

INFORMATION POSOLOGIQUE

Pr QUININE-ODAN 200 mg capsules
Pr QUININE-ODAN 300 mg capsules
Pr QUININE-ODAN 300 mg comprimés

sulfate de quinine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

QUININE-ODAN (sulfate de quinine) est indiqué (en association avec un autre médicament antipaludéen) pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué. Le sulfate de quinine s'est avéré efficace dans les régions géographiques où la résistance à la chloroquine a été observée.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Les expériences cliniques menées à ce jour n'ont fait ressortir aucune variation des réponses entre les patients âgés et pédiatriques.

Pédiatrie (< 16 ans) :

La quinine est jugée acceptable chez les enfants aux doses recommandées pour le traitement du paludisme.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité au médicament, à un ingrédient de la formulation ou à un composant du contenant. Une liste complète est présentée à la section Formes posologiques, composition et conditionnement de l'information posologique.
- Les réactions d'hypersensibilité comprennent, sans s'y limiter [*voir la section Mises en garde et précautions*] :
 - Thrombocytopénie
 - Purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI) et purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT)
 - Syndrome hémolytique et urémique (SHU)
 - Fièvre bilieuse hémoglobinurique (hémolyse intravasculaire aigüe, hémoglobinurie et hémoglobinémie)

QUININE-ODAN est aussi contre-indiqué chez les patients atteints des affections suivantes :

- Allongement de l'intervalle QT
- Carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD)
- Myasthénie grave

- Hypersensibilité connue à la quinine, à la méfloquine ou à la quinidine
- Névrite optique

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions sérieuses

L'utilisation de QUININE-ODAN pour le traitement ou la prévention des crampes nocturnes des jambes peut entraîner des réactions hématologiques graves et mettant la vie en danger, notamment la thrombocytopénie, le syndrome hémolytique et urémique (SHU) et le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT). Des cas d'insuffisance rénale chronique associée à l'apparition de PTT ont été signalés. Les risques associés à l'utilisation du sulfate de quinine en l'absence de preuves de son efficacité dans le traitement et la prévention des crampes nocturnes des jambes l'emportent sur tout avantage potentiel (voir la section MISES EN GARDE - Généralités).

Généralités

Le sulfate de quinine n'est pas approuvé pour :

- le traitement des formes graves ou compliquées du paludisme à *P. falciparum*;
- la prévention du paludisme;
- le traitement et la prévention des crampes nocturnes des jambes.

Utilisation de QUININE-ODAN pour le traitement ou la prévention des crampes nocturnes des jambes

QUININE-ODAN peut entraîner des effets hématologiques inattendus graves et mettant la vie en danger, notamment la thrombocytopénie, le syndrome hémolytique et urémique (SHU) et le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT), en plus des réactions d'hypersensibilité, de l'allongement de l'intervalle QT, des arythmies cardiaques graves, y compris des torsades de pointes, et d'autres effets indésirables graves nécessitant une intervention médicale et une hospitalisation. Des cas d'insuffisance rénale chronique associée à l'apparition de PTT et de décès ont aussi été signalés. Les risques associés à l'utilisation de QUININE-ODAN en l'absence de preuves de son efficacité dans le traitement et la prévention des crampes nocturnes des jambes l'emportent sur tout avantage potentiel du traitement et/ou de la prévention de cette affection bénigne qui se résout spontanément [voir la section *Contre-indications*].

Cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QT et arythmies ventriculaires

L'allongement de l'intervalle QT a été constamment observé dans les études visant à évaluer les modifications électrocardiographiques produites par l'administration orale ou parentérale de la quinine, indépendamment de l'âge et de l'état clinique du patient et de la gravité de la maladie. On a établi que l'allongement maximal de l'intervalle QT correspondait au pic de la concentration plasmatique de quinine. Dans de rares cas, le sulfate de quinine a été associé à des arythmies cardiaques potentiellement mortelles, y compris des torsades de pointes et des fibrillations ventriculaires.

