

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Chinin axunio 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Chininsulfat (Ph. Eur.), entsprechend 165,7 mg Chinin. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde (ca. 9 mm Durchmesser), bikonvexe Filmtablette, auf beiden Seiten glatt

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie und Prophylaxe, von Krämpfen der Skelettmuskulatur, insbesondere nächtlicher Wadenkrämpfe, bei Erwachsenen, wenn diese sehr häufig oder besonders schmerzhaft sind und behandelbare Ursachen der Krämpfe ausgeschlossen wurden und nicht-pharmakologische Maßnahmen die Beschwerden nicht ausreichend lindern können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg Chininsulfat (Ph. Eur.) nach dem Abendessen. Die maximale Dosis beträgt 400 mg Chininsulfat (Ph. Eur.) pro Tag.

Es kann bis zu 4 Wochen dauern, bis eine Verringerung der Häufigkeit der Krämpfe festzustellen ist. Wenn bis dahin keine Besserung eingetreten ist, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Die Behandlung sollte alle 3 Monate unterbrochen werden, um zu prüfen, ob die Fortführung der Behandlung notwendig ist.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Ausscheidung von Chinin ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vermindert. Daher sollte die Dosis von Chinin bei Patienten mit leichter und mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion angepasst werden. Die Behandlung wird bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Behandlung ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung aufgrund der verminderten Clearance von Chinin bei diesen Patienten nicht angezeigt.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

Daher sollte Chinin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit bestehen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Filmtabletten sollten im Ganzen mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel (Symptom: hämolytische Anämie)
- Myasthenia gravis
- Tinnitus
- Vorschädigungen des Sehnervs
- Unbehandelte Hypokaliämie
- Bradykardie und andere klinisch relevante Herzrhythmusstörungen
- Schwere dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA IV)
- Angeborenes Long QT-Syndrom oder entsprechende Familienanamnese
- Erworbene QT-Intervall-Verlängerung
- Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Torsade de pointes hervorrufen und/oder das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Entscheidung für eine Behandlung mit Chinin muss auf Basis einer Beurteilung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses unter Berücksichtigung der Wirksamkeit und des Risikos für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie Thrombozytopenie, erfolgen und in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Der Patient muss während der Anfangsphase der Behandlung engmaschig bezüglich möglicher Nebenwirkungen überwacht werden.

Allergische Reaktionen

Bei der Einnahme von Chinin kann es insbesondere zu Beginn der Behandlung zu allergischen Reaktionen wie Urtikaria, Pruritus, Exanthem, Fieber, Angioödem, Bronchospasmus, Leberfunktionsstörungen und Anaphylaxie kommen.

Beim Auftreten von Symptomen, die auf eine Thrombozytopenie hinweisen, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden. Bei Vorliegen einer Chinin-induzierten Thrombozytopenie ist der Patient darauf hinzuweisen, in Zukunft keine chininhaltigen Arzneimittel oder Getränke mehr zu sich zu nehmen. Patienten müssen über die möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt und angewiesen werden, sofort die Behandlung abzusetzen und den Arzt zu informieren, wenn bei ihnen Anzeichen einer Thrombozytopenie auftreten.

Herzkrankungen

Chinin hat eine dosisabhängige QT-verlängernde Wirkung. Bei Patienten mit Erkrankungen, die das Auftreten einer QT-Verlängerung begünstigen und bei Patienten mit atrioventrikulärem Block ist Vorsicht geboten.

Herzrhythmusstörungen

Patienten mit vorbestehendem QT-Intervall > 450 ms oder QTc-Intervall > 500 ms unter der Therapie mit Chinin sind von der Behandlung auszuschließen. Treten unter der Behandlung mit Chinin Symptome wie Palpitationen, Schwindel oder Synkopen auf, die Zeichen von Arrhythmien sein können, ist umgehend eine Untersuchung des Patienten

einschließlich EKG und Bestimmung des QTc-Intervalls vorzunehmen.

Bei Risikofaktoren für Elektrolytstörungen wie Diuretika-/Laxanzienmedikation, Erbrechen, Diarrhoe, Anwendung von Insulin in Notfallsituationen, Nierenerkrankungen oder anorektischen Zuständen sind adäquate Laborkontrollen und, falls erforderlich, ein entsprechender Elektrolytausgleich durchzuführen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antazida (Al-, Mg-haltig) können die Chinin-Resorption vermindern.

Mit Cinchona-Alkaloiden kann es zur gegenseitigen Wirkungsverstärkung kommen. Die gleichzeitige Anwendung von Chinidin kann die Möglichkeit einer QT-Verlängerung oder von Cinchonismus erhöhen.

