

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clorochina Bayer 250 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita contiene 250 mg di clorochina bifosfato pari a 155 mg di clorochina base.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite da 250 mg

Comprese rivestite, rotonde, convesse bianche, di 11 mm di diametro, 20 mm di raggio di convessione con sfaccettatura e un peso teorico di 408 mg, per uso orale.

“Croce Bayer” riportata in una faccia e “E”, scissura e “U” dall'altra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Profilassi e trattamento dei quattro tipi di malaria patogeni per l'uomo, ad eccezione dei ceppi clorochino-resistenti.

Amebiasi extraintestinale, nei casi in cui i composti nitroimidazolici siano controindicati o si siano dimostrati privi di efficacia. Artrite reumatoide (poliartrite cronica), comprese le forme giovanili. Lupus eritematoso discoide cronico, lupus eritematoso sistemico.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Dose cumulativa ed informazioni generali per gli adulti e nella popolazione pediatrica:

Secondo le linee guida dell'OMS, dosi cumulative totali di clorochina base pari a 1 g/kg di peso corporeo oppure a 50-100 g complessivi, sono state associate a danno retinico. Pertanto, la dose cumulativa totale negli adulti non deve essere superiore ai 50 g di clorochina base. Nei bambini la massima dose cumulativa totale non dovrebbe eccedere 1g/kg di peso corporeo e la durata massima deve tenere in considerazione l'aumento di peso previsto nei bambini in fase di crescita.

In relazione a questa dose cumulativa totale, la durata totale del trattamento può variare a seconda del peso del paziente e dello specifico regime posologico prescritto. Si raccomanda di calcolare la durata totale del trattamento per ogni singolo paziente in occasione della prima prescrizione ed assicurare che essa venga ricalcolata ogniqualvolta si modificano i parametri del trattamento. La durata totale individuale del trattamento così calcolata dovrebbe essere comunicata anche al paziente. Dev'essere prestata particolare attenzione affinché la durata totale del trattamento non venga superata.

Dopo che la durata totale del trattamento calcolata individualmente sia stata raggiunta, la profilassi dovrà essere interrotta e, se necessario, dovrà essere proseguita con un farmaco che non contenga clorochina. Come precauzione, una dose pari al doppio della dose settimanale totale di 10 mg/kg in 2 giorni (5 mg/kg/die) può essere consigliata per i periodi di soggiorno più brevi in determinate regioni malariche.

4.2.1. Profilassi della malaria

4.2.1.1 Regime di dosaggio

Tabella 1: Informazioni generali

Dose per adulti	Dose pediatrica	Osservazioni
310 mg di cloroquina base (500 mg di cloroquina bifosfato) per via orale, una volta alla settimana.	5 mg/kg di p.c. di cloroquina base (8,1 mg/kg di cloroquina bifosfato) per via orale, una volta alla settimana, fino ad un massimo corrispondente alla dose per adulti di 310 mg di cloroquina base.	Iniziare la profilassi una settimana o due prima del viaggio in zona malarica e proseguirla per tutta la durata del soggiorno, nello stesso giorno della settimana, e per altre 4 settimane dopo aver lasciato la zona malarica.

Popolazione pediatrica:

Si devono prendere delle precauzioni in relazione alla dose cumulativa quando Cloroquina venga assunta per la profilassi, dato che il limite di durata individuale potrebbe già essere raggiunto dopo 3 anni di assunzione ininterrotta di questo farmaco.

Raccomandazioni di dosaggio per pazienti pediatrici:

Cloroquina non deve essere somministrata ai bambini per la profilassi della malaria a lungo termine.

Nei bambini con peso corporeo superiore a 25 kg le compresse da 250 mg devono essere utilizzate secondo i dosaggi della tabella 2.

Tabella 2: Numero di compresse da 250 mg, per la profilassi della malaria, corrispondenti a 5 mg/kg peso corporeo alla settimana

Peso corporeo	Numero di compresse [una volta alla settimana]
≥ 25 – < 38 kg	1
≥ 38 – < 55 kg	1+½
≥ 55 kg	2

Modo di somministrazione

Per la profilassi della malaria, le compresse devono essere assunte sempre nello stesso giorno della settimana, inghiottite con un po' d'acqua dopo un pasto.