Il est déconseillé d'utiliser QUININE-ODAN avec d'autres médicaments connus

pour entraîner l'allongement de l'intervalle QT, tels que des agents anti-arythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procainamide, disopyramide) et de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, dofétilide).

L'utilisation d'antibiotiques de type macrolide tels que l'érythromycine est à éviter chez les patients prenant QUININE-ODAN. Des torsades de pointes ont causé le décès d'un patient âgé ayant reçu de la quinine, de l'érythromycine et de la dopamine. Bien qu'aucune relation causale n'ait été établie entre un médicament précis et l'arythmie dans ce cas précis, l'érythromycine est un inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 qui a le potentiel d'augmenter la concentration plasmatique de quinine si les deux produits sont utilisés en concomitance.

La quinine peut inhiber le métabolisme de certains médicaments qui sont des substrats de la CYP3A4 et qui sont connus pour causer l'allongement de l'intervalle QT (p. ex., astémizole, cisapride, terfénadine, pimozide, halofantrine, quinidine). Des torsades de pointes ont été signalées chez des patients ayant reçu de la quinine et de l'astémizole en concomitance. Par conséquent, l'utilisation concomitante de QUININE-ODAN avec ces médicaments ou tout autre produit aux propriétés semblables est à éviter [voir la section *Interactions médicamenteuses*].

L'administration concomitante de QUININE-ODAN avec les médicaments antipaludéens méfloquine ou halofantrine, peut provoquer des anomalies électrocardiographiques, notamment l'allongement de l'intervalle QT, et accroître le risque de torsades de pointes et d'autres arythmies ventriculaires graves. QUININE-ODAN est aussi déconseillé chez les patients présentant un allongement connu de l'intervalle QT et chez les patients atteints d'une affection clinique connue pour allonger l'intervalle QT, telle qu'une hypokaliémie non corrigée, une bradycardie et certaines affections cardiaques [voir la section *Contre-indications*].

Fibrillation et flutter auriculaires

QUININE-ODAN devrait être utilisé avec prudence chez les patients présentant une fibrillation auriculaire ou un flutter auriculaire. La quinine peut entraîner une augmentation paradoxale du taux de réponse ventriculaire semblable à celle associée à la quinidine. Si de la digoxine est utilisée pour prévenir une réponse ventriculaire rapide, la concentration sérique de digoxine devrait être surveillée de près, car elle est susceptible d'augmenter en présence de quinine [voir la section *Interactions médicamenteuses*].

Hématologique

Thrombocytopénie

La thrombocytopénie induite par la quinine est une maladie à médiation immunitaire. On a recensé plusieurs cas de thrombocytopénie fatals ou mettant la vie en danger, y compris des cas de SHU et de PTT. Des cas d'insuffisance rénale chronique associée à l'apparition de PTT ont aussi été signalés. La thrombocytopénie se résout généralement dans la semaine suivant l'abandon de la quinine. Si le traitement par la quinine n'est pas arrêté, le patient courra un risque d'hémorragie fatale. Chez un patient ayant des anticorps dirigés contre la quinine, toute exposition ultérieure à la quinine, de quelque source que ce soit, pourrait entraîner une thrombocytopénie d'installation plus brutale et plus grave que celle de départ.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatique

Il est recommandé de surveiller étroitement les patients présentant une altération de la fonction hépatique, car elle peut accroître l'exposition à la quinine.

Hypoglycémie

La quinine stimule la sécrétion d'insuline par le pancréas et pourrait provoquer chez certains patients, particulièrement les femmes enceintes, une hypoglycémie cliniquement importante.

Immunitaire

Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité graves signalées en rapport avec le sulfate de quinine comprennent le choc anaphylactique, les réactions anaphylactoïdes, l'urticaire, les éruptions cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, l'œdème de Quincke, l'œdème du visage, des bronchospasmes et le prurit.

Un certain nombre d'autres effets indésirables graves signalés en rapport avec la quinine, à savoir le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU), la thrombocytopénie, le purpura thrombocytopénique auto-immun, la fièvre bilieuse hémoglobinurique, la coagulation intravasculaire disséminée, la leucopénie, la neutropénie, l'hépatite granulomateuse et la néphrite interstitielle aiguë, peuvent aussi découler des réactions d'hypersensibilité.

