

 6. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Chininsulfat "Axunio", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33234

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Chininsulfat "Axunio"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg chininsulfatdihydrat, svarende til 165,7 mg chinin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Hvid, rund (ca. 9 mm i diameter), bikonveks filmovertrukken tablet uden prægning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling og profylakse af kramper i skeletmuskulaturen, især natlige lægkramper hos voksne, hvis de er meget hyppige eller særligt smertefulde, og hvis behandlelige årsager til kramperne er blevet udelukket, og ikke-farmakologiske behandlinger ikke kan lindre symptomerne tilstrækkeligt.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosis er 200 mg chininsulfatdihydrat efter aftensmaden. Den maksimale dosis er 400 mg chininsulfatdihydrat om dagen.

Det kan tage op til 4 uger, før hyppigheden af kramper aftager. Hvis der ikke er sket nogen forbedring inden da, bør behandlingen afbrydes.

Behandlingen bør afbrydes hver 3. måned for at kontrollere behovet for yderlig behandling.

**Supplerende information vedr. specielle populationer**

*Nedsat nyrefunktion*

Udskillelsen af chinin er nedsat hos patienter med nedsat nyrefunktion. Derfor bør dosis af chinin justeres hos patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion. Behandling anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Behandling er ikke indiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion på grund af den nedsatte clearance af chinin hos disse patienter.

*Børn og unge*

Der foreligger ingen data. Derfor bør chinin ikke anvendes til børn og unge under 18 år på grund af problemstillinger om sikkerhed og virkning.

Administration

Oral anvendelse

De filmovertrukne tabletter skal indtages hele med rigeligt væske.

**4.3 Kontraindikationer**

* overfølsomhed over for det aktive stof eller et af de hjælpestoffer, der er anført i afsnit 6.1
* under graviditet og amning (se pkt. 4.6)
* glucose-6-phosphatdehydrogenasemangel (symptom: hæmolytisk anæmi)
* myasthenia gravis
* tinnitus
* tidligere skade på synsnerven
* ubehandlet hypokaliæmi
* kendt bradykardi og andre klinisk relevante hjertearytmier
* svær dekompenseret hjertesvigt (NYHA IV)
* medfødt Long QT-syndrom eller tilsvarende familieanamese
* kendt erhvervet, forlænget QT-interval
* samtidig administration af medicin, der kan udløse torsade de pointes og/eller forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Beslutningen om at behandle med chininsulfat bør baseres på en vurdering af forholdet mellem fordele og risici under hensyntagen til effekt og risikoen for alvorlige bivirkninger, såsom trombocytopeni, og bør vurderes med jævne mellemrum. Patienten bør overvåges nøje for eventuelle bivirkninger i den indledende fase af behandlingen.

*Allergiske reaktioner*

Ved indtagelse af chinin kan der, især i begyndelsen af behandlingen, opstå allergiske reaktioner, såsom urticaria, pruritus, eksantem, feber, angioødem, bronkospasme, leverdysfunktion og anafylaksi.

Såfremt der opstår symptomer, der tyder på trombocytopeni, skal lægemidlet seponeres omgående. I tilfælde af chinin-induceret trombocytopeni skal patienten rådes til fremover ikke at indtage chininholdige lægemidler eller drikkevarer.

Patienterne skal oplyses om de mulige bivirkninger og instrueres i at stoppe behandlingen omgående og at informere lægen, hvis de mærker tegn på trombocytopeni.

*Hjertesygdomme*

Chinin har en dosisafhængig QT-forlængende effekt. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med sygdomme, der fremmer en QT-forlængelse samt hos patienter med atrioventrikulært blok.

*Hjertearytmier*

Patienter med kendt QT-interval > 450 ms eller QTc-interval > 500 ms under behandlingen med chininsulfat skal udelukkes fra behandlingen.

Såfremt der opstår symptomer, såsom palpitationer, svimmelhed eller synkope under behandlingen med chininsulfat, som kan være tegn på arytmi, skal der omgående indledes en undersøgelse af patienten, herunder EKG og bestemmelse af QTc-intervallet.

Ved risikofaktorer for elektrolytforstyrrelser, såsom i forbindelse med indtagelse diuretika-/laxans-medicin eller ved opkastning, diarré, brug af insulin i nødsituationer, nyresygdomme eller anorektiske tilstande, skal der foretages en tilstrækkelig laboratoriekontrol og om nødvendigt en afbalancering af elektrolytter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er stort set "natriumfrit".