2. Terapia della malaria

La dose totale usualmente impiegata per il trattamento della malaria causata da plasmodi sensibili alla cloroquina è di 25-30 mg di cloroquina base per kg di peso corporeo. Questa dose dev'essere somministrata per via orale e distribuita nell'arco di un trattamento di 3-4 giorni: inizialmente 10 mg/kg; dopo 6 ore altri 5 mg/kg; quindi 5 mg/kg nei due-tre giorni successivi.

Adulti:

Agli adulti viene somministrata una dose iniziale di 4 compresse rivestite da 250 mg di cloroquina, altre 2 compresse da 250 mg dopo 6 ore, quindi 2 compresse da 250 mg al giorno nei due-tre giorni successivi.

Popolazione pediatrica:

Ai bambini viene somministrata una dose stabilita in rapporto al loro peso corporeo.

Numero di compresse per la terapia della malaria, secondo le linee guida sulla posologia: prima dose 10 mg di cloroquina base/kg, 6 ore dopo altri 5 mg/kg, poi 5 mg/kg/die per i successivi due-tre giorni (tabella 3)

Nei bambini con peso corporeo superiore a 25 kg le compresse da 250 mg devono essere utilizzate secondo i dosaggi della tabella 3.

Tabella 3: Numero di compresse da 250 mg per la terapia della malaria

Peso corporeo	Numero di compresse		
	1° giorno	1° giorno [6 ore dopo]	2°-4° giorno [dose giornaliera]
≥ 25 – < 38 kg	2	1	1
≥ 38 – < 55 kg	3	1 ½	1 ½
≥ 55 kg	4	2	2

3. Trattamento dell'artrite reumatoide, del lupus eritematoso discoide cronico e del lupus eritematoso sistemico

Adulti:

Durante il trattamento a lungo termine, la dose giornaliera non dovrebbe essere superiore ai 2.5 mg di cloroquina base/kg di peso corporeo, a causa del rischio di sviluppare retinopatia. Il trattamento può essere valutato non prima di 4-12 settimane. Qualora non si verifichi alcun miglioramento dopo 6 mesi, il trattamento andrà sospeso.

Popolazione pediatrica:

Anche nei bambini la dose consigliata è di 2,5 mg di cloroquina base/kg di peso corporeo. Qualora non si verifichi alcun miglioramento dopo 6 mesi, il trattamento andrà sospeso.

4. Amebiasi extraintestinale

Adulti:

La dose standard da somministrare nell'adulto, che nel trattamento dell'amebiasi extraintestinale viene somministrata solo in associazione con altri principi attivi, è di 620 mg di cloroquina base al giorno, per 2 giorni, seguita da 310 mg al giorno, per 14-28 giorni.

Gli adulti assumeranno pertanto 4 compresse da 250 mg di Cloroquina al giorno per 2 giorni, seguite da 2 compresse da 250 mg di Cloroquina al giorno per 14-28 giorni.

Popolazione pediatrica:

Nel bambino, la dose dovrà essere di 10 mg di cloroquina base/kg di peso corporeo al giorno per 2 giorni, seguita da 5 mg/kg di peso corporeo al giorno per 14-28 giorni.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, a sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico (in particolare alle 4-aminochinoline), o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Cloroquina non deve essere somministrata nei pazienti affetti da retinopatia o da alterazioni del campo visivo, da patologie degli organi ematopoietici, da carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (favismo; sintomo: anemia emolitica), da miastenia grave, in corso di gravidanza (eccetto che per la profilassi ed il trattamento della malaria) e durante l'allattamento.

Cloroquina non deve essere impiegata nei pazienti con psoriasi, porfiria (anomalia metabolica), epilessia, gravi nefropatie ed epatopatie.

Analogamente, non va usata nei bambini per la profilassi a lungo termine.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prolungamento del tratto QT

La cloroquina può prolungare l'intervallo QT nel sovradosaggio acuto ed alle dosi raccomandate.

La cloroquina deve essere usata con cautela nei pazienti con **prolungamento congenito o acquisito documentato del QT e/o** fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT, come:

- malattia cardiaca, ad es. insufficienza cardiaca, infarto miocardico,
- condizioni proaritmiche, ad es. bradicardia (<50 bpm)
- pregresse disritmie ventricolari
- ipokaliemia e/o ipomagnesiemia non corretta
- durante la somministrazione concomitante di sostanze che prolunghino l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5) perché in tal caso può aumentare il rischio di aritmie ventricolari, talvolta con esito fatale.

L'ampiezza del prolungamento dell'intervallo QT può aumentare con l'aumento della concentrazione del medicinale. Pertanto, la dose raccomandata non deve essere superata (vedere anche paragrafi 4.8 e 4.9).

Qualora si manifestino dei segni di aritmia cardiaca durante il trattamento con cloroquina, il trattamento deve essere interrotto e va eseguito un ECG.

Cardiomiopatia

Nei pazienti in terapia con cloroquina sono stati segnalati casi di cardiomiopatia che hanno determinato insufficienza cardiaca, talvolta con esito fatale (vedere paragrafi 4.8 e 4.9). Qualora si manifestino segni e sintomi di cardiomiopatia durante il trattamento con cloroquina, il trattamento deve essere interrotto.

Cardiotossicità

La cloroquina può indurre cardiotossicità nel sovradosaggio acuto ed alle dosi terapeutiche. Nel sovradosaggio acuto la cloroquina può indurre insufficienza cardiaca acuta e gravi aritmie cardiache (vedere paragrafo 4.9). Alle dosi terapeutiche sono stati riportati cardiomiopatia e vari gradi di blocco atrioventricolare.

Retinopatia

Non essendo possibile prevedere l'eventuale insorgenza di reazioni avverse a carico dell'occhio, è indicato un controllo oculistico prima di intraprendere una terapia a lungo termine, da ripetersi ad intervalli trimestrali. Al primo segno di retinopatia (perdita della percezione visiva del colore rosso), il trattamento deve essere sospeso. I metodi principalmente raccomandati per lo screening della retinopatia sono il test della campimetria automatica computerizzata e la tomografia a coerenza ottica-Spectral domain (SD-OCT). Qualora il test della visione dei colori sia l'unico metodo di screening disponibile per la retinopatia, la cloroquina dovrebbe essere somministrata solo ai bambini che siano in grado di eseguire il test della visione dei colori.

Le alterazioni irreversibili del campo visivo, derivate dalla retinopatia indotta dalla cloroquina, rappresentano una complicanza ben documentata del trattamento a lungo termine e ad alto dosaggio. Nei pazienti trattati a lungo termine con Cloroquina viene raccomandato il monitoraggio della retina. Dosi cumulative di 1 g di cloroquina base/kg p.c. o 50-100 g come dosaggio totale di cloroquina base, sono stati associati a danno retinico. La retinopatia raramente si è manifestata ai dosaggi raccomandati per la profilassi della malaria. Può diventare una patologia rilevante soprattutto nella profilassi a lungo termine (più di 5 anni).

Insufficienza epatica

Dal momento che la cloroquina si accumula nel fegato, in pazienti con alterazione delle funzioni epatiche deve essere apportato un aggiustamento della dose.

Insufficienza renale

La cloroquina viene parzialmente escreta per via renale. Quindi, in pazienti con alterazione delle funzioni renali deve essere apportato un aggiustamento della dose.

Malattia Renale allo Stadio Terminale (ESRD)

La cloroquina non dovrebbe essere impiegata in pazienti con insufficienza renale con clearance della creatinina inferiore a 10 ml/min a causa della mancanza di dati scientifici al riguardo.

Quadro ematico completo

Anche il quadro ematico completo (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) deve essere controllato prima di iniziare una terapia a lungo termine e quindi ricontrollato ogni due mesi, in quanto raramente può verificarsi soppressione del midollo osseo.

Sistema nervoso

Pazienti affetti da epilessia in trattamento con cloroquina devono essere trattati con cautela e sottoposti a controlli regolari, poiché sono stati segnalati rari casi di convulsione (vedere paragrafo 4.5).

Disordini extrapiramidali acuti sono stati segnalati durante la terapia con cloroquina; solitamente questi effetti indesiderati scompaiono all'interruzione della terapia o se opportunamente trattati (vedere paragrafo 4.8).

Profilassi a lungo termine in pazienti donne in età fertile

Le pazienti che assumano cloroquina per la profilassi a lungo termine della malaria devono utilizzare un adeguato metodo anticoncezionale durante il periodo di profilassi con cloroquina e devono evitare la gravidanza nei tre mesi successivi, dopo il termine della profilassi.

Anomalie metaboliche

Disturbi metabolici

I pazienti con la porfiria devono essere trattati con cautela in quanto l'uso di cloroquina può peggiorare i sintomi.

Disturbi cutanei

I pazienti con la psoriasi devono essere trattati con cautela in quanto l'uso di cloroquina può peggiorare i sintomi.

Ipoglicemia

È stato dimostrato che la cloroquina provoca grave ipoglicemia inclusa perdita di coscienza che può mettere in pericolo di vita i pazienti trattati con e senza medicinali antidiabetici.

I pazienti in terapia con cloroquina devono essere avvisati del rischio di ipoglicemia e dei relativi segni e sintomi clinici.

I pazienti che, durante il trattamento con cloroquina, presentano sintomi clinici riconducibili ad ipoglicemia devono sottoporsi a controlli dei livelli di glucosio ematico e ad una rivalutazione della terapia, se ritenuto necessario.

Treatmento a lungo termine nei bambini

La cloroquina non dovrebbe essere somministrata ai bambini per la profilassi a lungo termine della malaria. Quando la cloroquina sia indicata per l'uso a lungo termine, si devono prendere delle precauzioni per quanto riguarda la dose cumulativa (vedere paragrafo 4.2).

4.5. **Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Farmaci che hanno effetto sulla cloroquina:

Data la possibilità di un'umentata incidenza di reazioni avverse, Cloroquina non dovrebbe essere somministrata congiuntamente ad altre terapie di base.

Antiacidi a base di minerali contenenti alluminio, calcio e magnesio e **caolino** possono ridurre l'assorbimento della cloroquina. Si raccomanda quindi di assumere questi farmaci almeno 4 ore dopo l'assunzione di cloroquina.

L'uso concomitante di **fenilbutazone** può indurre, con maggior frequenza, la comparsa di dermatite esfoliativa.

La somministrazione concomitante di **probenecid** ne accresce il rischio di sensibilizzazione.

La contemporanea somministrazione di **derivati dei corticosteroidi** può accentuare eventuali miopatie o cardiomiopatie.

Cloroquina non dev'essere assunta in concomitanza a **sostanze con potenziale noto di reazioni epatotossiche** (come isoniazide, amiodarone, carbamazepina, fenitoina, fenotiazide e chetoconazolo) ed agli inibitori delle MAO (Mono-Amino-Ossidasi) (come fenelzina, tranilcipromide, isocarbossazide e selegilina).

L'escrezione di cloroquina può essere ridotta dalla **cimetidina**.

L'uso concomitante di **meflochina** e **bupropione** può aumentare il rischio di convulsioni.

Una reazione distonica acuta è stata osservata a seguito di somministrazione simultanea di cloroquina e **metronidazolo**.

La combinazione di cloroquina con **pirimetamina/sulfadoxina** può accrescere decisamente la comparsa di reazioni cutanee.

L'uso concomitante con **penicillamina** può aumentare il potenziale di eventi avversi seri ematologici o renali associati alla penicillamina tanto quanto reazioni cutanee.

Effetti della cloroquina sugli altri farmaci:

E' stato osservato che la cloroquina riduce la risposta anticorpale al **vaccino antirabbico da cellule diploidi umane (HDCV)**, pertanto la somministrazione del vaccino anti-rabbico di tipo HDCV deve precedere l'inizio della terapia antimalarica, altrimenti l'efficacia del vaccino potrebbe essere ridotta. La cloroquina non altera la risposta immunitaria ad altri vaccini utilizzati nell'immunizzazione di routine (tetano, difterite, morbillo, poliomielite, tifo e vaccino di Calmette-Guérin). Il Centro per il Controllo delle Malattie e la Prevenzione (Dipartimento della Salute e Servizi Umani, U.S.A.) raccomanda che il vaccino HDCV sia somministrato per via intramuscolare, non intradermica, per la profilassi alla pre-esposizione alla rabbia, dal momento che la somministrazione intradermica può dare una protezione inadeguata mentre la somministrazione intramuscolare offre un margine di efficacia sufficiente in questi individui.

La prolungata co-somministrazione di **digossina** può indurre fenomeni di tossicità del glicoside legati al suo aumento della concentrazione plasmatica.

L'azione degli antagonisti dell'acido folico (**metotrexate**) viene potenziata dalla cloroquina.

La cloroquina antagonizza gli effetti di **neostigmina** e **piridostigmina**.

L'uso concomitante di **ciclosporina** può portare ad un incremento improvviso della concentrazione plasmatica di ciclosporina.

L'assorbimento dell'**ampicillina** può essere ridotto dalla contemporanea somministrazione di cloroquina. Si raccomanda pertanto che la somministrazione di ampicillina avvenga almeno 2 ore dopo la somministrazione di cloroquina.

La cloroquina può abbassare la soglia convulsiva e quindi antagonizzare l'attività degli antiepilettici (vedere paragrafo 4.4).

Esiste un rischio teorico di inibizione dell'attività α -galattosidasi intra-cellulare quando la cloroquina è co-somministrata con agalsidasi.

Farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT/che possono indurre aritmia cardiaca

La cloroquina deve essere usata con cautela nei pazienti che ricevono farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT, ad es. antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, antipsicotici, alcuni antinfettivi, a causa dell'aumento del rischio di aritmia ventricolare (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

L'alofantrina non deve essere somministrata con la cloroquina.

4.6. **Fertilità, gravidanza e allattamento**

Fertilità

Prima d'iniziare il trattamento con cloroquina per indicazioni diverse dalla malaria, va esclusa la possibilità di un'eventuale gravidanza. Dev'essere, inoltre, adottato un efficace metodo contraccettivo durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo la sua conclusione. Analogamente, in corso di profilassi antimalarica alle dosi indicate, è consigliabile la contraccezione sia durante che nei 3 mesi successivi.

Gravidanza

La cloroquina attraversa la barriera placentare e può indurre dei danni organici al feto (come perdita visiva, ototossicità e disfunzione cocleare-vestibolare): per questa ragione è controindicata durante tutta la gravidanza (eccetto che per la malaria).

I dati sugli eventi avversi a seguito di esposizione alla cloroquina durante il primo trimestre di gravidanza sono particolarmente limitati.

Il farmaco può essere utilizzato durante la gravidanza solo se assolutamente necessario. Il rapporto rischio beneficio dev'essere considerato quando si consigliano donne in gravidanza, in quanto il rischio della malaria durante la gestazione è superiore agli effetti dannosi connessi alla terapia.

Se impiegato nell'indicazione antimalarica, il trattamento con cloroquina alle dosi proposte sarebbe virtualmente indicato, dato che la malaria, come tale, rappresenta un pericolo considerevole per il feto.

Allattamento

La cloroquina passa nel latte materno in proporzioni variabili tra il 2 ed il 4%. Sebbene non siano note segnalazioni di effetti tossici nei lattanti, a titolo cautelativo l'allattamento andrebbe interrotto durante l'assunzione del farmaco.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In relazione agli eventi avversi della cloroquina sul Sistema Nervoso Centrale (mal di testa, vertigini, sonnolenza, stato confusionale) e sulla vista (disturbi visivi (percezione di un alone incolore intorno alle sorgenti luminose, annebbiamento della vista ed aumentata sensibilità alla luce abbagliante, alterata percezione dei colori e disturbi dell'accomodazione), retinopatia) la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari può essere compromessa. Tutti questi disturbi possono manifestarsi soprattutto all'inizio della terapia o durante la concomitante somministrazione di sedativi e/o di alcool.

4.8. Effetti indesiderati

La maggior parte delle reazioni avverse osservate durante la somministrazione di cloroquina sono dose-dipendenti e si manifestano quando la concentrazione plasmatica supera i 250 µg/L.

Le frequenze sono definite come:

- comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
- raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- molto raro ($< 1/10.000$)
- non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Gli effetti indesiderati identificati solo durante la vigilanza post marketing e per i quali non è stata stabilita la frequenza sono elencati come "frequenza non nota".

Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro	Non nota
Esami diagnostici			Alterazione dei test di laboratorio		
Patologie del sistema emolinfopoietico			Agranulocitosi Pancitopenia trombocitopenia	Eosinofilia, metaemoglobinemia	Insufficienza del midollo osseo, anemia aplastica, neutropenia

Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Sindrome da ipersensibilità indotta dal farmaco Eosinofilia polmonare	Reazioni allergiche e anafilattiche, inclusa orticaria e angioedema
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Perdita dell'appetito		Porfiria, porfirinuria aggravata	Lipidosi acquisita (fosfolipidosi)	Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici		Irrequietezza	Psicosi		
Patologie del sistema nervoso		Confusione e mentale e disorientamento Vertigini Cefalea Ipotonia Disturbi del sonno Insonnia Parestesia e disestesia Sonnolenza	Convulsioni (vedere 4.4 e 4.5) Neuropatia periferica e polineuropatia		Disturbi extrapiramidali acuti (es. distonia, discinesia, protrusione della lingua, torcicollo. (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'occhio	Opacamento corneale Disturbi visivi Cecità ai colori (reversibile)	Disturbi dell'accomodazione	Alterazioni della retina (irreversibili) Difetti del campo visivo (teicopsia) Scotoma scintillante		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Deficit uditivo Tinnito		
Patologie cardiache		Ipotensione Diminuzione dell'ampiezza dell'onda T all'ECG	Cardiomiopatia (vedere 4.8 e 4.9)		Blocco atrioventricolare (grado I-III o blocco di branca) prolungamento del QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)

Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro	Non nota
Patologie gastrointestinali	Dolori addominali e gastrointestinali Diarrea Nausea Vomito				
Patologie vascolari					Ipotensione
Patologie epatobiliari			Compromissione della funzionalità epatica Incremento delle transaminasi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Alopecia Esacerbazione della psoriasi Depigmentazione dei capelli Reazioni da fotosensibilità Prurito Decolorazione della cute e della mucosa orale Eruzioni cutanee	Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica	Dermatite esfoliativa.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Miastenia Miopatia Ridotta contrattilità della muscolatura scheletrica		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Perdita di peso				

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9. Sovradosaggio

Popolazione pediatrica

Se un bambino, momentaneamente non sorvegliato, dovesse inghiottire delle compresse, è **necessario consultare un medico immediatamente** ed indurre immediatamente il vomito.

Si consiglia di procedere come segue:

lattanti: si deve far bere al lattante la maggior quantità possibile di succo di frutta diluito con acqua e, dopo averlo adagiato sulle ginocchia di un adulto (a testa e faccia in giù) in modo da comprimere leggermente l'addome, indurre il vomito, stimolando l'ipofaringe (la gola) con un dito o con il manico di un cucchiaino.

bambini: far bere rapidamente al bambino acqua salata tiepida (1-2 cucchiaini da tavola di sale da cucina in 1 bicchiere d'acqua), poi stimolare l'ipofaringe (la gola) con un dito o con il manico di un cucchiaino. Continuare così fino a che il bambino non vomiti del liquido limpido.

Adulti

Sovradosaggio acuto

In caso di assunzione accidentale del farmaco **consultare immediatamente un medico**.

L'intossicazione acuta da cloroquina (dopo sovradosaggi elevati di 2-5 g) può causare la morte entro 1-3 ore come conseguenza dell'arresto cardiocircolatorio e respiratorio.

Lo stadio prodromico è caratterizzato da cefalea, disturbi visivi e alterazione del ritmo cardiaco. La caduta della pressione arteriosa può essere seguita da uno stato di shock, con perdita di coscienza e convulsioni. La morte può sopraggiungere per arresto cardiaco e respiratorio.

Il sovradosaggio acuto di cloroquina può causare prolungamento del tratto QT, Torsione di punta ed aritmie ventricolari.

In caso di intossicazione grave possono manifestarsi complessi QRS di maggiore ampiezza, bradiaritmie, ritmo nodale, prolungamento del QT, blocco atrioventricolare, tachicardia ventricolare, torsioni di punta, fibrillazione ventricolare.

Sovradosaggio cronico

Il sovradosaggio cronico può portare a cardiomiopatia potenzialmente fatale. Se compaiono segni di tossicità cardiaca, il trattamento dev'essere interrotto. Gli effetti cardiotossici possono essere reversibili se riconosciuti precocemente (vedere paragrafo 4.4).

Il sovradosaggio cronico può determinare arresto cardiaco.

Trattamento del sovradosaggio

Non è conosciuto nessun antidoto. Si dovrebbe provvedere all'immediata eliminazione del principio attivo tramite lavanda gastrica. Quindi si dovrebbe adottare precocemente l'assistenza respiratoria e cardiaca (adrenalina). Le convulsioni devono essere controllate con benzodiazepine (diazepam), fenobarbitale e, se necessario, con rilassanti della muscolatura periferica e con la ventilazione artificiale.

