über einen Zeitraum von 4 Stunden in einer intravenösen Grundinfusion (0.9%ige NaCl- oder 5%ige Glucose-Lösung).

Bei Leber oder Niereninsuffizienz wird die gleiche Dosis alle 12 Stunden verabreicht. (Weitere Angaben siehe unter Pharmakokinetik.)

Die Infusionstherapie wird so lange beibehalten bis auf eine perorale Darreichung umgestellt werden kann, mindestens jedoch 48 h. Insgesamt beträgt die Therapiedauer 7 Tage.

In der Pädiatrie ist Chinin die Therapieoption zweiter Wahl nach Artesunat. Chinin kann nach folgendem Schema eingesetzt werden [5, 7]:

Ladedosis

20 mg /kg KG in einer Grundinfusion über 30 Minuten (siehe sonstige Hinweise)

Erhaltungsdosis

10 mg/kg KG über 4 Stunden alle 12 Stunden verabreichen, ebenfalls in eine Grundinfusion gemischt.

Die Chinin-Therapie wird bei Kindern unter 8 Jahren mit Clindamycin kombiniert. Bei über Achtjährigen wird Chinin zusammen mit Doxycyclin verabreicht.

Eine intramuskuläre Injektion sollte ausschliesslich im absoluten Notfall angewendet werden, da Irritationen oder sogar lokale Nekrosen auftreten können [4].

Kontraindikationen [4]

- Überempfindlichkeit gegen Chinin, Chinidin oder Mefloquin (Kreuzallergie)
- Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G6PD) Defizit
- Überstandenes Schwarzwasserfieber
- Tinnitus oder Optikusneuritis
- Hämolyse in der Vergangenheit
- Antikoagulationstherapie
- Diabetes
- Myasthenia gravis [5]
- Patienten mit verlängertem QT-Intervall [5]

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen [4]

Relative Kontraindikationen

Entfällt da keine Unterteilung möglich

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

- Um eine Hypersensibilität auf Chinin früh zu erkennen, ist anfangs eine langsame Infusionsrate unerlässlich
- strenge Überwachung des Patienten auf Anzeichen von Kardiotoxizität während der Therapie
- Überwachung von Puls und Blutdruck und ggfs. Reduktion der Infusionsrate beim Auftreten von hämodynamischer Dekompensation und/oder Arrhythmien
- Monitoring der Blutglukose (mindestens 6-stündlich)
- Regelmässige Blutbildkontrollen
- Chinin kann eine Hypoprothrombinämie verursachen und dadurch die Wirkung von Antikoagulantien verstärken
- Patienten mit Vorhofflimmern während der Chinin-Therapie engmaschig überwachen

Datum:	29.09.16
Seite:	2 von 4
Gültig ab:	Siehe Deckblatt
Autorisierte Kopie Nr.:	Siehe Deckblatt
Dokumentnummer:	F11103-V02-B01.doc

Chinin HCl Bichsel 200 mg/2 ml 10 Amp

Arzneimittelfachinformation

- Monitoring von Leberinsuffizienten oder Patienten mit chronischen Erkrankungen der Leber und ggfs. Dosisanpassung (Verlängerung der Halbwertszeit, siehe Dosierung/Anwendung)

Bei Anzeichen auf Hämolyse sollte die Infusion sofort gestoppt werden und weitere Abklärungen und Gegenmassnahmen durchgeführt werden.

Bei starkem Flush bzw. anderen eindeutigen Anzeichen einer Hypersensibilität sollte die Therapie abgebrochen werden, um schwere immunologische Reaktionen zu vermeiden.

Interaktionen [4]

Durch folgende Medikamente wird der Blutspiegel von Chinin erhöht:

- Acetazolamid und Natriumbicarbonat (Reduktion der renalen Clearance durch die Induktion der renalen Reabsorption)
- Cimetidin (Reduktion der Clearance)
- Pyrimethamin (Verdrängung des Chinins aus der Plasmaeiweissbindung und damit Erhöhung von ungebundenem Chinin)

Arzneistoffe, die den pH-Wert des Urins ansäuern, senken den Blutspiegel von Chinin (z.B.: Ammoniumchlorid).