Il faut cesser le traitement par QUININE-ODAN en présence de tout signe ou symptôme d'hypersensibilité [voir la section *Contre-indications*].

Musculosquelettique

La quinine a une activité bloquante neuromusculaire et peut exacerber la myasthénie grave.

Neurologique

L'utilisation concomitante de QUININE-ODAN et de méfloquine peut accroître le risque de convulsions [voir la section *Interactions médicamenteuses*].

Rénal

La clairance de la quinine est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique grave; par conséquent, il faudrait réduire la posologie et la fréquence des doses de sulfate de quinine chez ces patients. Les effets de l'insuffisance rénale légère et modérée sur l'innocuité et sur les propriétés pharmacocinétiques du sulfate de quinine sont inconnus.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Les données publiées sur plus de 1 000 expositions à la quinine pendant la grossesse n'ont fait ressortir aucune hausse des effets tératogènes par rapport à l'ensemble de la population; cependant, la majorité de ces expositions ne sont pas survenues pendant le

premier trimestre. Dans des études de toxicité pour l'appareil reproducteur et le développement, on a noté des anomalies du système nerveux central (SNC) et de l'oreille ainsi qu'un nombre accru de morts fœtales chez certaines espèces où les mères gravides ont reçu de la quinine à des doses environ 1 à 4 fois plus élevées que la dose clinique prévue chez l'humain. La quinine devrait être utilisée pendant la grossesse seulement si les avantages potentiels pour la santé justifient les risques potentiels pour le fœtus.

Le paludisme à *P. falciparum* pose un risque plus élevé de morbidité et de mortalité chez les femmes enceintes que dans l'ensemble de la population. Les cas de perte du fœtus (avortement spontané ou mortinaissance), de travail et d'accouchement prématurés, de retard de croissance intra-utérin, de faible poids à la naissance et de mort maternelle sont plus nombreux chez les femmes enceintes atteintes du paludisme à *P. falciparum*. Il est donc important de traiter le paludisme pendant la grossesse.

L'hypoglycémie, qui est due à la sécrétion accrue d'insuline par le pancréas, a été associée à l'utilisation de la quinine, particulièrement chez les femmes enceintes.

Il n'existe pas de données concernant l'effet de la quinine sur la fertilité chez l'animal ni chez l'humain.

Femmes qui allaitent :

La quinine est distribuée dans le lait maternel. Bien que la quinine soit considérée comme généralement compatible avec l'allaitement maternel, les risques et les avantages pour la mère et l'enfant devraient être évalués. La prudence est de mise si l'on administre de la quinine à une femme qui allaite.

Pédiatrie : La quinine est jugée acceptable chez les enfants aux doses recommandées pour le traitement du paludisme.

Gériatrie : Les expériences cliniques n'ont fait ressortir aucune variation des réponses entre les patients âgés et pédiatriques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les principaux effets indésirables associés à la quinine sont un ensemble de symptômes appelé « cinchonisme », qui touche dans une certaine mesure presque tous les patients prenant de la quinine. Les symptômes d'un cinchonisme léger comprennent les céphalées, la vasodilatation et la transpiration, les nausées, l'acouphène, des déficiences auditives, le vertige ou l'étourdissement, la vision trouble et l'altération de la perception des couleurs. Les manifestations plus sévères du cinchonisme sont les vomissements, la diarrhée, les douleurs abdominales, la surdité, la cécité et les troubles du rythme ou de la conduction cardiaque. La plupart des symptômes du cinchonisme sont réversibles et se résolvent après la cessation du traitement par la quinine.

Les EFFETS INDÉSIRABLES suivants ont été signalés en rapport avec le sulfate de quinine. La plupart de ces effets sont considérés comme rares, mais leur incidence réelle est inconnue.