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Antacida (al-, mg-holdig) kan reducere absorptionen af chinin.

Med cinchona-alkaloider kan der forekomme gensidig effektforøgelse. Samtidig indtagelse af chinidin kan øge risikoen for en QT-forlængelse eller cinchonisme.

Der skal udvises forsigtighed ved ordinering af chinin i kombination med lægemidler, som eventuelt kan forårsage en forlængelse af QT-intervallet.

Ligeledes er enhver form for samtidig medicinsk behandling, der signifikant forlænger QT-intervallet, en kontraindikation for behandling med chininsulfat.

Disse lægemidler omfatter f.eks.:

* Antiarytmika i klasse Ia og III
* Neuroleptika
* Tri- og tetracykliske antidepressiva
* Antibiotika (nogle makrolid-antibiotika, fluorchinoloner, imidazol-antimykotika og antimalariamidler)
* Nogle cytostatika (f. eks. arsentrioxid)
* Nogle ikke-sederende antihistaminer (f.eks. terfenadin, ebastin)
* Opioider (f.eks. metadon)
* Droperidol

Urinalkaliserende midler kan forsinke udskillelsen af chinin. Når pH-værdien i primærurinen stiger, reduceres den renale udskillelse af svagt basiske stoffer, såsom chinin via øget tubulær reabsorption.

Cimetidin nedsætter clearance og forlænger eliminationshalveringstiden for chinin, idet cimetidin hæmmer flere CYP-450-enzymer i leveren.

Chinin kan øge virkningen af digitalis-præparater, muskelafslappende midler og antikoagulantia.

Serumkoncentrationen og effekten af hjerteglykosider, såsom digoxin kan øges pga. chinin ved at sænke den ikke-renale clearance af digoxin.

Administrationen af chinin kan resultere i en stigning af koncentrationerne af phenobarbital og carbamazepcin. Patienter bør overvåges nøje ved samtidig brug af chinin og disse aktive stoffer.

Effekten af orale antikoagulantia kan forstærkes, da chinin kan nedsætte leverens produktion af vitamin K-afhængige blodkoagulationsfaktorer.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Chinin passerer placenta. Høje doser chinin inducerer fødsel, er embryotoksisk og teratogent (øjendefekter og døvhed). Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Chinin er kontradindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Amning

Da chinin udskilles i modermælken, er chinin kontraindiceret under amning (se afsnit 4.3).

Fertilitet

Der foreligger ingen undersøgelser af virkningen på fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Chinin påvirker i mindre grad evnen til at køre bil og betjene maskiner.

Hos nogle patienter kan der opstå synsforstyrrelser. Såfremt sådanne symptomer opstår, skal lægemidlet omgående seponeres. Patienterne må ikke føre motorkøretøjer og betjene maskiner, der kræver korrekt visuel perception, før symptomerne er forsvundet, og der ikke længere er nogen risiko.

**4.8 Bivirkninger**

Informationer om bivirkningernes hyppighed er baseret på følgende kategorier:

Meget almindelige (≥ 1/10)

Almindelige (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelige (≥ 1/1 000 til < 1/100)

Sjældne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)

Meget sjældne (< 1/10 000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Systemorganklasser | Hyppighed |  |
| Immunsystemet | Meget sjældne | Overfølsomhedsreaktioner,* Urticaria, eksantem, lichen planus, pruritus, fotosensitivitet, feber, angioødem, anafylaksi, bronkospasme
* Trombocytopeni (symptomer, såsom petekkier, purpura, ekkymose, slimhindeblødning, epistaxis og hæmatomer) bl.a. ændringer i blodtællingen
* Dissemineret intravaskulær koagulation (DIC)
* Hæmatolytisk-uræmisk syndrom, nyresvigt, trombotisk trombocytopenisk syndrom (HUS/TTP)
* Leverdysfunktion
 |
| Øjne | Ikke kendt | Synsforstyrrelser |
| Øre og labyrint | Meget sjældne | Tinnitus, høreforstyrrelser, vertigo |
| Hjerte | Ikke kendt | Hjertearytmier, palpitationer |
| Mave-tarm-kanalen | Meget sjældne | Kvalme, opkastning og diarré |

I tilfælde af tinnitus, høre- eller synsforstyrrelser samt tegn på overfølsomhedsreaktion eller trombocytopeni skal chinin omgående seponeres (se også pkt. 4.4).

