

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Limptar® N

200 mg Filmtabletten

Chininsulfat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält:
200 mg Chininsulfat (Ph. Eur.)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten zum Einnehmen.

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 1 Filmtablette nach dem Abendessen. Die maximale Dosis beträgt 2 Filmtabletten pro Tag. Die Filmtablette soll unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

Eine Reduzierung der Anzahl der Krämpfe kann bis zu 4 Wochen dauern. Ist bis dahin keine Besserung erzielt worden, sollte das Arzneimittel abgesetzt werden.

Die Behandlung sollte alle 3 Monate unterbrochen werden, um die Notwendigkeit für eine weitere Behandlung zu überprüfen.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vor. Daher sollte Limptar® N bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Limptar® N darf nicht eingenommen werden:

- bei Überempfindlichkeit gegen Chinin einschließlich Chinin-haltiger Getränke oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- während Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-mangel (Symptom: hämolytische Anämie)
- bei Myasthenia gravis
- bei Tinnitus
- bei Vorschädigungen des Sehnervs
- bei unbehandelter Hypokaliämie
- bei bekannter Bradykardie und anderen klinisch relevanten Herzrhythmusstörungen
- bei schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA IV)
- bei angeborenem Long QT-Syndrom oder entsprechender Familienanamnese

- bei bekannter erworbener QT-Intervall-Verlängerung
- bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die Torsade de pointes hervorrufen und/oder das QT-Intervall verlängern können.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Entscheidung für eine Behandlung mit Limptar® N sollte auf Basis einer Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unter Berücksichtigung der Wirksamkeit und des Risikos für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie Thrombozytopenien, erfolgen und in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Der Patient sollte während der Anfangsphase der Behandlung genau bezüglich möglicher Nebenwirkungen beobachtet werden.

Allergische Reaktionen

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

Beim Auftreten von Symptomen, die auf eine Thrombozytopenie hinweisen, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. Bei Vorliegen einer Chinin-induzierten Thrombozytopenie ist der Patient darauf hinzuweisen, in Zukunft keine Chinin-haltigen Arzneimittel oder Getränke mehr zu sich zu nehmen. Patienten müssen über die möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt und angewiesen werden, sofort die Behandlung zu stoppen und den Arzt zu informieren, falls 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 Limptar® N sind von der Behandlung auszuschließen. Treten unter Therapie mit Limptar® N 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 einzuleiten.

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

Natriumverbindungen

Limptar® N enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, 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 Verabreichung von Chinin zusammen mit Arzneimitteln, die eine Verlängerung des QT-Intervalls verursachen könnten, ist Vorsicht geboten.

Ebenso stellt jede Begleitmedikation, die das QT-Intervall signifikant verlängert, eine Kontraindikation für eine Behandlung mit Limptar® N dar.

Zu diesen Arzneimitteln zählen z. B.:

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

Harnalkalisierende Mittel können die Chinin-Ausscheidung 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 inhibiert.

Chinin kann die Wirkung von Digitalis-Präparaten, 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 Verabreichung 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 Produktion Vitamin-K-abhängiger Blutgerinnungsfaktoren vermindern kann.

Die gleichzeitige Anwendung von blutdrucksenkenden Arzneimitteln kann das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen.

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 Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Limptar® N ist während der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Da Chinin in die Muttermilch ausgeschieden wird, darf das Arzneimittel während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität

Es liegen keine Untersuchungen zur Beeinflussung der Fertilität vor.

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

Limptar® N hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Bei manchen Patienten kann es zu Sehstörungen kommen. Wenn derartige Symptome auftreten, sollte das Arzneimittel sofort abgesetzt werden. Die Patienten sollten so lange keine Fahrzeuge fahren und keine Maschinen bedienen, die eine einwandfreie visuelle Wahrnehmung erfordern, bis die Symptome abgeklungen sind und keine Gefährdung mehr besteht.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 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 sowie Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion oder Thrombozytopenie ist Limptar® N sofort abzusetzen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei hypersensitiven Patienten können vereinzelt 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-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

a) Symptome der Intoxikation

Bei hoher Dosierung bzw. 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. Ferner kommt es zu Sehstörungen mit Photophobie, Diplopie, Nachtblindheit und eingeschränktem Gesichtsfeld, Skotomen und

SOC	Häufigkeit	
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> ■ 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) u.a. Blutbildveränderungen ■ Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) ■ Hämolytisch-urämisches Syndrom, Nierenversagen, thrombotisch-thrombozytopenisches 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

Mydriasis. In schweren Fällen ist eine Optikusatrophie beschrieben worden. Bei gastrointestinalen Symptomen dominieren Nausea, Erbrechen, abdominaler Schmerz und Diarrhoe. Im Rahmen der ZNS-Symptomatik treten bei schwerem Vergiftungsgrad Kopfschmerzen, Konfusionen, Fieber, Exzitation und Delirium auf. Die Atmung ist eingeschränkt, so dass eine Zyanose mit Blutdruckabfall und Schwächegefühlen auftritt. Als seltene Komplikationen können hämolytische Anämie sowie Nierenschädigung mit Anurie und Urämie auftreten.

Mit 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), Ertauben (obere Frequenzen), Hypoglykämie und Hypokaliämie kommen. Es können Tonusverminderung der Muskulatur, Bradykardie und u.U. Nierenschädigungen auftreten.