L'emodialisi è inefficace.

L'ipopotassiemia pronunciata richiede le correzioni del caso.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antimalarici, aminochinoline.

Codice ATC: P01BA01

L'azione antimalarica della cloroquina è attribuita tra l'altro al suo legame con le porfirine. Questo porta alla distruzione o all'inibizione delle forme asessuate dei plasmodi non resistenti negli eritrociti e interferisce con lo sviluppo delle forme sessuate (gametociti) del *P. ovale*, *P. vivax* e *P. malariae* e le forme immature del *P. falciparum*.

In combinazione con i derivati delle emetine, la cloroquina è anche efficace contro le amebiasi extraintestinali.

Introdotta in terapia come antimalarico presenta numerose altre azioni, alcune delle quali vengono sfruttate in terapia umana (artrite reumatoide, lupus eritematoso, amebiasi extraintestinale).

La cloroquina è un principio attivo che, se somministrato per un lungo periodo, può modificare il corso dell'artrite reumatoide tanto da indurre la remissione. Non possiede attività antiinfiammatoria nella maggior parte dei modelli di infiammazione animale. La sua azione antireumatica può portare ad un effetto immunosoppressivo. Ne è stata dimostrata l'efficacia nei confronti del lupus eritematoso.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

La cloroquina è rapidamente e quasi totalmente assorbita per via digerente, quindi si ripartisce nei tessuti in diverse concentrazioni. La concentrazione massima è raggiunta dopo 3 ore.

Il volume di distribuzione è elevato. Nel sangue intero la maggior parte della cloroquina si trova legata agli elementi cellulari. La frazione presente nel plasma è legata alle proteine plasmatiche per il 50-60%. Con il progredire del trattamento, la cloroquina si accumula negli organi. Le concentrazioni riscontrate in cuore, polmoni, reni e fegato sono più di 10 volte superiori alla concentrazione plasmatica, mentre la concentrazione nelle cellule parenchimali e nelle cellule pigmentate è rispettivamente 100-500 volte e fino a 1.000 volte la concentrazione plasmatica.

La cloroquina viene escreta in forma imm modificata per il 40-70% per via renale.

Il metabolita principale è la monodesetilcloroquina. Il metabolismo avviene nel fegato. Il metabolita viene escreto nella bile e attraverso i reni. La monodesetilcloroquina presenta ancora attività antimalarica.

L'eliminazione dai compartimenti profondi è molto lenta (tanto che, dopo una settimana dall'arresto delle somministrazioni, permane ancora il 40% della concentrazione ematica raggiunta a fine trattamento).

L'emivita, calcolata sulla base di un sistema multicompartimentale, è di 30-60 giorni.

La cloroquina attraversa la barriera placentare e può provocare danni d'organo nel feto. Il 2-4% della dose somministrata passa nel latte materno.

Per la profilassi della malaria i livelli plasmatici devono essere superiori a 9,6 µg/l (>30 nmol/l), cioè pari a circa 12,8-32 µg/l.

La terapia della malaria richiede livelli plasmatici di 96-192 µg/l.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati tossico-farmacologici e l'attività clinica della cloroquina, dato il suo impiego a livello mondiale, sono indiscutibilmente acquisiti; la cloroquina è riportata su tutti i testi ufficiali ed è pertanto da considerarsi farmaco di uso consolidato.

Tuttavia non sono disponibili studi di tossicità cronica e subacuta, teratogenicità e cancerogenicità. La cloroquina è teratogena nel ratto (diverse malformazioni). In un ulteriore studio la cloroquina ha provocato danno oculare nel 47% dei ratti esposti nel periodo prenatale.

Aberrazioni cromosomiche sono state osservate in pazienti con artrite reumatoide durante il trattamento con cloroquina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

amido di mais, talco, magnesio stearato
la lacca di rivestimento contiene:
ipromellosa, macrogol 4000, biossido di titanio

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

5 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister di PP bianco opaco e alluminio
Astuccio da 30 compresse rivestite da 250 mg

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
Leverkusen – Germania

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Clorochina Bayer 250 mg compresse rivestite - AIC 008366015

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

14.11.1953

10. DATA DI REVISIONE TESTO