Troubles du sang et du système lymphatique : agranulocytose, hypoprothrombinémie, thrombocytopénie, coagulation intravasculaire disséminée, anémie hémolytique, syndrome hémolytique et urémique, purpura thrombocytopénique thrombotique, purpura

thrombocytopénique idiopathique, pétéchies, ecchymoses, hémorragies, coagulopathie, fièvre bilieuse hémoglobinurique, leucopénie, neutropénie, pancytopénie, anémie aplastique.

Troubles cardiaques : douleurs thoraciques, tachycardie, bradycardie, palpitations, syncope, bloc atrio-ventriculaire, fibrillation auriculaire, rythme irrégulier, contractions ventriculaires prématurées à foyer unique, échappement nodal, anomalies de l'onde U, allongement de l'intervalle QT, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, torsades de pointes, arrêt cardiaque.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertige, acouphène, déficiences auditives, surdité.

Troubles de l' il : troubles de la vision, notamment vision trouble avec scotomes, perte soudaine de vision, photophobie, diplopie, c c t  nocturne, rétrécissement du champ visuel, dilatation pupillaire fixe, altération de la perception des couleurs, névrite optique, c c t .

Troubles du système gastro-intestinal : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, irritation gastrique, et  sophagite.

Troubles hépatobiliaires : hépatite granulomateuse, hépatite, jaunisse, et épreuve de fonction hépatique anormale.

Troubles du système immunitaire : fièvre, frissons, transpiration, bouffées vasomotrices, syndrome de type lupus, réactions d'hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypoglycémie, et anorexie.

Troubles musculosquelettiques : myalgies, et faiblesse musculaire.

Troubles neurologiques : céphalées, diplopie, confusion, état mental altéré, convulsions, coma, désorientation, tremblements, agitation, ataxie, réactions dystoniques aigües, aphasie, et suicide.

Troubles rénaux : hémoglobinurie, insuffisance rénale, dégradation rénale, et néphrite interstitielle aigüe.

Troubles respiratoires : asthme, dyspnée, œdème pulmonaire.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :  ruption cutanée incluant éruptions urticarienne, papuleuse, scarlatineuse, prurit, dermatose bulleuse, dermatite exfoliatrice, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, éruption fixe médicamenteuse, réactions de photosensibilité, eczéma de contact allergique, nécrose des extrémités, vascularite cutanée.

Troubles vasculaires : vasodilatation, hypotension, hypotension orthostatique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La quinine est un substrat de la glycoprotéine P (gp-P) qui est principalement métabolisé par la CYP3A4. D'autres isoenzymes, dont CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP2E1, peuvent contribuer au métabolisme de la quinine. Les résultats des études d'interaction médicamenteuse in vivo portent à croire que la quinine a le potentiel d'inhiber le métabolisme des médicaments qui sont des substrats des isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6. La quinine inhibe la gp-P et a le potentiel d'affecter le transport des médicaments qui sont des substrats de la gp-P.

Interactions médicament-médicament

Effets de médicaments et d'autres substances sur les propriétés pharmacocinétiques de la quinine

La quinine est un substrat de la gp-P qui est principalement métabolisé par la CYP3A4. D'autres isoenzymes, dont CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP2E1, peuvent contribuer au métabolisme de la quinine.

Inhibiteurs des enzymes microsomaux hépatiques : Les inhibiteurs de la CYP3A4 peuvent diminuer le métabolisme de la quinine. Bien que l'importance clinique de cette interaction soit inconnue, les médicaments tels que la cyclosporine, les agents antifongiques (p. ex., itraconazole, kétoconazole), les antibiotiques de type macrolide incluant l'érythromycine et la clarithromycine, les antidépresseurs (p. ex., néfazodone) et les inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex., ritonavir) et les autres inhibiteurs de la CYP3A4 sont à éviter.

Inducteurs des enzymes microsomaux hépatiques : Les inducteurs de la CYP3A4 (p. ex., carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne) peuvent augmenter le métabolisme de la quinine et réduire la concentration plasmatique de quinine s'ils sont utilisés en concomitance avec QUININE-ODAN.

Antiacides : Les antiacides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium peuvent retarder ou réduire l'absorption de la quinine. L'administration concomitante de ces antiacides avec QUININE-ODAN est à éviter.