Todesfälle wurden mit Einzeldosen von 2–8 g berichtet. In einem Einzelfall kam es zu einem Todesfall bei 1,5 g, was 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 Limptar® N nicht erreicht, aber bei hypersensitiven Patienten können schon 0,3 g Chinin vereinzelt solche Störungen hervorrufen.

b) Therapie von Intoxikationen

Magenspülungen sowie symptomatische Behandlung. Wiederholte Applikation von Aktivkohle alle 4 Stunden kann hilfreich sein. Blutdruck und Atemverhalten sollten beachtet und gegebenenfalls unterstützt sowie Maßnahmen zur Aufrechterhaltung der Nierenfunktion ergriffen werden.

EKG-Überwachung: Bei Herzrhythmusstörungen je nach vorliegender Form Orciprenalin, Betablocker oder Lidocain einsetzen. Antiarrhythmika sollten aber mit Vorsicht

verwendet 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 Effekten von Chinin schützen kann, so dass lediglich die Korrektur einer schweren Hypokaliämie zweckmäßig 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 aber auf die Chinin-Elimination durch die Nieren relativ wenig Wirkung. Peritoneal- und Hämodialyse, Hämooperfusion, Austauschtransfusion und Plasmapherese haben bisher keine entscheidende Wirkung in der Behandlung von Chinin-Überdosen gezeigt.

Bei Amblyopie gefäßerweiternde Mittel und Vitamine (A, B₁) einsetzen. Eine Blockade des Ganglion stellatum hat bisher keine Wirkung auf eine chinininduzierte Amaurose gezeigt und kann per se Komplikationen bedingen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems. Muskelrelaxantia, ATC-Code: M09AA02

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, eine Wirkung ähnlich der von Curare, und beeinflusst die Verteilung von Calcium in der Muskelfaser.

Chinin erhöht die Schwelle für eine Reaktion des Muskels auf einen einzelnen maximalen Reiz. Dies geschieht unabhängig davon, ob dieser auf den Muskel direkt oder über den Nerv einwirkt.

Chinin kann die Wirkung von Physostigmin auf den Skelettmuskel vergleichbar stark wie Curare antagonisieren. Die Bereitschaft zur tetanischen Kontraktion nimmt ab, was

auf eine Verlängerung der Refraktärzeit in der Einzelphase zurückzuführen ist. Der Angriff erfolgt zellulär über eine Blockade von Ionenkanälen.

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Multicenterstudie 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 ausgeprägt als unter Placebo. Bezüglich der Nebenwirkungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 besonders in der Leber metabolisch verändert. Die Plasmakonzentration von Cinchona-Alkaloiden erreicht ihr Maximum innerhalb von 1 bis 3 Stunden nach einer einzelnen oralen Dosis.

Bei chronischer Verabreichung einer täglichen Gesamtdosis von 1 g liegt die mittlere Plasmakonzentration bei etwa 7 µg/ml. Chinin wird zu ungefähr 70 % an Plasmaproteine gebunden. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei etwa 11 – 12 Stunden. Weniger als 5 % einer eingenommenen Dosis werden unverändert über den Urin ausgeschieden. Eine Akkumulation scheint nicht aufzutreten. Die Metaboliten werden über den Urin ausgeschieden. Viele von ihnen sind als Hydroxyderivate identifiziert. Die Chinin-Hydroxylierung erfolgt hauptsächlich durch Cytochrom P450 3A4. Geringe Mengen erscheinen auch im Stuhl. 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 von weniger als 10 µg Chinin/ml auf, die bei einer Einnahme von 1 oder 2 Tabletten Limptar® N nicht erreicht wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur akuten Toxizität mit unterschiedlichen Applikationsarten an Maus,

Ratte und Kaninchen hatte Chinin neurotoxische Wirkungen. Die längerfristige Verabreichung an Hunde führte zur Erblindung infolge degenerativer Veränderungen des N. opticus. Bei Ratten war Chinin hepato- und nephrotoxisch.

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

Eine 20-Monate-Fütterungsstudie zum kancerogenen Potenzial von Chinin an Ratten verlief negativ.

Reproduktionstoxikologische Studien, die den heutigen Standards entsprechen, liegen nicht vor. Ältere Studien an Meerschweinchen, Chinchillas und Kaninchen gaben Hinweise auf verschiedene ZNS-Defekte durch Chininbehandlung während der Trächtigkeit. Chinin hatte bei Mäusen, Ratten, Affen und Hunden keine negativen Effekte erzeugt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.), mikrokristalline Cellulose (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid (Ph. Eur.), gefälltes Siliciumdioxid (Ph. Eur.), Carmellose-Natrium (Ph. Eur.), Croscarmellose-Natrium (Ph. Eur.), Calciumbehenat (Docosansäure, Calciumsalz (2 : 1)) (DAB), Talkum (Ph. Eur.), basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.) (relative Molmasse: ca. 150.000), raffiniertes Rizinusöl (Ph. Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchdrückpackung mit den Filmtabletten im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Aluminium-Bliester

Packungsgrößen:

7 Filmtabletten pro Packung

30 Filmtabletten pro Packung

80 Filmtabletten pro Packung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Cassella-med GmbH & Co. KG

Gereonsmühlengasse 1

50670 Köln

Telefon: 0800/1652-200

Telefax: 0800/1652-700

E-Mail: dialog@cassella-med.eu

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6148458.00.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15.12.2005

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt