

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

CHINIDIN
ХИНИДИН

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-13523/22.06.06	
698/06.06.06	<i>Allen X.</i>

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ CHINIDIN

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в една таблетка:
Quinidine sulphate - 200 mg

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

- Възстановяване на синусовия ритъм при предсърдно трептене/мъждене.
- Противорецидивно лечение на пристъпи от предсърдно трептене/мъждене.
- Лечение на надкамерни аритмии (предсърдни и нодални екстрасистоли, пароксизмална надкамерна и нодална тахикардия).

4.2. Дозировка и начин на употреба

Само по лекарско предписание! Приема се перорално, след храна.

Лечението започва с еднократен перорален прием на 1 таблетка за оценка на индивидуалната поносимост на пациента.

Дозата се установява индивидуално.

Продължителен ЕКГ контрол и при възможност определяне на плазмените концентрации на хинидина са препоръчителни при всички случаи, когато се използват високи дози (> 2 g/дневно).

Надкамерни екстрасистоли: 200 mg, 3-4 пъти дневно.

Пароксизмална надкамерна тахикардия: 400 mg на всеки 2-3 часа, до възстановяване на ритъма, поява на токсични ефекти или достигане на дневна доза 3 до 4 g.

Предсърдно трептене: хинидин сулфат трябва да се прилага след предварително дигитализиране, като дозата се определя индивидуално.

Конверсия при предсърдно мъждене: 400 mg на всеки 6 часа до общо 4-5 дози или 200 mg на всеки 2-3 часа до общо 5-8 дози. Ако не се постигне конверсия следва внимателно повишаване на дневната доза до възстановяване на синусовия ритъм или поява на токсични ефекти (ЕКГ промени, сигнификантна тахикардия, симптоматична брадикардия или хипотония). Максималната дневна доза не бива да надхвърля 3 до 4 g. Преди провеждане на конверсията може да се наложи антикоагулантна терапия за 2 до 3 месеца. Трябва да бъдат предварително коригирани чрез дигиталисова терапия.



Поддържаща терапия след възстановяване на ритъма: 200 mg, 4 пъти дневно.

Деца: Ефективността и безопасността на хинидин използван като антиаритмично средство при деца не е доказана.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност или идиосинкразия към хинидин или към хининови деривати.
- Нарушения в сърдечната проводимост - удължен Q-T интервал, SA-блок, SS-синдром, AV-блок II-ра и III-та степен, би- и трифасцикулерни блокове.
- Тежка сърдечна недостатъчност.
- Изразени миокардни увреждания - активен ревмокардит, бактериален ендокардит.
- Миастения гравис.
- Тромбоцитопенична пурпура, свързана с предхождащо приложение на хинидин или хинин.
- Тежка чернодробна и/или бъбречна недостатъчност.
- Дигиталисова интоксикация.
- Бременност и кърмене.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

В редица клинични проучвания с използване на антиаритмични лекарствени продукти за лечение на неживотозастрашаващи ритъмни нарушения е установено повишаване на смъртността, като рискът е по-изразен при пациенти с изразени миокардни увреждания.

Както и останалите антиаритмични продукти от клас IA, хинидин води до удължаване на QT интервала и разширяване на QRS комплекса, което може да предизвика появата на животозастрашаващи камерни аритмии (напр. тип "torsades de pointes"), налагащо незабавно прекратяване на приложението на лекарствения продукт и стриктен клиничен и ЕКГ контрол. Рискът от поява на този проаритмичен ефект е по-голям при наличие на брадикардия, хипокалиемия, хипомагнезиемия, хипокалциемия или високи плазмени нива на хинидина, но може да настъпи и при липсата на тези рискови фактори. Основен предиктор на възможна проаритмогенност е патологичното удължаване на QT интервала в хода на лечението.

Лечението с хинидин трябва да се прекъсне при установяване на патологично разширение на QRS-комплекса (повече от 50%), р-вълните изчезнат, зачестят камерните екстрасистоли или се изяви камерна тахикардия.

Налице е повишен риск от проаритмия при приложение на хинидин у пациенти с исхемична болест на сърцето или с левокамерна хипертрофия.

При лечение на предсърдно трептене/мъждене, възстановяването на синусовия ритъм, макар и рядко може да се предшества от прогресивно намаляване на степента на функционалния AV блок до степен I.



покачване на камерните съкращения. Това може да бъде предотвратено чрез предварително дигитализиране.

При пациенти с недобре компенсирани сърдечни заболявания, хинидин може да предизвика клинично значимо потискане на сърдечно-съдовата система с прояви на хипотония, брадикардия или проводни нарушения. Това налага хинидин да се прилага с особено внимание при лица с нарушена AV-проводимост, брадикардия, декомпенсирана сърдечна недостатъчност, артериална хипотония и хипокалиемия.

Хинидин може да предизвика нарушения в ритъма на сърцето при пациенти на дигиталисова терапия, поради повишаване на плазмените дигоксинови концентрации. Това налага внимателно мониториране на пациентите получаващи комбинирано лечение и редуциране дозата на дигиталиса.

Наблюдава се кръстосана чувствителност на хинидин и хинин. Пациенти, чувствителни към хинин, проявяват непоносимост и към хинидин и обратното. За констатиране на възможна свръхчувствителност към хинидин, трябва да се провежда тест с прием на първоначална единична перорална доза хинидин сулфат (200 mg).

При продължително лечение с хинидин трябва периодично да се контролират кръвна картина с диференциално броене на левкоцитите, биохимични показатели за бъбречна и чернодробна функции, плазмено ниво на калия.

Вторичният антихолинергичен ефект на хинидин може да предизвика понижаване на слюноотделянето, и така да благоприятства развитието на кариеси, периодонтити, орална кандидоза и дискомфорт, поради сухота в устата.

Да се прилага с повишено внимание при болни със стеноза на хранопровода, поради опасност от усложнения.

Поради наличието в състава му на wheat starch (пшенично нишесте), да не се прилага при хора с глутенова ентеропатия.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Влияние на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на хинидин:

Лекарствени продукти, алкализирани урината (карбо-анхидразни инхибитори, натриев бикарбонат, тиазидни диуретици), понижават бъбречното елиминиране на хинидина.

При едновременна употреба на хинидин с амиодарон или циметидин се повишават неговите плазмени нива, а с нифедипин те се понижават.

Чернодробното елиминиране на хинидин може да се ускори при едновременното му приложение с лекарствени продукти, индуциращи ензимната система цитохром P450IIA4 (фенобарбитал, фенитоин, рифампин).

Вероятно по конкуритивен механизъм, по отношение на P450IIA4 метаболизма, плазмените нива на хинидин се повишават, когато се прилага едновременно с кетоконазол.

Чернодробният клирънс на хинидина значително понижаване при едновременна употреба с верапамил, което води до съответно повишаване на серумните му нива и на плазмения му полуживот.



Влияние на хинидин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти:

Хинидин забавя елиминирането на дигоксин и едновременно редуцира неговия обем на разпределение. Това предизвиква повишаване на серумните дигоксинови нива, които могат да нараснат почти двойно. При едновременното приложение на дигоксин и хинидин, обикновено се налага редуциране дозата на дигоксина.

Хинидин усилва действието на кумариновите или индандионовите антикоагуланти, поради което дозата им трябва да бъде редуцирана.

Едновременно приложение на хинидин с прокаинамид или с халоперидол също води до повишаване на техните серумни нива.

Влияние на хинидин върху фармакодинамиката на други лекарствени продукти:

Чрез своето антихолинергично, вазодилатиращо и негативно инотропно действие, хинидин може да потенцира действието на едновременно прилагани медикаменти, притежаващи такива ефекти или да антагонизира действието на лекарствени продукти с холинергично, вазоконстрикторно и положително инотропно действие.

Едновременно приложение на хинидин и верапамил може да предизвика изразена хипотония.

Повишава се рискът от развитие на артериална хипотония и при едновременното му приложение с вазодилататори (нитрати, празозин, хидралазин), свързано с неговата алфа-адренолитична активност.