Bei gleichzeitiger Gabe von Digoxin und Chinin steigt der Digoxinspiegel an. Für eine Dosisanpassung sollte der Serumspiegel bestimmt und überwacht werden.

Während der Therapie kann es zu einer Hypoprothrombinämie kommen, wodurch die Wirkung von Antikoagulantien (Warfarin, Phenprocoumon Heparin, Dabigatran, Rivaroxaban) stark erhöht wird.

Bei Kombinationen mit Arzneistoffen, die die neuromuskuläre Übertragung beeinflussen (Curare-Typ), können Atemprobleme auftreten.

Arzneistoffe, die neben ihrer eigentlichen Hauptwirkung zusätzlich einen Einfluss auf die neuromuskuläre Übertragung haben oder eine Neuromuskuläre Blockade verstärken können benötigen ebenfalls ein Monitoring des Patienten. Folgende Arzneistoffe sind dabei zu beachten:

- Antiarrhythmika: Lidocain, Procainamid, Chinidin, Nifedipin, Verapamil
- Acetylcholinesteraseinhibitoren: Neostigmin, Edrophonium
- Diuretika: Furosemid, Mannitol
- Zytostatika: Antiöstrogene (Tamoxifen)
- Calciumkanalblocker: Nifedipin, Verapamil
- Anästhetika: Isofluran, Enfluran, Desfluran, Halothan, Cyclopropan

- Magnesiumsalze
- Sympathomimetika: Salbutamol (i.v.)

Auch Antibiotika können in hohen Dosierungen die neuromuskulären Blockaden verstärken oder dazu synergistisch wirken. Vor allem sind Patienten gefährdet, die einen niedrigen intrazellulären Kaliumspiegel oder einen niedrigen Calcium-Plasmaspiegel haben. Folgende Arzneistoffe sind daher mit spezieller Vorsicht zu behandeln bzw. erfordern eine engmaschige Überwachung des Patienten:

- Aminoglykoside
- Lincosamide
- Polymyxin (z.B. Colistin)
- Vancomycin
- selten: Tetracycline

Sonstige Arzneistoffe, die ebenfalls Interaktionen hervorrufen können:

- Hämolyse verursachende Stoffe
- Neurotoxische Medikamente
- Ototoxische Arzneistoffe
- Mefloquin
- Lithium
- Chinidin

Schwangerschaft und Stillzeit [4]

Bei einer lebensbedrohenden Infektion mit Malaria ist eine Therapie mit Chinin akzeptabel, wenn der Nutzen für Mutter und Kind das bestehende Risiko für den Fetus überwiegt. In hohen/toxischen Dosierungen kann es zu irreversiblen Schäden des Feten kommen, wie beispielsweise Taubheit, Entwicklungsstörungen oder auch Fehlbildungen. Trotzdem ist Chinin bei der komplizierten Malaria tropica auch während der Schwangerschaft das Mittel der Wahl.

Chinin geht zwar in die Muttermilch über, ein Abstillen ist allerdings bei entsprechender Indikation nicht nötig [2].

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Chinin hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit Maschinen zu bedienen.

Unerwünschte Wirkungen [2, 4]

Nach mehrmaliger Gabe treten fast immer Tinnitus, Hörminderung, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Nausea, welche gelegentlich durch Erbrechen, Durchfälle, abdominelle Schmerzen und Fieber ergänzt werden, auf. Diese Kombination aus

Datum:	29.09.16
Seite:	3 von 4
Gültig ab:	Siehe Deckblatt
Autorisierte Kopie Nr.:	Siehe Deckblatt
Dokumentnummer:	F11103-V02-B01.doc

Chinin HCl Bichsel 200 mg/2 ml 10 Amp

Arzneimittelfachinformation

Symptomen wird als Cinchonismus zusammengefasst und ist i.d.R. reversibel.