Alcalinisants urinaires (acétazolamide, bicarbonate de sodium) : Les agents qui élèvent le pH urinaire peuvent inhiber l'excrétion rénale de la quinine et accroître le risque de toxicité de la quinine.

Effets de la quinine sur les propriétés pharmacocinétiques d'autres médicaments

Les résultats des études d'interaction médicamenteuse in vivo portent à croire que la quinine a le potentiel d'inhiber le métabolisme des médicaments qui sont des substrats des isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6. La quinine inhibe la gp-P et a le potentiel d'affecter le transport des médicaments qui sont des substrats de la gp-P.

Astémizole (substrat de la CYP3A4) : On a observé des concentrations plasmatiques élevées d'astémizole chez un sujet ayant été victime de torsades de pointes après avoir reçu trois doses de sulfate de quinine pour traiter des crampes nocturnes des jambes en concomitance avec un traitement chronique par l'astémizole à raison de 10 mg/jour. L'utilisation de QUININE-ODAN en concomitance avec de l'astémizole et d'autres substrats de la CYP3A4 pouvant entraîner l'allongement de l'intervalle QT (p. ex., cisapride, terféndine, halofantrine, pimozide, quinidine) devrait aussi être évité [voir la section Mises en garde et précautions].

Atorvastatine (substrat de la CYP3A4) : Une rhabdomyolyse avec insuffisance rénale aigüe secondaire à une myoglobinurie a été notée chez un patient prenant de l'atorvastatine administrée avec une dose unique de quinine. La quinine peut élever la concentration plasmatique d'atorvastatine et, du même coup, accroître les risques de myopathie et de rhabdomyolyse. Par conséquent, les cliniciens envisageant un traitement d'association par QUININE-ODAN et de l'atorvastatine ou d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (« statines ») qui sont des substrats de la CYP3A4 (p. ex., simvastatine, lovastatine) devraient évaluer soigneusement les risques et les avantages

potentiels de chaque médicament. Si QUININE-ODAN est utilisé en concomitance avec l'une des statines mentionnées ci-dessus, des doses de départ et d'entretien plus faibles devraient être considérées. Il faudrait être à l'affût de tout signe ou symptôme de faiblesse, de sensibilité et de douleur musculaire, particulièrement durant le traitement initial. Si une élévation marquée de la créatine kinase (CK) ou une myopathie (définie comme une douleur ou une fatigue musculaire accompagnée de taux de CK > 10 fois la limite supérieure de la normale) est diagnostiquée ou soupçonnée, l'atorvastatine et les autres statines devraient être abandonnées.

Digoxine (substrat de la gp-P) : La quinine fait augmenter la concentration plasmatique de digoxine. Par conséquent, si QUININE-ODAN est administré à des patients recevant déjà de la digoxine, il faut surveiller de près la concentration plasmatique de digoxine et ajuster au besoin la dose de digoxine [voir la section *Mises en garde et précautions*].

Méfloquine : L'administration concomitante de méfloquine et de QUININE-ODAN peut provoquer des anomalies électrocardiographiques, (notamment l'allongement de l'intervalle QT), et accroître le risque de convulsions [voir la section *Mises en garde et précautions*].

Agents bloquants neuromusculaires (pancuronium, succinylcholine, tubocurarine) : La quinine peut amplifier les effets des agents bloquants neuromusculaires tels que le pancuronium, la succinylcholine et la tubocurarine et entraîner des difficultés respiratoires [voir la section *Mises en garde et précautions*].

Warfarine et anticoagulants oraux : Les alcaloïdes du quinquina, dont fait partie la quinine, peuvent réduire la synthèse des enzymes hépatiques déterminée par la vitamine K et, du même coup, accroître l'effet de la warfarine et des autres anticoagulants oraux. La quinine peut également perturber l'effet anticoagulant de l'héparine. Par conséquent, chez les patients prenant ces anticoagulants, le temps de Quick, le temps de thromboplastine partielle et le rapport normalisé international (RIN) devraient être suivis de près au besoin pour la durée du traitement concomitant par QUININE-ODAN.