При едновременна или последователна употреба на хинидин с невромускулни блокиращи продукти, се засилва ефектът на последните, поради което е необходимо мониториране на пациентите, особено при непълно възстановяване на невромускулната блокада.

Хипокалиемията намалява активността на хинидин.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Не се употребява по време на бременност.

Кърмене:

Хинидин се отделя в кърмата в малко по-ниски концентрации отколкото в плазмата на майката. Поради съществуващ риск от увреда на новороденото, той не бива да се прилага на кърмещи майки. Ако приложението му е наложително, пациентката трябва да преустанови кърменето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за повлияване на способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Терапевтичната ширина на хинидина е малка. Най-често наблюдаваните нежелани реакции при лечение с хинидин са свързани с дразнене на гастроинтестиналната система: гадене, повръщане, диария и стомашна болка.



Хинидизъм (най-често начален признак на хронична хинидинова интоксикация): при по-леки случаи се наблюдават тинитус, дисфония, влошаване на слуха или зрението, стомашно-чревен дискомфорт. При по-изразени случаи могат да се проявят главоболие, фотофобия, смущения в цветното зрение, обърканост, делир, психоза. Други възможни реакции са палпитации, конвулсии, бледост или зачервяване на кожата, тремор, замайване, възбуда, замъглено съзнание, кома.

Идиосинкразия и реакции на свръхчувствителност: ангиоедем, треска, кожни ерупции, астматични пристъпи, анорексия, гадене, повръщане, диария, прекордиална болка, абдоминална болка, хепатотоксичност, грануломатозен хепатит, сърдечно-съдов колапс и респираторен арест.

Сърдечно-съдова система: разширяване на QRS комплекса, удължаване на QT интервала, васкулит, съдова емболия (след възстановяване на синусовия ритъм при предсърдно мъждене с голяма давност), потискане на миокардния контрактилитет, хипотония, синкоп, проаритмогенни ефекти (камерна тахикардия, включително тип "torsades de pointes", камерно мъждене, асистолия, AV блок I, II или III степен).

Нервна система: възбуденост, психомоторна активност, халюцинации, параноя, делириум, обърканост, отслабване на паметта, депресия, световъртеж, нарушения в слуха и/или зрението.

Хематологични: тромбоцитопения, включително тромбоцитопенична пурпура, хемолитична анемия, агранулоцитоза, панцитопения, хипопротромбинемия, левкопения.

Черен дроб: умерено повишаване на чернодробните ензими, грануломатозен хепатит, хепатоцелуларна некроза и централобуларна холестаза.

Бъбреци: нефротичен синдром.

Кожна: обрив, пруритус, уртикария, фоточувствителност, обезцветяване.

Мускулно-скелетни: много рядко случаи на лупус еритематозус, синдром на карпалния канал и артрит.

4.9. Предозиране

Проявите на хинидиново отравяне са слухови и зрителни смущения, нистагъм, повръщане, диария, нарушено съзнание, потискане на сърдечната дейност, тежка хипотония, синкоп, внезапна смърт от парализа на дихателния център, камерна тахикардия (по-специално тип "torsades de pointes"), камерно мъждене или камерна асистолия. Възможни са и сериозни реакции на свръхчувствителност включващи респираторна обструкция или сърдечно-съдов колапс.

Налага се незабавна хоспитализация. Лечението се състои в прилагане на мерки за отстраняване на стомашното съдържимо, поддържаща и симптоматична терапия в зависимост от вида и степента на настъпилите нарушения. Необходимо е поддържане на нормално артериално налягане и нормална бъбречна функция. За контрол на аритмиите може да се приложат фенитоин или лидокаин. При камерна тахикардия - електрокардиоверсия или пейсиране. За повлияване на рефрактерна брадикардия или сърдечен блок, придружени с нестабилност на хемодинамиката може да се направи поставяне на временен пейс-мейкър. При симптоми на свръхчувствителност



(ангионевротичен оток, астматични пристъпи) може да се приложат адреналин и антихистамини.