Selten wurden Verwirrheitszustände, bleibende Hörschäden und Visusverlust beobachtet.

Hämatologisch:

Akute Hämolyse, thrombozytopenische Purpura, Agranulozytose und Hypoprothrombinämie

Endokrine Störungen:

Verstärkung einer Hypoglykämie

Störungen des ZNS:

In seltenen Fällen Schwindel, Verwirrtheit und Synkopen.

Augenleiden:

Sehstörungen, unscharfes Sehen mit Skotom, Lichtempfindlichkeit, Doppelsehen, Mydriasis, Nachtblindheit und gestörtes Farbsehen. Selten Optikusatrophy, welche zur Erblindung führen kann.

Funktionsstörungen des Ohrs und Innenohrs:

In seltenen Fällen Tinnitus, Taubheit und Schwindel.

Kardiovaskuläre Störungen:

Herzrhythmusstörungen, QRS-Komplex-Veränderung, Hypotension, ventrikuläre Tachykardie, Angioödem und Angina pectoris Symptome bei prädestinierten Patienten.

Schwere Kardiotoxizität kann infolge von zu schneller Infusion entstehen (siehe Vorsichtsmassnahmen und Dosierung).

Respiratorische Funktionsstörungen:

Manifestation von bereits bestehendem Asthma bronchiale

Gastrointestinale Störungen:

Nausea; Erbrechen und Schmerzen im Oberbauch

Funktionsstörungen der Leber:

Hepatotoxizität

Funktionsstörungen der Haut:

Selten allergisch bedingte Reaktionen, wie Hautausschlag, Urticaria, Juckreiz, Flush, Ödeme im Gesicht, Photosensibilität

Funktionsstörungen der Skelettmuskulatur:

Verschlimmerung bestehender Myasthenia gravis

Funktionsstörungen der Niere:

Anurie, Urämie, selten Hämoglobinurie

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist das Schweizerische Toxikologische Informationszentrum über die Notfallnummer 145 (24 h) für weitere Massnahmen zu kontaktieren.

Eigenschaften / Wirkungen

ATC-Code

P01BC01

Wirkungsmechanismus / Pharmakodynamik

Der genaue Wirkmechanismus der blutschizontoziden Wirkung ist bisher noch nicht vollständig geklärt [4]. Wahrscheinlich verursacht eine Interferenz zwischen Chinin und der parasitären DNA eine Störung der Replikation und der Translation. Infolge dessen wird angenommen, dass es zu einer Kumulation des giftigen Zwischenprodukts Ferriprotoporphyrin IX in den Nahrungsvakuolen der Blutschizonten während des intraerythrozytären Wachstums kommt [2].

Klinische Wirksamkeit [4]

Blutschizontozid und gametozytozid gegen *P. vivax* und *P. malariae*.

ZNS

Leichte analgetische und antipyretische Wirkung

Kardiovaskulär

In normalen Dosierungen wurden geringe kardiovaskuläre Effekte beobachtet. Allerdings kann es in toxischen Dosen zu einer Herzmuskelschwäche und einer Vasodilatation kommen.

Glatte Muskel

Leicht wehen fördernd;

Durch eine Milzkontraktion kann eine Leukozytose entstehen.

Skelettmuskel

Chinin kann einen Curare-ähnlichen Effekt aufweisen und verlängert die Refraktärzeit der Muskelfasern.

