

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

PrTEVA-QUININE

Capsules de sulfate de quinine
dosées à 200 mg et 300 mg

Norme Teva

AGENT ANTIPALUDÉEN

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 29 décembre 2016

Numéro de contrôle : 198967

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Pr TEVA-QUININE
Capsules de sulfate de quinine

Agent antipaludéen

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs	Ingrédients non médicinaux (liste complète)
Orale	Capsules / 200 mg et 300 mg	Alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, amidon prégélifié, eau purifiée, gélatine, gomme-laque, hydroxyde d'ammonium, hydroxyde de potassium, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer noir, propylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-QUININE (sulfate de quinine) est indiqué (en association avec un deuxième antipaludéen) pour le traitement des cas non compliqués de paludisme causé par *Plasmodium falciparum*. Le sulfate de quinine, a-t-on montré, est efficace dans les régions géographiques où une résistance à la chloroquine a été documentée.

Une sélection de souches de *P. falciparum* présentant une sensibilité moindre à la quinine peut se produire *in vivo*. Une résistance clinique de *P. falciparum* envers la quinine a été signalée dans certaines zones d'Amérique du Sud, du Sud-Est asiatique ainsi que du Bangladesh.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

D'après l'expérience clinique documentée, il n'existe pas de différence entre la réponse observée chez les personnes âgées et celle observée chez les sujets plus jeunes.

Enfants (< 16 ans)

Aux doses recommandées, la quinine est considérée comme un traitement acceptable du paludisme chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce médicament, aux ingrédients qu'il renferme ou aux constituants du contenant. Pour une liste complète, reportez-vous à la section Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement des Renseignements thérapeutiques.
- Les manifestations suivantes constituent quelques-unes seulement des réactions d'hypersensibilité :
 - Thrombocytopénie
 - Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) et purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT)
 - Syndrome hémolytique et urémique (SHU)
 - Fièvre bilieuse hémogloburique (hémolyse intravasculaire aiguë, hémoglobinurie et hémoglobinémie)

(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologie et Système immunitaire)

TEVA-QUININE est également contre-indiqué dans les cas suivants :

- Prolongation de l'intervalle QT (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire)
- Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD)
- 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 importantes

L'utilisation de TEVA-QUININE pour le traitement ou la prévention des crampes nocturnes dans les jambes peut entraîner des réactions hématologiques graves, voire mortelles, comme entre autres la thrombocytopénie, ou encore le syndrome hémolytique et urémique avec purpura thrombocytopénique thrombotique (SHU/PTT). Des cas d'insuffisance rénale chronique associée à l'apparition d'un PTT ont été signalés. Compte tenu de l'absence de preuve concernant l'efficacité de la quinine dans le traitement ou la prévention des crampes nocturnes dans les jambes, le risque associé à l'utilisation de cet agent à cet effet dépasse tout bienfait potentiel éventuel (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités).

Généralités

Le sulfate de quinine n'est pas approuvé pour :

- le traitement des cas compliqués ou graves de paludisme causé par *P. falciparum*;
- la prévention du paludisme;
- Le traitement ou la prévention des crampes nocturnes dans les jambes.

Emploi de TEVA-QUININE pour le traitement ou la prévention des crampes nocturnes dans les jambes

TEVA-QUININE peut causer des réactions hématologiques imprévisibles et graves, voire mortelles, comme entre autres la thrombocytopénie ou le syndrome hémolytique et urémique avec purpura thrombopénique thrombotique (SHU/PTT) en plus de réactions d'hypersensibilité, une prolongation de l'intervalle QT, des arythmies cardiaques graves (comprenant les torsades de pointes), et d'autres effets secondaires graves commandant une intervention médicale et une hospitalisation. Des cas d'insuffisance rénale chronique associée à l'apparition d'un PTT ont également été signalés. Compte tenu de l'absence de preuve concernant l'efficacité de la quinine dans le traitement ou la prévention des crampes nocturnes dans les jambes, le risque associé à l'utilisation de cet agent pour le traitement ou la prévention de cette affection bénigne et spontanément résolutive dépasse tout bienfait potentiel éventuel.

Système cardiovasculaire

Prolongation de l'intervalle QT et arythmies ventriculaires

Toutes les études ayant évalué les modifications électrocardiographiques provoquées par l'administration orale ou parentérale de quinine ont observé une prolongation de l'intervalle QT, indépendamment de l'âge des patients, de leur état clinique ou de la gravité de leur affection. On a en outre montré que la hausse maximale de l'intervalle QT correspondait à la concentration plasmatique maximale de quinine. Le sulfate de quinine a été associé à de rares cas d'arythmies cardiaques potentiellement mortelles, torsades de pointes et fibrillation ventriculaire comprises.