Interactions médicament-laboratoire

La quinine peut entraîner des valeurs élevées de 17-cétostéroïdes dans l'urine à la réaction de Zimmerman.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La dose de 300 mg de sulfate de quinine est à peu près équivalente à 250 mg de quinine basique.

Il faut aviser les patients de :

- prendre leurs médicaments jusqu'au bout conformément aux directives;
- ne pas dépasser les doses prescrites;
- prendre les médicaments avec de la nourriture pour réduire le risque d'irritation gastro-intestinale.

Le suivi complet du traitement oral de 7 jours par la quinine peut être empêché par

l'intolérance au médicament, et des traitements d'association de courte durée (3 jours) comprenant de la quinine ont été utilisés. Cependant, il existe peu de données issues d'essais cliniques contrôlés randomisés ayant porté sur des schémas thérapeutiques oraux plus courts en association avec de la tétracycline, de la doxycycline ou de la clindamycine visant à traiter le paludisme à *P. falciparum* non compliqué; il est possible que ces schémas thérapeutiques d'association plus courts soient moins efficaces que les schémas plus longs.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes : (≥ 16 ans) : sulfate de quinine, 600 mg (500 mg de quinine basique) toutes les 8 heures pendant 3 à 7 jours.

Enfants : (< 16 ans) : sulfate de quinine, 9 mg/kg (7,5 mg de quinine basique/kg) jusqu'à un maximum de 600 mg (500 mg de quinine basique) toutes les 8 heures pendant 3 à 7 jours.

- Patients atteints d'insuffisance rénale chronique grave : dose d'attaque de 600 mg de sulfate de quinine suivie 12 heures plus tard de 300 mg de sulfate de quinine toutes les 12 heures pendant 7 jours.

Dose oubliée

Il faut indiquer au patient que, si on oublie une dose, il ne faut pas doubler la dose suivante. Si plus de 4 heures se sont écoulées depuis la dose oubliée, le patient devrait attendre et prendre la dose suivante à l'heure prévue.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Une surdose de quinine peut être associée à des complications graves, notamment des déficiences visuelles, l'hypoglycémie, des arythmies cardiaques et la mort. Les déficiences visuelles peuvent aller de la vision trouble et de l'altération de la perception des couleurs au rétrécissement du champ visuel et à la cécité permanente.

Pratiquement tous les patients ayant fait une surdose de quinine présentent un cinchonisme. Les symptômes comprennent les céphalées, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, la diarrhée, l'acouphène, le vertige, des déficiences auditives, la transpiration, les bouffées vasomotrices et la vision trouble et peuvent aller jusqu'à la surdité, à la cécité, à des arythmies cardiaques graves, à l'hypotension et au collapsus cardiovasculaire. Des effets toxiques sur le système nerveux central (sommolence, troubles de la conscience, ataxie, convulsions, dépression respiratoire et coma) ont aussi été signalés dans des cas de surdose de quinine, tout comme l'œdème pulmonaire et le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte.

La majorité des effets toxiques sont liés à la dose; cependant, certaines réactions peuvent être de nature idiosyncrasique et être dues à la sensibilité individuelle du sujet aux effets

toxiques de la quinine. On n'a pas clairement établi la dose létale de la quinine, mais des décès sont survenus après l'ingestion de 2 à 8 grammes chez l'adulte.

À l'instar de la quinidine, la quinine a des propriétés antiarythmiques de classe I. La cardiotoxicité de la quinine est due à son effet inotrope négatif, qui influe sur la conduction cardiaque et réduit la vitesse de dépolarisation et de conduction tout en allongeant la durée du potentiel d'action et la période réfractaire efficace. Les modifications électrocardiographiques observées à la suite d'une surdose de quinine comprennent la tachycardie sinusale, l'allongement de l'intervalle PR, l'inversion de l'onde T, le bloc de branche, l'allongement de l'intervalle QT et l'élargissement du complexe QRS. Les propriétés alpha-bloquantes de la quinine peuvent causer l'hypotension et aggraver une dépression du myocarde en réduisant la perfusion coronaire. Les surdoses de quinine ont également été associées à l'hypotension, au choc cardiogénique, au collapsus cardiovasculaire, à des arythmies ventriculaires, y compris la tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire, le rythme idioventriculaire et les torsades de pointes, ainsi qu'à la bradycardie et au bloc atrio-ventriculaire.