Bei der Anwendung von Chinin zusammen mit Arzneimitteln, die eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen können, ist Vorsicht geboten.

Ebenso stellt jede Begleitmedikation, die das QT-Intervall signifikant verlängert, eine Gegenanzeige für eine Behandlung mit Chinin dar.

Zu diesen Arzneimitteln zählen z. B.:

- Antiarrhythmika der Klasse Ia und III
- Neuroleptika
- Tri- und tetrazyklische Antidepressiva
- Antibiotika (eigine Makrolidantibiotika, Fluorchinolone, Imidazol-Antimykotika und Antimalariamittel)
- Einige Zytostatika (z. B. Arsentrioxid)
- Einige nicht-sedierende Antihistaminika (z. B. Terfenadin, Ebastin)
- Opioide (z. B. Methadon)
- Droperidol

Harnalkalisierende Arzneimittel können die Chininausscheidung verzögern. Bei Anstieg des pH-Wertes des Primärharns wird die renale Ausscheidung schwach basischer Substanzen wie Chinin über eine gesteigerte tubuläre Rückresorption vermindert.

Cimetidin verringert die Clearance und verlängert die Eliminationshalbwertszeit von Chinin, da Cimetidin mehrere CYP-450-Enzyme in der Leber hemmt.

Chinin kann die Wirkung von Digitalis-Arzneimitteln, Muskelrelaxanzien und Antikoagulanzen verstärken.

Die Serumkonzentration und Wirkung von Herzglykosiden wie Digoxin können durch Chinin erhöht werden, durch Verminderung der nicht-renalen Clearance von Digoxin.

Die Anwendung von Chinin kann zu einer Erhöhung der Konzentrationen von Pheno-barbital und Carbamazepin führen. Patienten sollten während der gleichzeitigen Anwendung von Chinin zusammen mit diesen Wirkstoffen engmaschig überwacht werden.

Die Wirkung oraler Antikoagulanzen kann verstärkt werden, da Chinin die hepatische

Bildung Vitamin-K-abhängiger Blutgerinnungsfaktoren vermindern kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Chinin ist plazentagängig. In hohen Dosen ist Chinin beim Menschen wehenfördernd, embryotoxisch und teratogen (Augendefekte und Taubheit).

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Chinin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Da Chinin in die Muttermilch ausgeschieden wird, ist Chinin während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Mögliche Wirkungen auf die Fertilität sind nicht bekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Chinin hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Bei manchen Patienten kann es zu Sehstörungen kommen. Wenn derartige Symptome auftreten, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden. Die Patienten dürfen kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, die eine gute visuelle Wahrnehmung erfordern, bis die Symptome abgeklungen sind und keine Gefahr mehr besteht.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$)

Sehr selten ($< 1/10\,000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Bei Tinnitus, Hör- oder Sehstörungen und Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion oder Thrombozytopenie muss Chinin sofort abgesetzt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei hypersensitiven Patienten können gelegentlich bei therapeutischen Chinin-Dosen Symptome eines Cinchonismus auftreten, häufiger treten diese jedoch bei Überdosierung auf (siehe Abschnitt 4.9).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, <ul style="list-style-type: none"> ■ Urtikaria, Exanthem, Lichen planus, Pruritus, Photosensitivität, Fieber, Angioödem, Anaphylaxie, Bronchospasmus ■ Thrombozytopenie (Symptome z. B. Petechien, Purpura, Ekchymosen, Schleimhautblutungen, Epistaxis und Hämatome), einschließlich Blutbildveränderungen ■ Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) ■ Hämolytisch-urämisches Syndrom, Nierenversagen, thrombotischthrombozytopenisches Syndrom (HUS/TTP) ■ Leberfunktionsstörungen
Erkrankungen des Auges	Nicht bekannt	Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr selten	Tinnitus, Hörstörungen, Vertigo
Herzkrankungen	Nicht bekannt	Herzrhythmusstörungen, Palpitationen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr selten	Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe

Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Bei hoher Dosierung oder Überdosierung kann sich das Bild des Cinchonismus entwickeln. Die Symptome sind ähnlich denen einer Salicylatvergiftung: Funktionelle Störungen des 8. Hirnnervs mit Tinnitus, Hör- und Gleichgewichtsstörungen. Außerdem kommt es zu Sehstörungen mit Photophobie, Diplopie, Nachtblindheit und eingeschränktem Gesichtsfeld, Skotomen und Mydriasis. In schweren Fällen ist eine Optikusatrophie beschrieben worden. Bei gastrointestinalen Symptomen dominieren Übelkeit, Erbrechen, abdominaler Schmerz und Diarrhoe. Im Rahmen der ZNS-Symptomatik treten bei schweren Vergiftungsfällen Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Fieber, Erregung und Delirium auf. Die Atmung ist eingeschränkt, so dass eine Zyanose mit Blutdruckabfall und Schwächegefühlen auftritt. Als seltene Komplikationen können hämolytische Anämie und Nierenschädigung mit Anurie und Urämie auftreten.