Hos overfølsomme patienter kan symptomer på cinkonisme lejlighedsvis forekomme ved administration af chinin i behandlingsøjemed, men disse symptomer er mere almindelige ved overdosering (se pkt. 4.9).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

*Symptomer på forgiftning*

Ved for høj dosis eller overdosering kan der udvikles cinkonisme. Symptomerne har lignende symptomer som en salicylatforgiftning: funktionsforstyrrelser i den 8. kranienerve med tinnitus, høre- og balanceforstyrrelser. Desuden forekommer synsforstyrrelser med fotofobi, dobbeltsyn, natteblindhed og begrænset synsfelt, skotomer og mydriasis. I alvorlige tilfælde er der rapporteret om optisk atrofi. Gastrointestinale symptomer er hovedsageligt kvalme, opkastning, mavesmerter og diarré. Ved alvorlige tilfælde af forgiftning forekommer CNS-symptomer, såsom hovedpine, konfusion, feber, ekscitation og delirium. Vejrtrækningen er begrænset således, at der opstår cyanose med fald i blodtrykket og svaghedsfornemmelser. Sjældne komplikationer kan omfatte hæmolytisk anæmi og nyreskader med anuri og uræmi.

Ved højere doser kan der forekomme kardiovaskulære effekter (såsom forlænget QT-interval, flade til negative T-takker) og CNS-effekter, såsom hovedpine, feber, opkastning, perceptuelle forstyrrelser, forvirringstilstande og kramper. Ligeledes kan amaurosis (mydriasis), døvhed (øvre frekvenser), hypoglykæmi og hypokaliæmi forekomme. Nedsat muskeltonus, bradykardi og eventuelt nyreskader kan forekomme.

Der blev rapporteret om dødsfald med enkeltdoser på 2‑8 g. I et enkelt tilfælde blev der rapporteret om et dødsfald ved en dosis på 1,5 g, som sandsynligvis skyldtes idiosynkratiske effekter.

Der blev rapporteret om nogle tilfælde af amaurosis efter høj overdosering af chinin med kun delvis tilbagevenden af synsstyrke. Tinnitus og høreforstyrrelser kan forekomme ved plasmakoncentrationer over 10 µg/ml. Dette plasmaniveau nås ikke efter indtagelse af 1‑2 tabletter chininsulfat, men hos overfølsomme patienter kan selv 0,3 g chinin i isolerede tilfælde forårsage sådanne forstyrrelser.

*Behandling af forgiftninger*

Maveskylninger og symptomatisk behandling. Gentagen behandling medaktivt kul hver 4. time kan hjælpe. Blodtryk og vejrtrækningsmønster skal observeres og om nødvendigt understøttes. Samtidig skal der træffes foranstaltninger for at opretholde nyrefunktionen.

EKG-monitorering: I tilfælde af arytmi anvendes orciprenalin, betablokkere eller lidocain. Antiarytmika bør dog anvendes med forsigtighed, da chinin har klasse-I-antiarytmiske egenskaber, og der kan opstå en potensering. Det er teoretisk muligt, at en let hypokaliæmi kan beskytte hjertet mod toksiske virkninger af chinin således, at kun en korrektion af svær hypokaliæmi kan være hensigtsmæssig. Væske- og elektrolytbalancen skal opretholdes med infusioner. En forsuring af urinen kan øge den renale udskillelse af chinin. En forceret diurese med forsuring har en relativt lille effekt på nyrernes udskillelse af chinin. Peritoneal- og hæmodialyse, hæmoperfusin, udvekslingstransfusion og plasmaferese har indtil videre ikke vist nogen afgørende effekt i behandlingen af chinin-overdoseringer.

Benyt vasodilaterende medikamenter og vitaminer (A, B1) ved amblyopi. En blokade af ganglion stellatum har endnu ikke vist nogen effekt på chinin-induceret amaurosis og kan per se forårsage komplikationer.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre lægemidler til muskel- og skeletbesvær, chinin og derivater, ATC-kode: M09AA.

Cinchona-alkaloiden chinin virker på musklerne via tre mekanismer:

Det forlænger den refraktære periode ved at virke direkte på muskelfibrene, nedsætter excitabiliteten på den motoriske endeplade, som ligner effekten af curare og påvirker fordelingen af calcium i muskelfibrene.