L'emploi de TEVA-QUININE avec d'autres médicaments connus pour entraîner une prolongation de l'intervalle QT, comme entre autres les antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procaïnamide, disopyramide) ou III (p. ex. amiodarone, sotalol, dofétilide), n'est pas recommandé.

L'emploi de macrolides antibiotiques, tels que l'érythromycine, doit être évité chez les patients qui reçoivent TEVA-QUININE. En effet, des torsades de pointes mortelles ont été signalées chez un patient âgé ayant reçu de la quinine en concomitance avec de l'érythromycine et de la dopamine. Bien qu'aucune relation de cause à effet entre l'arythmie et un médicament particulier n'ait été établie dans ce cas, l'érythromycine étant un inhibiteur du CYP3A4, son emploi concomitant pourrait entraîner une augmentation des taux plasmatiques de quinine.

La quinine peut inhiber le métabolisme de certains médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 et qui sont connus pour entraîner une prolongation de l'intervalle QT, p. ex.

l'astémizole, le cisapride, la terfénadine, le pimozide, l'holofantrine et la quinidine. Des torsades de pointes ont été signalées chez des patients ayant reçu de la quinine en concomitance avec de l'astémizole, aussi l'utilisation de TEVA-QUININE en concomitance avec ces médicaments ou avec des agents ayant des propriétés similaires devrait-elle être évitée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

L'administration concomitante de TEVA-QUININE et de méfloquine ou d'halofantrine — deux autres antipaludéens — peut entraîner des anomalies électrocardiographiques, comme entre autres une prolongation de l'intervalle QT, et augmenter le risque de torsades de pointes ou d'autres arythmies ventriculaires graves. L'administration de TEVA-QUININE doit également être évitée chez les patients qui présentent une prolongation connue de l'intervalle QT ou une affection connue pour produire une telle prolongation, comme une hypokaliémie non corrigée, la bradycardie ou certaines affections cardiaques.

Fibrillation et flutter auriculaires

TEVA-QUININE doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de fibrillation ou de flutter auriculaires. En effet, la quinine peut donner lieu à une augmentation paradoxale de la réponse ventriculaire, un peu comme on l'observe avec la quinidine. Si l'on emploie de la digoxine pour prévenir une réponse ventriculaire rapide, il faut alors en surveiller les taux sériques de près, car ceux-ci peuvent augmenter en présence de quinine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hématologie

Thrombocytopénie

La thrombocytopénie induite par la quinine est un trouble à médiation immunitaire. De graves cas de thrombocytopénie mortels ou menaçant le pronostic vital ont été signalés, dont le SHU/PTT. Ont également été signalés des cas d'insuffisance rénale chronique associée à la survenue d'un PTT. En règle générale, la thrombocytopénie se résout dans la semaine qui suit l'interruption du traitement, mais si l'on ne met pas fin à l'administration de la quinine, le patient court alors le risque de subir une hémorragie fatale. Chez les patients qui ont des anticorps quininodépendants, la réexposition à la quinine, quelle qu'en soit la source, peut entraîner une thrombocytopénie plus grave et d'apparition plus rapide que lors du premier épisode.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Fonction hépatique

L'insuffisance hépatique étant susceptible de faire augmenter l'exposition à la quinine, les patients qui en sont atteints doivent être surveillés de près.

Hypoglycémie

La quinine stimule la sécrétion d'insuline par le pancréas; par conséquent, une hypoglycémie cliniquement significative peut survenir, en particulier chez les femmes enceintes.

Système immunitaire

Hypersensibilité

De graves réactions d'hypersensibilité ont été signalées avec le sulfate de quinine, notamment le choc anaphylactique, des réactions anaphylactoïdes, des cas d'urticaire, d'éruptions cutanées graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, l'œdème de Quincke, l'œdème du visage, le bronchospasme et le prurit. Parmi les autres effets secondaires graves signalés avec la quinine, un certain nombre, comme le purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU), la thrombocytopénie, le purpura thrombocytopénique immun (PTI), la fièvre bilieuse hémoglobulinurique, la coagulation intravasculaire disséminée, la leucopénie, la neutropénie, la granulomatose hépatique et la néphrite interstitielle aiguë, peuvent aussi être dus à une réaction d'hypersensibilité.

Tout signe ou symptôme d'hypersensibilité doit donner lieu à une interruption du traitement par TEVA-QUININE.

Appareil locomoteur

La quinine exerce une activité curarisante qui peut exacerber la myasthénie grave.

Neurologie

L'utilisation concomitante de TEVA-QUININE et de méfloquine peut augmenter le risque de crise épileptique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Fonction rénale

La clairance de la quinine étant plus faible en présence d'insuffisance rénale chronique, la dose de sulfate de quinine et la fréquence posologique doivent toutes deux être réduites chez les patients qui en sont atteints. On ignore les effets que l'insuffisance rénale exerce sur l'innocuité et la pharmacocinétique du sulfate de quinine lorsque l'atteinte n'est que légère ou modérée.

Populations et cas particuliers

Femmes enceintes

Portant sur plus de 1000 expositions à la quinine durant la grossesse, les données qui ont été publiées révèlent que le taux d'effets tératogènes n'est pas plus élevé dans cette population que dans la population générale. Il faut toutefois observer que la majorité de ces expositions n'ont pas eu lieu au cours du premier trimestre de grossesse. Dans les études sur les effets toxiques de la quinine sur le développement et la reproduction, l'administration pergravidique de doses de quinine équivalant à environ 1 à 4 fois la dose utilisée en clinique chez l'homme a causé des anomalies du système nerveux central (SNC) et de l'oreille, ainsi qu'une hausse de la mortalité fœtale chez certaines espèces animales. La quinine ne doit donc être utilisée durant la grossesse que si ses bienfaits potentiels justifient les risques possibles chez le fœtus.

Le paludisme à *P. falciparum* comporte un risque de morbidité et de mortalité plus élevé chez les femmes enceintes que dans la population générale. En effet, la fréquence de pertes du fœtus (mortinatalité et avortement spontané compris), de travail et d'accouchement prématurés, de retard de croissance intra-utérine, de faible poids de naissance et de décès maternel est plus élevée chez les femmes enceintes atteintes de paludisme à *P. falciparum*. Il est donc important que cette maladie soit traitée chez la femme enceinte.

L'utilisation de la quinine a été associée à une hypoglycémie due à une augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas, en particulier chez les femmes enceintes.

On ne dispose pas d'informations sur les effets de la quinine sur la grossesse chez l'animal ou chez l'être humain.

Femmes qui allaitent

La quinine se retrouve dans le lait maternel. Or bien qu'elle soit généralement considérée comme compatible avec l'allaitement, on recommande d'en évaluer les risques et les avantages tant pour le nourrisson que pour la mère et de faire preuve de prudence lorsqu'on l'administre durant l'allaitement.

Enfants

Aux doses recommandées, la quinine est considérée comme un traitement acceptable du paludisme chez les enfants.

Personnes âgées

D'après l'expérience clinique documentée, il n'existe pas de différence entre la réponse observée chez les personnes âgées et celle observée chez les sujets plus jeunes.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents associés à la quinine forment un ensemble de symptômes portant le nom de « cinchonisme ». Presque tous les patients sous quinine éprouvent des symptômes de cinchonisme à des degrés divers. Les symptômes d'un cinchonisme léger comprennent la céphalée, la vasodilatation, la transpiration, des nausées, l'acouphène, la déficience auditive, des vertiges ou des étourdissements, la vue brouillée et la dyschromatopsie. Les symptômes plus graves comprennent les vomissements, la diarrhée, la douleur abdominale, la surdité, la cécité ainsi que des troubles du rythme ou de la conduction cardiaques. La plupart des symptômes du cinchonisme sont réversibles et disparaissent après l'interruption du traitement par la quinine.

Les RÉACTIONS INDÉSIRABLES suivantes ont été signalées avec le sulfate de quinine. La plupart seraient peu courantes, mais on en ignore la fréquence réelle.

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique : Agranulocytose, hypoprothrombinémie, thrombocytopénie, coagulation intravasculaire disséminée, anémie hémolytique, syndrome hémolytique et urémique, purpura thrombocytopénique thrombotique,

purpura thrombopénique idiopathique, pétéchies, ecchymose, hémorragie, coagulopathie, fièvre bilieuse hémoglobinurique, leucopénie, neutropénie, pancytopenie, anémie aplasique.

Troubles cardiaques : Douleur thoracique, tachycardie, bradycardie, palpitations, syncope, bloc auriculoventriculaire, fibrillation auriculaire, rythme irrégulier, extrasystoles ventriculaires unifocales, échappement nodal, ondes U, prolongation de l'intervalle QT, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, torsades de pointes et arrêt cardiaque.

Troubles otiques et labyrinthiques : Vertige, acouphène, déficience auditive et surdité.

Troubles oculaires : Perturbations visuelles, y compris la vue brouillée avec scotomes, cécité soudaine, photophobie, diplopie, cécité nocturne, diminution des champs visuels, mydriase, dyschromatopsie, névrite optique, cécité.

Troubles digestifs : Nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, irritation gastrique et œsophagite.

Troubles hépatobiliaires : Granulomatoses hépatique, hépatite, ictère et anomalies des épreuves de la fonction hépatique.

Troubles du système immunitaire : Fièvre, frissons, transpiration, bouffées vasomotrices, syndrome lupique et réaction d'hypersensibilité.

Troubles métaboliques et nutritionnels : Hypoglycémie et anorexie.

Troubles de l'appareil locomoteur : Myalgies et faiblesse musculaire.

Troubles du système nerveux : Céphalée, diplopie, confusion, altération de l'état mental, crise épileptique, coma, désorientation, tremblements, agitation, ataxie, réaction dystonique aiguë, aphasie et suicide.

Troubles rénaux : Hémoglobinurie, insuffisance rénale, dysfonctionnement rénal et néphrite interstitielle aiguë.

Troubles respiratoires : Asthme, dyspnée, œdème pulmonaire.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Éruptions cutanées, urticariennes, papuleuses ou scarlatineuses entre autres, prurit, dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, éruption médicamenteuse fixe, réactions de photosensibilité, dermatite de contact allergique, nécrose des extrémités et angéite cutanée.

Troubles vasculaires : Vasodilatation, hypotension, hypotension orthostatique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Substrat de la glycoprotéine P (P-gp), la quinine est métabolisée principalement par le CYP3A4, mais d'autres enzymes, tels le CYP1A2, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6 et le CYP2E1 peuvent aussi contribuer à sa biotransformation. Les résultats d'études *in vivo* sur les interactions médicamenteuses de la quinine donnent à penser que cet agent peut inhiber le métabolisme des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 et du CYP2D6. La quinine inhibe la P-gp et peut donc perturber le transport des médicaments substrats de cette protéine.

Interactions médicament-médicament

Effets des médicaments et d'autres substances sur la pharmacocinétique de la quinine

Substrat de la glycoprotéine P (P-gp), la quinine est métabolisée principalement par le CYP3A4, mais d'autres enzymes, tels le CYP1A2, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6 et le CYP2E1 peuvent aussi contribuer à sa biotransformation.

Substances inhibant l'activité enzymatique des microsomes hépatiques : Les inhibiteurs du CYP3A4 peuvent diminuer le métabolisme de la quinine. Bien qu'on ignore la portée clinique de cette interaction, l'administration de médicaments tels que la cyclosporine, les antifongiques (p. ex. itraconazole, kétoconazole), les macrolides (érythromycine et clarithromycine comprises), les antidépresseurs (p. ex. néfazodone), les inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. ritonavir) ou d'autres agents qui inhibent le CYP3A4 devrait être évitée.

Substances qui induisent l'activité enzymatique des microsomes hépatiques : Les inducteurs du CYP3A4 (p. ex. carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne) peuvent accroître le métabolisme de la quinine et diminuer ainsi les concentrations plasmatiques de quinine en cas d'administration concomitante avec TEVA-QUININE.

Antiacides : Les antiacides contenant de l'aluminium et/ou du magnésium peuvent retarder ou diminuer l'absorption de la quinine, aussi conseille-t-on d'éviter d'en administrer concomitamment avec TEVA-QUININE.

Substances entraînant une alcalinisation des urines (acétazolamide, bicarbonate de sodium) : Les agents qui augmentent le pH urinaire peuvent inhiber l'excrétion rénale de la quinine et augmenter le risque d'intoxication par la quinine.

Effets de la quinine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Les résultats d'études *in vivo* sur les interactions médicamenteuses de la quinine donnent à penser que cet agent peut inhiber le métabolisme des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4 et du CYP2D6. La quinine inhibe la P-gp et peut donc perturber le transport des médicaments substrats de cette protéine.

Astémizole (substrat du CYP3A4) : Des concentrations plasmatiques élevées d'astémizole ont été signalées chez un sujet ayant présenté des torsades de pointes après avoir reçu, en concomitance avec des doses chroniques de 10 mg/jour d'astémizole, trois doses de sulfate de quinine pour le traitement de crampes nocturnes dans les jambes. L'utilisation concomitante de TEVA-QUININE avec de l'astémizole ou avec d'autres substrats du CYP3A4 susceptibles de prolonger l'intervalle QT (p. ex. cisapride, terféndine, halofantrine, pimozide et quinidine) devrait être évitée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire).

Atorvastatine (substrat du CYP3A4) : Une rhabdomyolyse accompagnée d'une insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobulinurie a été signalée chez un patient ayant reçu de l'atorvastatine en concomitance avec une dose unique de quinine. La quinine peut entraîner une hausse des concentrations plasmatiques d'atorvastatine, augmentant du coup le risque de myoglobulinurie et de rhabdomyolyse. Par conséquent, les cliniciens qui envisagent un traitement combiné composé de TEVA-QUININE et d'atorvastatine ou d'un autre inhibiteur de l'HMG Co-A réductase (statine) substrat du CYP3A4 (p. ex. simvastatine, lovastatine) seraient bien avisés de mettre en balance les avantages potentiels et les risques possibles de chaque agent. Si TEVA-QUININE est administré en concomitance avec une de ces statines, peu importe laquelle, une réduction de la dose initiale et de la dose d'entretien de la statine choisie doit être envisagée, et les signes et symptômes de douleur et de sensibilité ou de faiblesse musculaires doivent être surveillés de près, en particulier au début du traitement. En cas de hausse marquée de la créatine-phosphokinase (CPK) ou de diagnostic certain ou présumé de myopathie (définie comme une douleur ou une faiblesse musculaires accompagnée d'une élévation de la CPK de plus de 10 fois la limite supérieure de la normale), l'administration de l'atorvastatine, ou de l'autre statine, doit être interrompue.

Digoxine (substrat de la P-gp) : La quinine produit une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine. Par conséquent, l'administration de TEVA-QUININE chez un patient sous digoxine commande une surveillance étroite des concentrations plasmatiques de digoxine et, au besoin, un ajustement de la dose en conséquence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Système cardiovasculaire).

Méfloquine : L'administration concomitante de TEVA-QUININE et de méfloquine peut produire des anomalies électrocardiographiques (comprenant la prolongation de l'intervalle QTc) et augmenter le risque de crise épileptique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Bloqueurs neuromusculaires (pancuronium, succinylcholine, tubocurarine) : La quinine peut potentialiser les effets des bloqueurs neuromusculaires tels que le pancuronium, la succinylcholine et la tubocurarine, entraînant de ce fait des difficultés respiratoires.

Warfarine et anticoagulants oraux : Les alcaloïdes du quinquina, dont la quinine, peuvent potentiellement déprimer la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation (protéines) dépendants de la vitamine K et accroître l'action de la warfarine et des autres anticoagulants oraux. La quinine peut aussi perturber l'effet anticoagulant de l'héparine. En conséquence, temps de Quick, temps de céphaline ou rapport normalisé international (RNI) doivent être surveillés de près chez les patients sous anticoagulothérapie qui reçoivent un traitement concomitant par TEVA-QUININE.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

La quinine peut produire une hausse des résultats de la mesure des 17-cétostéroïdes urinaires par la méthode de Zimmerman.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

200 mg de sulfate de quinine sont équivalents environ à 167 mg de quinine base.

300 mg de sulfate de quinine sont équivalents environ à 250 mg de quinine base.

Les patients doivent être avisés de :

- prendre la totalité du médicament, conformément aux directives reçues;
- ne pas dépasser la quantité prescrite;
- prendre les capsules avec des aliments, afin de réduire au minimum une éventuelle irritation gastro-intestinale.

Une intolérance au médicament peut nuire à la prise de la totalité des capsules de quinine entrant dans un schéma posologique oral de 7 jours, si bien que des schémas plus courts (3 jours), comprenant l'administration de la quinine avec un autre agent, ont été utilisés. Cependant, peu nombreuses sont les données publiées provenant d'essais cliniques comparatifs à répartition aléatoire sur l'administration de quinine orale en association avec la tétracycline, la doxycycline ou la clindamycine dans le cadre d'un schéma posologique de courte durée pour le traitement des cas non compliqués de paludisme à *P. falciparum*, et ce type de schéma combiné, plus court, pourrait ne pas être aussi efficace que les schémas de plus longue durée.

Dose recommandée et ajustement posologique

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

Enfants (< 16 ans) : 9 mg/kg de sulfate de quinine (7,5 mg de quinine base/kg) jusqu'à un maximum de 600 mg (500 mg de quinine base) toutes les 8 heures pendant 3 à 7 jours. Le pharmacien préparera la posologie pour les enfants à partir des capsules.

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

Dose oubliée

En cas d'oubli, le patient ne doit pas recevoir l'instruction de doubler la dose suivante. S'il s'est écoulé plus de 4 heures depuis la dose omise, le patient doit attendre et prendre la prochaine dose à l'heure prévue selon l'horaire habituel.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Le surdosage de quinine peut être associé à de graves complications, comme entre autres la déficience visuelle, l'hypoglycémie, les arythmies cardiaques et le décès. La déficience visuelle peut aller de la vue brouillée et la dyschromatopsie à la cécité permanente, en passant par un rétrécissement du champ visuel.

Presque tous les patients victimes d'un surdosage de quinine présentent un cinchonisme, effet toxique dont les symptômes vont de la céphalée au collapsus circulatoire en passant par la douleur abdominale, la diarrhée, l'acouphène, le vertige, la déficience auditive, la transpiration, les bouffées vasomotrices et la vue brouillée, et auxquels s'ajoutent la surdité, la cécité, de graves arythmies cardiaques et l'hypotension. Des effets toxiques sur le système nerveux central (sommolence, perturbation de la conscience, ataxie, convulsions, dépression respiratoire et coma) ont également été signalés par suite du surdosage de quinine, de même qu'un œdème pulmonaire et un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte.