Pharmakokinetik

Absorption [2]

Entfällt, da intravenöse Gabe

Distribution

Im gesunden Menschen beträgt die Plasmaeiweissbindung ca. 70 %, wobei die Affinität für das saure Alpha-1-Glykoprotein (steigt mit der Infektionsschwere) stärker ist als die zum Albumin. Das Verteilungsvolumen liegt zwischen 2,5 und 7,1 L/kg. Im Liquor beträgt die Konzentration auch bei zerebraler Infektion weniger als 10% des Blutspiegels,

Datum:	29.09.16
Seite:	4 von 4
Gültig ab:	Siehe Deckblatt
Autorisierte Kopie Nr.:	Siehe Deckblatt
Dokumentnummer:	F11103-V02-B01.doc

Chinin HCl Bichsel 200 mg/2 ml 10 Amp

wobei in den Erythrozyten eine Konzentration von 30-50% vorliegt [2, 5].

Metabolismus

In der Leber wird Chinin extensiv über CYP-Enzyme metabolisiert. Hauptsächlich über das Isoenzym CYP3A4, zu einem geringeren Teil sind auch CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP2E1 beteiligt. Chinin ist ein P-gp Substrat, sowie CYP-3A4, 2D6 und P-gp Hemmer [5].

Elimination

Chinin wird zu ca. 20% unverändert über die Niere ausgeschieden.

Die Exkretion im pH-sauren Urin ist im Gegensatz zum alkalischen beschleunigt, da es hier zu keiner Reabsorption kommt.

Durchschnittlich beträgt die Eliminationshalbwertszeit 10-12 h [2, 5].

Kinetik spezieller Patientengruppen

Das Verteilungsvolumen sinkt proportional zum Schweregrad der Malariainfektion und auch die Clearance ist verändert.

Die Plasmaproteinbindung kann bei einer schweren Malaria-Infektion auf über 90% steigen, wodurch sich die Eliminations-Halbwertszeit verlängert [5].

Bei Leber- und Niereninsuffizienz bestehen die Gefahren einer Kumulation und der Ausbildung von toxischen Blutspiegeln >20 mg/l [2].

Präklinische Daten

entfällt

Sonstige Hinweise

Hinweise für die Handhabung

Die notwendige Chinin Dosis wird mit einer Grundinfusion gemischt. Als Trägerlösung kann 0.9%ige NaCl- oder 5%ige Glucose-Lösung verwendet werden [1, 6]. Eine maximale Infusionsrate von 5mg/kg KG pro h sollte nicht überschritten werden [6].

Inkompatibilitäten [4]

Chinin HCl Bichsel 200 mg/2 ml 10 AMP darf nicht mit anderen Arzneimitteln, einschliesslich Vollblut oder Erythrozytenkonzentraten, gemischt werden.

Folgende Medikamente besitzen nachgewiesene Inkompatibilitäten mit Chinin:

Amiodaron, Pancuroniumbromid, Atracuriumbesilat, Suxamethoniumchlorid, Mivacuriumchlorid, Pipecuroniumbromid, Rapacuriumbromid, Alcuroniumchlorid, Cisatracuriumbesilat, Doxacuriumchlorid,

Arzneimittelfachinformation

Gallamtriethiodid, Metocurinioidid, Decamethoniumbromid oder -biodat, Rocuroniumbromid, Vecuroniumchlorid und Tubocurarinchlorid, Diuretika vor allem Furosemid, Mannitol und ausserdem Heparin und Ketamin (i.v.)

Beeinflussung diagnostischer Methoden
entfällt

Haltbarkeit

Das Medikament darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Lagerungshinweise

Das Arzneimittel ist im Kühlschrank zwischen 2-8 °C und ausserhalb der Reichweite von Kindern aufzubewahren.

Hinweise zum Alkoholgehalt
Enthält keinen Alkohol

Zulassungsvermerk

entfällt

Packungen

Chinin HCl Bichsel 200 mg/2 ml 10 Amp

Hersteller/ Vertrieb

Spital-Pharmazie USB / 4031 Basel

Stand der Information

09/2016

Auf Anfrage gibt die Spital-Pharmazie gerne über die zur Erstellung verwendete Literatur Auskunft.

Diese Fachinformation darf ohne ausdrückliche Genehmigung des Autors nicht kopiert und in andere Websites oder Medien übernommen werden.