La quinine est rapidement absorbée, et les tentatives de retirer par lavage gastrique le sulfate de quinine restant dans l'estomac peuvent s'avérer non efficaces. Il est établi que le traitement par des doses multiples de charbon activé diminue la concentration plasmatique de quinine. La diurèse forcée acide, l'hémodialyse, l'hémoperfusion sur charbon activé et l'échange de plasma ne permettent pas d'accroître de façon significative l'élimination de la quinine.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La quinine est un agent antipaludéen. La quinine, qui inhibe la synthèse des acides nucléiques, la synthèse des protéines et la glycolyse dans *Plasmodium falciparum*, peut se lier à l'hémozoïne dans les érythrocytes parasités. Cependant, le mécanisme exact de l'action antipaludéenne du sulfate de quinine n'est pas entièrement compris.

Le sulfate de quinine influe principalement sur les formes schizontes de *P. falciparum*. Il n'est pas gamétocide et a peu d'effet sur les formes sporozoïtes et pré-érythrocytaires.

Il est possible de sélectionner *in vivo* des souches de *P. falciparum* ayant une sensibilité réduite à la quinine. Des cas de paludisme à *P. falciparum* cliniquement résistants à la quinine ont été signalés dans certaines régions d'Amérique du Sud, d'Asie du Sud-Est et du Bangladesh.

Pharmacocinétiques

Après avoir été administrée par voie orale, la quinine est rapidement et presque entièrement absorbée dans le tube digestif. Elle est largement diffusée dans les tissus corporels et se lie aux protéines à une proportion d'environ 70 %. La quinine traverse facilement le placenta et est excrétée dans le lait maternel. Sa concentration dans le liquide céphalorachidien se situe entre 2 % et 7 % de sa concentration plasmatique. La

quinine est métabolisée dans le foie par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 et est principalement excrétée dans l'urine. De <5 à 20 % du médicament est excrété sous forme inchangée dans l'urine. L'excrétion rénale du médicament sera accrue à un pH urinaire faible. La demi-vie d'élimination de la quinine chez les sujets bien portants va de 7 à 12 heures. La concentration plasmatique du médicament peut être plus élevée et sa demi-vie, plus longue chez les patients atteints de paludisme en raison de la réduction du métabolisme par le foie.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante contrôlée (15°C-30 °C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Quinine-ODAN 200 mg Capsules: Chaque capsule claire imprimée ODAN 200 contient Quinine Sulfate USP 200 mg. Distribués dans des bouteilles de 100 et 500 capsules.

Quinine-ODAN 300 mg Capsules: Chaque capsule claire imprimée ODAN 300 contient Quinine Sulfate USP 300 mg. Distribués dans des bouteilles de 100 et 500 capsules.

Quinine-ODAN 300 mg Comprimés: Chaque comprimé sécable rond blanc marqué ODAN 300 contient Quinine Sulfate USP 300 mg. Distribués dans des bouteilles de 100 comprimés.

Quinine-ODAN 200 and 300 mg Capsules contient aussi les ingrédients non-médicinaux suivants: Acide Stéarique, Amidon de maïs, Cellulose microcristalline, Croscarmellose Sodique, Laurisulfate de sodium, Talc et Gélatine.

Quinine-ODAN 300 mg Comprimés contient aussi les ingrédients non-médicinaux suivants: Acide Stéarique, Amidon de maïs, Cellulose microcristalline, Croscarmellose Sodique, Dioxyde de silice colloïdal, Laurisulfate de sodium, Talc et Gélatine.

Laboratoires Odan
325 Stillview Ave
Pointe-Claire, QC H9R 2Y6

Révision 01

Dernière révision: July 7, 2014