La quinine, tout comme la quinidine, possède certaines des propriétés des antiarythmiques de classe I. La cardiotoxicité de la quinine est due à son action inotrope négative ainsi qu'à son effet sur la conduction cardiaque, qui se traduit par une diminution de la vitesse de repolarisation et de conduction et par une augmentation du potentiel d'action et de la période réfractaire effective. Les modifications de l' CG que l'on observe en cas de surdosage de quinine comprennent la tachycardie sinusale, la prolongation de l'espace PR, l'inversion de l'onde T, le bloc de branche, un allongement de l'intervalle QT et un élargissement du complexe QRS. Les propriétés alpha-bloquantes de la quinine peuvent entraîner une hypotension et exacerber davantage la dépression du myocarde en diminuant la perfusion coronarienne. Le surdosage de quinine a également été associé aux diverses manifestations suivantes : hypotension, choc cardiogénique et collapsus circulatoire, arythmies ventriculaires – comprenant la tachycardie ventriculaire –, fibrillation ventriculaire, rythme idioventriculaire et torsades de pointes, de même que bradycardie et bloc auriculo-ventriculaire.

La plupart des réactions toxiques que détermine la quinine sont liées à la dose, mais vu la sensibilité variable des patients aux effets toxiques de la quinine, certaines d'entre elles peuvent être idiosyncrasiques. On n'a pas établi avec précision la dose létale, mais des décès ont été constatés chez des adultes ayant ingéré de 2 à 8 grammes de quinine.

La quinine est absorbée rapidement, c'est pourquoi les tentatives visant à éliminer de l'estomac le sulfate de quinine résiduel par lavage gastrique peuvent ne pas être fructueuses. Par contre, on a montré que l'administration de doses multiples de charbon activé diminue les concentrations plasmatiques de quinine. La diurèse acide forcée, l'hémodialyse, l'hémoperfusion sur colonne de charbon et la plasmaphérèse ne se sont pas avérées efficaces pour augmenter de façon significative l'élimination de la quinine.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La quinine est un agent antipaludéen qui inhibe la synthèse des acides nucléiques et des protéines ainsi que la glycolyse chez *Plasmodium falciparum*, et qui peut également se lier à l'hémozoïne dans les érythrocytes infectés.

On n'a cependant pas élucidé complètement le mécanisme précis par lequel le sulfate de quinine exerce son activité antipaludéenne.

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

Pharmacocinétique

Après son administration par voie orale, la quinine est absorbée rapidement et en quasi totalité dans le tractus gastro-intestinal. Elle se distribue ensuite abondamment dans les tissus de l'organisme et se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 70 %. La quinine se retrouve dans le lait maternel et traverse d'emblée le placenta. Dans le liquide céphalorachidien, la quinine atteint une concentration équivalant à 2 % – 7 % des taux plasmatiques. La quinine est métabolisée par le CYP3A4 hépatique et est excrétée principalement dans l'urine. Entre < 5 % et 20 % du médicament s'y retrouve d'ailleurs tel quel. L'abaissement du pH urinaire augmente l'excrétion rénale du médicament. Chez les sujets en bonne santé, la demi-vie d'élimination de la quinine s'étend de 7 à 12 heures. En raison de la diminution du métabolisme hépatique du médicament chez les patients atteints de paludisme, les concentrations plasmatiques de quinine peuvent être plus élevées chez ces sujets, et la demi-vie peut s'allonger.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (15 °C – 30 °C).

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TEVA-QUININE (sulfate de quinine) est offert dans les présentations suivantes :

Capsules de 200 mg : Poudre blanche dans une capsule de gélatine dure transparente dont le corps et la coiffe portent de part et d'autre l'inscription imprimée NOVO et 200

Capsules de 300 mg : Poudre blanche dans une capsule de gélatine dure transparente dont le corps et la coiffe portent de part et d'autre l'inscription imprimée NOVO et 300

Flacons de 100 et de 500 capsules.

Composition

Les capsules TEVA-QUININE contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélifié, eau purifiée, gélatine, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

L'enveloppe des capsules contient les ingrédients non médicinaux suivants : gélatine et laurylsulfate de sodium. L'encre de l'inscription contient les ingrédients non médicinaux suivants : alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, eau purifiée, gomme-laque, hydroxyde d'ammonium, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir, propylèneglycol.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TEVA-QUININE
Capsules de sulfate de quinine
200 mg et 300 mg
Norme Teva

Le présent dépliant constitue la Partie II des Renseignements thérapeutiques (Partie I) de TEVA-QUININE. La Partie I est destinée aux professionnels de la santé, tandis que la Partie II s'adresse plus spécifiquement au patient/consommateur. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de TEVA-QUININE. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi TEVA-QUININE sert-il?

TEVA-QUININE est un médicament qui s'administre par voie orale avec un deuxième antipaludéen pour traiter les cas non compliqués de paludisme (malaria) à *Plasmodium falciparum*, si le médecin juge qu'il est approprié.

Comment TEVA-QUININE agit-il?

On n'a pas déterminé le mode d'action exact de TEVA-QUININE, mais on croit que ce médicament se concentre dans la parasite et le tue en interrompant le transport de certaines substances et processus biologiques clés.