Chinin øger grænseværdien for musklens respons på en enkelt maksimal stimulus. Dette sker uafhængigt af, om det virker direkte på musklen eller via nerven.

Chinin kan antagonisere effekten af physostigmin på skeletmuskulaturen i et omfang, der kan sammenlignes med curare. Evnen til tetanisk kontraktion aftager, hvilket skyldes en forlængelse af den refraktære periode i den enkelte fase. Angrebet sker cellulært via en blokade af ionkanaler.

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med parallelle grupper påviste, at chinin er sikkert og effektivt til behandling af natlige muskelkramper. Efter en 2‑ugers run-in-periode uden behandling modtog patienterne dagligt i 2 uger enten 400 mg chinin eller placebo. Det primære mål var en reduktion i antallet af muskelkramper mellem run-in- og behandlingsperioden. Det sekundære mål var intensiteten af muskelkramper, antallet af natlige kramper, søvnforstyrrelser og smerteintensitet. Hos 36 (80 %) deltagere i chinin-gruppen og 26 (53 %) patienter i placebo-gruppen faldt antallet af muskelkramper med mindst 50 %. Hyppigheden og intensiteten af kramper og natlige smerter var signifikant lavere med chinin end med placebo. Der var ingen signifikante forskelle i bivirkningerne mellem de to grupper.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Chinin absorberes hurtigt. Absorptionen foregår hovedsageligt i den øverste del af tyndtarmen og dermed stort set fuldstændig, også hos patienter med svær diarré. Cinchona-alkaloider ændres i større omfang metabolisk, især i leveren. Plasmakoncentrationen af cinchona-alkaloider når sit maksimum inden for 1 til 3 timer efter en enkelt oral dosis. Ved kronisk administration af en samlet daglig dosis på 1 g er den gennemsnitlige plasmakoncentration ca. 7 µg/ml.

Fordeling

Chinin er bundet til plasmaproteiner med ca. 70 %. Plasmahalveringstiden er ca. 11‑12 timer.

Biotransformation

Mindre end 5 % af en indtaget dosis udskilles uændret i urinen. Akkumulering synes ikke at forekomme. Metabolitterne udskilles i urinen, men små mængder optræder også i fæces. Mange af dem er identificeret som hydroxyderivater. Hydroxylering af chinin sker hovedsageligt via cytochrom P450 3A4.

Elimination

Den renale udskillelse af chinin er dobbelt så hurtig i det sure som i det alkaliske miljø, hvilket skyldes en stærkere tubulær reabsorption af alkaloidbasen.

Chinin trænger igennem placentamembranen og ind i fostervævet.

Tinnitus og høreforstyrrelser ses kun i isolerede tilfælde ved en plasmakoncentration over 10 µg chinin/ml, som ikke nås ved indtagelse af 200 mg til 400 mg chininsulfatdihydrat dagligt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I undersøgelser om akut toksicitet inden for forskellige anvendelsesområder på mus, rotter og kaniner havde chinin-neurotoksiske effekter. Langvarig administration til hunde resulterede i blindhed på grund af degenerative forandringer i nervus opticus. Chinin var hepato- og nefrotoksisk hos rotter.

*In vitro*- og *in vivo*-undersøgelser af genetisk toksikologi med chinin var for det meste negative, men i isolerede tilfælde er både positive og negative resultater kendt fra lignende testsystemer.

En 20‑måneders fodringsundersøgelse af chininens kræftfremkaldende potentiale hos rotter var negativ. Der foreligger ingen reproduktionstoksikologiske undersøgelser, der lever op til de nuværende standarder. Ældre studier på marsvin, chinchillaer og kaniner viste ingen tegn på forskellige CNS-defekter forårsaget af chininbehandling under drægtigheden. Chinin har ikke haft nogen skadelige virkninger på mus, rotter, aber og hunde.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Mikrokrystallinsk cellulose

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Hypromellose

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat

hydrogeneret vegetabilsk olie

Filmovertræk:

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der kræves ingen særlige opbevaringsbetingelser for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC-aluminium blister, aluminium-aluminium blister eller PVC/PE/PVdC-aluminium blister.

Pakningsstørrelser:

30, 50, 80 eller 100 filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

axunio Pharma GmbH

Van-der-Smissen-Straße 1

22767 Hamburg

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68733

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. september 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. januar 2025