Bei höheren Dosen können kardiovaskuläre Wirkungen (wie verlängerte QT-Dauer, abgeflachte bis negative T-Wellen) und ZNS-Wirkungen wie Kopfschmerzen, Fieber, Erbrechen, Wahrnehmungsstörungen, Verwirrheitszustände und Krämpfe auftreten. Gleichfalls kann es zu Amaurose (Mydriasis), Taubheit (obere Frequenzen), Hypoglykämie und Hypokaliämie kommen. Es können eine Verringerung des Muskeltonus, Bradykardie und unter Umständen Nierenschädigungen auftreten. Todesfälle wurden mit Einzeldosen von 2–8 g berichtet. In einem Einzelfall kam es zu einem Todesfall bei 1,5 g, der wahrscheinlich auf idiosynkratische Wirkungen zurückzuführen war. Es sind einige Fälle von Amaurose nach hoher Überdosis von Chinin mit nur teilweiser Rückkehr des Visus bekannt geworden. Tinnitus und Hörstörungen können bei Plasmakonzentrationen über 10 µg/ml auftreten. Dieser Plasmaspiegel wird nach Einnahme von 1–2 Tabletten Chinin axunio nicht erreicht, aber bei hypersensitiven Patienten können schon 0,3 g

Chinin gelegentlich solche Störungen hervorrufen.

Behandlung von Intoxikationen

Magenspülungen und symptomatische Behandlung. Wiederholte Anwendung von Aktivkohle alle 4 Stunden kann wirksam sein. Blutdruck und Atemverhalten sollten überwacht und, falls erforderlich, unterstützt werden. Maßnahmen zur Aufrechterhaltung der Nierenfunktion sollten ergriffen werden. EKG-Überwachung: Bei Herzrhythmusstörungen sollte je nach vorliegender Form Orciprenalin, Betablocker oder Lidocain angewendet werden. Antiarrhythmika sollten jedoch mit Vorsicht angewendet werden, da Chinin Klasse-I-antiarrhythmische Eigenschaften besitzt und es zu Potenzierungen kommen kann. Es ist theoretisch möglich, dass eine leichte Hypokaliämie das Herz vor toxischen Wirkungen von Chinin schützen kann, so dass lediglich die Korrektur einer schweren Hypokaliämie angebracht sein kann. Flüssigkeits- und Elektrolytausgleich mit Infusionen sollte gewährleistet sein. Eine Ansäuerung des Urins kann die renale Exkretion von Chinin verstärken. Eine forcierte Diurese mit Ansäuerung hat jedoch auf die Chinin-Elimination durch die Nieren eine relativ geringe Wirkung. Peritoneal- und Hämodialyse, Hämooperfusion, Austauschtransfusion und Plasmapherese haben bisher keine entscheidende Wirkung in der Behandlung von Chinin-Überdosierung gezeigt. Bei Amblyopie sollten Vasodilatoren und Vitamine (A, B₁) angewendet werden. Eine Blockade des Ganglion stellatum hat bisher keine Wirkung auf eine Chinin-induzierte Amaurose gezeigt und kann Komplikationen verursachen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems, Chinin und Derivate
 ATC-Code: M09AA

Das Cinchona-Alkaloid Chinin wirkt auf den Muskel über drei Mechanismen:

Es verlängert die Refraktärzeit durch direkte Wirkung auf die Muskelfaser, vermindert die Erregbarkeit an der motorischen Endplatte so wirksam wie Curare, und beeinflusst die Verteilung von Calcium in den Muskelfasern. Chinin erhöht die Schwelle für eine Reaktion des Muskels auf einen einzelnen maximalen Reiz. Dies geschieht unabhängig davon, ob der Reiz auf den Muskel direkt oder über den Nerv einwirkt. Chinin kann die Wirkung von Physostigmin auf den Skelettmuskel ähnlich wie Curare antagonisieren. Die Bereitschaft zur tetanischen Kontraktion nimmt ab, was auf eine Verlängerung der Refraktärzeit in der Einzelphase zurückzuführen ist. Die Wirkung ist zellulär mit einer Blockade von Ionenkanälen verbunden.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multizenterstudie mit Parallelgruppen wurden Sicherheit und Wirksamkeit von Chinin in der Behandlung nächtlicher Muskelkrämpfe nachgewiesen. Nach einer 2-wöchigen Run-In-Periode ohne Behandlung erhielten die Patienten 2 Wochen lang täglich entweder 400 mg Chinin oder Placebo. An die Therapiephase schloss sich eine zweiwöchige behandlungsfreie Wash-Out-Periode an. Primärer Zielparameter war die Verringerung der Anzahl der Muskelkrämpfe zwischen Run-In- und Behandlungsphase. Als sekundäre Zielparameter wurden die Intensität der Muskelkrämpfe, die Anzahl der Nächte, in denen Krämpfe auftraten, Schlafstörungen sowie die Schmerzintensität erhoben. Bei 36 (80 %) Teilnehmern der Chinin-Gruppe und 26 (53 %) Patienten der Placebo-Gruppe ging die Anzahl der Muskelkrämpfe um mindestens 50 % zurück. Häufigkeit und Intensität der Krämpfe sowie nächtliche Schmerzen waren unter Chinin signifikant geringer als unter Placebo. Bezüglich der Nebenwirkungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Chinin wird rasch resorbiert. Die Resorption erfolgt hauptsächlich im oberen Teil des Dünndarms und ist selbst bei Patienten mit starker Diarrhoe weitgehend vollständig. Cinchona-Alkaloide werden in größerem Ausmaß metabolisiert, insbesondere in der Leber. Die Plasmakonzentration von Cinchona-Alkaloiden erreicht ihr Maximum innerhalb von 1 bis 3 Stunden nach einer einzelnen oralen Dosis.

Bei chronischer Anwendung einer täglichen Gesamtdosis von 1 g liegt die mittlere Plasmakonzentration bei etwa 7 µg/ml.

Verteilung

Chinin wird zu ungefähr 70 % an Plasmaproteine gebunden. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei 11–12 Stunden.

Biotransformation

Weniger als 5 % einer eingenommenen Dosis werden unverändert über den Urin ausgeschieden. Eine Akkumulation scheint nicht stattzufinden. Die Metaboliten werden über den Urin ausgeschieden, aber geringe Mengen erscheinen auch im Stuhl. Viele Metabolite sind Hydroxyderivate. Die Chinin-Hydroxylierung erfolgt hauptsächlich durch Cytochrom P450 3A4.

Elimination

Die renale Ausscheidung von Chinin ist zweimal so schnell im sauren wie im alkalischen Milieu, was auf einer stärkeren tubulären Rückresorption der Alkaloidbase beruht.

Chinin penetriert die Plazentamembran und geht in fötales Gewebe über.

Tinnitus und Hörstörungen treten nur in Einzelfällen bei einer Plasmakonzentration höher als 10 µg Chinin/ml auf, die bei einer Einnahme von 200 mg bis 400 mg Chininsulfat (Ph. Eur.) täglich nicht erreicht wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur akuten Toxizität mit unterschiedlichen Arten der Anwendung bei Maus, Ratte und Kaninchen hatte Chinin neurotoxische Wirkungen. Langzeitanwendung bei Hunden führte zur Erblindung infolge degenerativer Veränderungen des N. opticus. Bei Ratten war Chinin hepato- und nephrotoxisch.

In-vitro- und *In-vivo-*Untersuchungen zur Genotoxizität mit Chinin verliefen meist negativ, vereinzelt sind aber auch aus gleichartigen Testsystemen sowohl positive als auch negative Befunde bekannt.

Eine 20-Monate-Fütterungsstudie zum kanzerogenen Potenzial von Chinin an Ratten verlief negativ. Studien zur Reproduktionstoxizität, die den heutigen Standards entsprechen, liegen nicht vor. Ältere Studien an trächtigen Meerschweinchen, Chinchillas und Kaninchen gaben Hinweise auf verschiedene ZNS-Defekte durch Chinin.

Chinin hat bei Mäusen, Ratten, Affen und Hunden keine unerwünschten Wirkungen hervorgerufen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Hypromellose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Hydriertes Pflanzenöl

Filmüberzug:

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige PVC//Al-Bliesterpackungen, Al//Al-Bliesterpackungen oder PVC/PE/PVdC//Al-Bliesterpackungen.

Packungen mit 30, 50, 80 oder 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

axunio Pharma GmbH
Van-der-Smissen-Str. 1
22767 Hamburg

8. ZULASSUNGSNUMMER

7010492.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

23. Januar 2024

10. STAND DER INFORMATION

17.09.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