Dans quel cas TEVA-QUININE ne doit pas être employé?

Vous ne devez pas prendre TEVA-QUININE si :

- vous présentez une hypersensibilité (réaction allergique) connue à la quinine, à la quinidine, à la méfloquine ou à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux de cette préparation (voir la liste des ingrédients non médicinaux de TEVA-QUININE ci-après);

Les réactions d'hypersensibilité à ce médicament comprennent les manifestations suivantes :

- Thrombocytopénie (c.-à-d. une diminution du nombre de plaquettes sanguines) et problèmes connexes
- Syndrome hémolytique et urémique (maladie comprenant insuffisance rénale, numération plaquettaire faible et anémie hémolytique [destruction précoce des globules rouges])
- Fièvre bilieuse hémoglobininurique (complication du paludisme causée par l'éclatement des globules rouges dans la circulation, accompagnée de symptômes tels que frissons, fièvre, jaunisse, vomissements, urines rouge foncé ou noires)
- vous souffrez d'un problème du rythme cardiaque (p. ex. prolongation de l'intervalle QT)
- vous souffrez de myasthénie grave (une maladie auto-immune causant de la faiblesse musculaire);
- vos taux de glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD), une enzyme de l'organisme, sont faibles;

- vous êtes atteint de névrite optique (inflammation de l'œil);
- vous faites de l'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang).

Quel est l'ingrédient médicamenteux de TEVA-QUININE?

Le sulfate de quinine.

Quels sont les ingrédients non médicamenteux?

Amidon pré-gélatinisé, eau purifiée, gélatine, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc. Encre noire : alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, eau purifiée, gomme-laque, hydroxyde d'ammonium, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir, propylène glycol.

Dans quelles formes pharmaceutiques TEVA-QUININE est-il offert?

Capsules de 200 mg et de 300 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de prendre TEVA-QUININE, informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez déjà (voir Interactions avec ce médicament).

Avant de prendre TEVA-QUININE, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous présentez un trouble du rythme cardiaque, comme des battements irréguliers ou rapides, ou présentez une prolongation de l'intervalle QT;
- vous êtes atteint d'une maladie rénale ou hépatique ou souffrez d'un autre trouble de santé;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Le traitement du paludisme est important dans ces circonstances, car cette maladie peut avoir de graves conséquences pour la femme enceinte et l'enfant à naître. Discutez-en avec votre médecin.
- vous allaitez. TEVA-QUININE peut se retrouver en petites quantités dans le lait maternel. Discutez-en avec votre médecin.
- Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de produits de santé naturels, de vitamines ou encore de produits de phytothérapie (voir Interactions avec ce médicament).

Consultez votre médecin si l'une des réactions ci-dessous se manifeste pendant le traitement :

- Baisse de la glycémie (taux de sucre dans le sang) et apparition de symptômes tels que faiblesse, étourdissements, fatigue, etc.
- Réaction d'hypersensibilité (réaction allergique) et apparition de symptômes tels que difficulté à respirer, enflure de la bouche, de la gorge ou des membres, éruption cutanée grave, formation d'ampoules cutanées ou desquamation de la peau, démangeaison ou autres réactions cutanées. Si tel est le cas, cessez de prendre TEVA-QUININE et consultez un professionnel de la santé immédiatement.
- Thrombocytopenie (diminution du nombre de plaquettes sanguines) ou autres problèmes hématologiques (troubles sanguins) et apparition de symptômes tels que saignement de nez, de gencives, présence de sang dans l'urine ou les selles, tendance aux contusions (bleus/ecchymoses), taches inhabituelles de couleur violette, brune ou rouge sur la peau. Si tel

est le cas, cessez de prendre TEVA-QUININE et consultez un professionnel de la santé immédiatement.

- Rythme cardiaque irrégulier et apparition de symptômes tels que fréquence cardiaque rapide ou irrégulière, douleur à la poitrine, faiblesse, transpiration. Si tel est le cas, cessez de prendre TEVA-QUININE et consultez un professionnel de la santé immédiatement.
- Troubles de la vue, y compris la cécité subite, la photosensibilité, l'apparition de flottants dans les yeux, l'inflammation oculaire (névrite optique), la cécité nocturne. Si tel est le cas, consultez un professionnel de la santé immédiatement.
- Retour de la fièvre après la fin du traitement. Si tel est le cas, consultez un professionnel de la santé immédiatement.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments susceptibles d'interagir avec TEVA-QUININE comprennent les agents suivants :

- Antiacides contenant de l'aluminium ou du magnésium
- Anticoagulants (p. ex. warfarine)
- Antiépileptiques (p. ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne)
- Digoxine
- Inhibiteurs du CYP3A4 tels que cyclosporine, antifongiques (p. ex. kétoconazole, itraconazole), macrolides antibiotiques (p. ex. érythromycine, clarithromycine), inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. ritonavir) et antidépresseurs (p. ex. néfazodone)
- Méfloquine (antipaludéen)
- Bloqueurs neuromusculaires (p. ex. pancuronium, tubocurarine, succinylcholine)
- Quinidine, astémizole*, cisapride*, terfénadine*, halofantrine
- Substances qui alcalinisent l'urine (p. ex. bicarbonate de sodium, acétazolamide)
- Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (statines), pour réduire le cholestérol sanguin (p. ex. atorvastatine, simvastatine, lovastatine...)