При симптоми за интоксикация е желателно мониториране плазменото ниво на хинидин. Терапевтичните нива обикновено са от 2 до 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$, като токсични странични ефекти се появяват при концентрации над 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Хинидин не се отстранява адекватно при диализиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС Код - C01B A 01

Антиаритмични средства. Клас I.

Хинидин е антиаритмичен лекарствен продукт от клас IA. Той потиска транспорта на натриеви йони през "бързите" натриеви канали на клетъчните мембрани на миоцитите. Сnižава максималната скорост на деполяризация, удължава продължителността на акционния потенциал и на ефективния рефрактерен период. Така понижавва възбудимостта на миокарда и проводимостта в предсърдията, AV-възела, снопа на Хис и влакната на Пуркиние. Хинидин също така повишава прага за развитие на фибрилации в предсърдията и камерите.

Чрез забавяне на проводимостта и удължаване на ефективния рефрактерен период, хинидин може да прекрати или да предотврати аритмиите от типа "reentry" и аритмии, дължащи се на повишена автоматичност (предсърдно трептене, предсърдно мъждене, пароксизмална надкамерна тахикардия).

Хинидин дозозависимо удължава QT интервала, като така може да предизвика повишаване на камерния автоматизъм и появата на полиморфни камерни тахикардии, включително и "torsades de pointes".

Освен това хинидин проявява и антихолинергично действие, потиска миокардния контрактилитет и проявява алфа-адренергична активност, като може да предизвика понижаване на артериалното налягане чрез периферна вазодилатация.

5.2. Фармакокинетични свойства

След перорален прием хинидин сулфат се резорбира почти напълно в стомашно-чревния тракт, но абсолютната му бионаличност е около 70% поради чернодробен "first pass" метаболизъм. Пикови плазмени нива се установяват около 2 часа след приема. Скоростта на абсорбция се намалява, когато хинидин се приема заедно с храна, но степента на абсорбция остава същата. Свързва се във висока степен с плазмените протеини (70 до 80%). Обемът му на разпределение е 2 до 3 L/kg при здрави, млади хора, но може да бъде редуциран до 0.5 L/kg при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност или увеличен до 3-5 L/kg при чернодробна цироза. Плазменият му полуживот е около 6 до 8 часа, като има значителни интериндивидуални различия. Тоталния клирънс на хинидина е около 4 mL/kg/min, като също е значително вариабилен. Метаболизира се в черния дроб, като някои от метаболитите са кардиоактивни. Елиминира се предимно през бъбреците, чрез гломерулна филтрация и проксимална тубулна секреция, което зависи от уринната рН. Когато рН на урината е по-малко от 7, около 70% от дозата се



открива непроменена в урината, но този процент спада до 5%, когато урината е по-алкална. С фекалиите се екскретират по-малко от 5% от пероралната доза. Средните терапевтични плазмени концентрации са между 2 и 5 µg/mL. Токсични прояви са вероятни при концентрации над 8 µg/mL.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Карциногенност, мутагенност, засягане на фертилитета.

При животни не са провеждани изследвания за оценка на карциногенния и туморогенен потенциал на хинидин. Няма данни и за неговия потенциал за увреждане на фертилитета при животни.

Токсичност

Остра LD₅₀ при интравенозно приложение:

- котки – 16 mg/kg.
- мишки – 54 mg/kg
- плъхове – 55 mg/kg
- зайци – 30 mg/kg

Остра LD₅₀ при перорално приложение:

- морски свинчета – 362 mg/kg
- мишки – 505 mg/kg
- плъхове – 456 mg/kg

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Wheat starch

Cellulose microcrystalline

Copovidone

Talc

Magnesium stearate

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

5 (пет) години от датата на производство.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. Данни за опаковката

Таблетки по 10 броя в блистери от PVC/AL фолио.

По 2 блистера в картонена кутия.

6.6. Препоръки при употреба

Да не се използва след изтичане срока на годност, указан на опаковката.



7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Актавис" ЕАД
бул. "Княгиня Мария Луиза" № 2
София, България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ

Reg. № 20000348/08.06.2000 г.

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КЛС Протокол № 464/09.04.1984 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Януари 2006 г.