* retiré du marché au Canada

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Suivre les recommandations du médecin.

Pour les cas non compliqués de paludisme à *P. falciparum*, TEVA-QUININE devra probablement être pris avec un antibiotique approprié, choisi par le médecin (p. ex. tétracycline, doxycycline ou clindamycine)

- a) Adultes (≥ 16 ans) : La posologie est de 600 mg de sulfate de quinine, toutes les 8 heures après les repas, pendant 3 à 7 jours.
- b) Enfants (< 16 ans) : La posologie est de 9 mg/kg de sulfate de quinine jusqu'à un maximum de 600 mg, toutes les 8 heures après les repas, pendant 3 à 7 jours. Le pharmacien préparera la posologie pour les enfants à partir des capsules.

Vous devez finir vos capsules TEVA-QUININE même si vous vous sentez mieux au bout de quelques jours. N'interrompez pas votre traitement sans en parler avec votre médecin.

Le médecin pourrait modifier la posologie si vous êtes atteint d'un trouble rénal.

Si vous prenez des antiacides (1), prenez-les 2 heures avant ou 2 heures après TEVA-QUININE.

Le médecin (ou le pharmacien) vous montrera comment prendre les antibiotiques.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Les symptômes du surdosage peuvent comprendre les effets suivants : maux de tête, confusion, vue brouillée, battements cardiaques rapides ou irréguliers, vomissements, douleur abdominale, difficulté à respirer, basse pression, coma et convulsions.

Dose oubliée :

Si vous avez omis de prendre une dose de ce médicament, prenez-la le plus tôt possible, sauf s'il s'est écoulé plus de 4 heures depuis le moment où vous auriez dû la prendre. Si tel est le cas, laissez tomber la dose oubliée et poursuivez votre traitement selon l'horaire habituel. Ne prenez pas deux doses à la fois.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires courants comprennent le bourdonnement d'oreilles, les maux de tête, la déficience auditive, les nausées, la vue brouillée, la transpiration, les bouffées de chaleur et les étourdissements.

D'autres effets secondaires peuvent également survenir, par exemple : vomissements, douleur gastrique, rougeurs cutanées, fièvre, transpiration, diarrhée, surdité, cécité, perturbation de la perception des couleurs, rythme cardiaque irrégulier et basse pression.

La quinine peut affecter la rétine et le nerf optique et causer des symptômes potentiellement irréversibles tels que photophobie (crainte de la lumière), cécité nocturne, modification de la perception des couleurs. Si vous éprouvez l'un de ces symptômes, communiquez avec votre médecin.

Des cas d'hypoglycémie (baisse du taux de sucre dans le sang) accompagnée de symptômes tels que faiblesse, étourdissements et transpiration ont également été signalés avec l'emploi de la quinine.

Si vous éprouvez un effet secondaire qui vous incommode ou qui perdure, faites-le savoir à votre professionnel de la santé.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Troubles sanguins accompagnés de symptômes tels que saignement de nez, de gencives, présence de sang dans les selles, tendance aux contusions (bleus/ecchymoses), taches de couleur violette, brune ou rouge sur la peau, fatigue, faiblesse			✓
Rythme cardiaque irrégulier accompagné de symptômes tels que battements cardiaques rapides ou irréguliers, douleur à la poitrine, faiblesse, transpiration, etc.			✓
Hypersensibilité (réaction allergique), accompagnée de symptômes tels que difficulté à respirer, enflure de la bouche et/ou de la gorge, éruption cutanée, réaction cutanée grave, comme entre autres la formation d'ampoules et la desquamation de la peau, etc.			✓
Anomalies visuelles telles que sensibilité à la lumière, cécité nocturne, perte de vue soudaine, apparition de flottants dans les yeux, inflammation oculaire, altération de la perception des couleurs			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous éprouvez un effet inattendu pendant le traitement par TEVA-QUININE, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)
- Téléphoner au numéro sans frais : 1-866-234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

CONSERVATION

Conservez ce médicament à la température ambiante (15 °C – 30 °C).

Rangez-le hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour plus amples renseignements au sujet de TEVA-QUININE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, en visitant le site Web de Santé Canada (www.hc-sc.gc.ca) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en téléphonant au 1-800-268-4127, poste 3, ou encore en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Ce dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 29 décembre 2016