



# BfArM

Bundesinstitut für Arzneimittel  
und Medizinprodukte

BfArM • Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 • D-53175 Bonn

## Postzustellungsurkunde

Cassella-med GmbH & Co.KG  
Gereonsmühlengasse 1  
D-50670 Köln

Postanschrift:  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
<http://www.bfarm.de>  
Telefon: (0228) 207-30  
(0228) 99307-0  
Telefax: (0228) 207-5207  
(0228) 99307-5207  
E-Mail: [poststelle@bfarm.de](mailto:poststelle@bfarm.de)

nachrichtlich  
Stufenplanbeteiligte

Ihre Zeichen und Nachricht vom 75.05-3822-V-13727-181312/15 Gesch.Z.: Bitte bei Antwort angeben (0228) 99307-5535 Bonn, 30.03.2015

Abwehr von Gefahren durch Arzneimittel, Stufe II

hier: Limptar<sup>®</sup> N (Wirkstoff Chininsulfat)

Unser Anhörungsschreiben vom 30.06.2010 (75-3822-V-13727-201623/10)  
Ihre Stellungnahme vom 19.08.2010  
Unser Anhörungsschreiben vom 19.12.2013 (75.05N-3822-V-13727-752831/13)  
Ihre Stellungnahme vom 31.03.2014

Sehr geehrte Damen und Herren,

Bezug nehmend auf unsere Anhörungen vom 30.06.2010 und 19.12.2013 ergeht hiermit folgender

### Bescheid:

1. Das Anwendungsgebiet wird eingeschränkt und lautet nunmehr wie folgt:

„Therapie und Prophylaxe 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.“

2. Folgende weitere Änderungen der Zulassung werden angeordnet:

a) Fachinformation:

In Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ wird eingefügt:

„Kinder und Jugendliche  
Es liegen keine Daten zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vor. Daher sollte Limptar<sup>®</sup> N bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.“



In Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ wird eingefügt:

„Die Entscheidung für eine Behandlung mit Limptar<sup>®</sup> N muss auf Basis einer Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für jeden einzelnen Patienten unter Berücksichtigung der Wirksamkeit und des Risikos für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie Thrombozytopenien, erfolgen und in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Der Patient muss 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 chininhaltigen 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.“

In Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ wird eingefügt:

„Herzrhythmusstörungen; Häufigkeit: nicht bekannt“

#### b) Gebrauchsinformation

Abschnitt 1. „WAS IST LIMPTAR<sup>®</sup> N UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?“ wird wie folgt geändert bzw. ergänzt:

„Limptar<sup>®</sup> N wird angewendet zur Verhütung und Behandlung nächtlicher Wadenkrämpfe bei Erwachsenen.

Chininsulfat darf nur bei nächtlichen Wadenkrämpfen angewendet werden, wenn diese sehr häufig oder besonders schmerzhaft sind und behandelbare Ursachen der Krämpfe ausgeschlossen wurden und andere (nicht-medikamentöse) Maßnahmen die Beschwerden nicht ausreichend lindern.“

Im Abschnitt 2. „WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON LIMPTAR<sup>®</sup> N BEACHTEN?“ wird eingefügt:

Limptar<sup>®</sup> N darf nicht eingenommen werden ...

..- wenn Sie schwanger sind oder stillen.“

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

„Sie könnten bei der Einnahme dieses Arzneimittels Sehstörungen bemerken. Wenn dies der Fall ist, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden und Sie sollten kein Fahrzeug fahren und keine Maschinen bedienen, bis Ihr Arzt Ihnen gesagt hat, dass dies gefahrlos möglich ist.“

Kinder und Jugendliche:

„Es liegen keine Daten zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vor. Daher sollte Limptar<sup>®</sup> N bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden.“

3. Es werden folgende Auflagen angeordnet:

a) In Abschnitt 3. der Gebrauchsinformation „WIE IST LIMPTAR<sup>®</sup> N EINZUNEHMEN?“ ist folgender Text und Kasten einzufügen:

**„Bitte informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder Apotheker, wenn bei Ihnen spontane Haut- oder Schleimhauteinblutungen, Nasenbluten oder erhöhte Blutungsneigung auftreten. Diese können auf eine Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie) hinweisen. In diesem Fall muss die Anwendung von Limptar<sup>®</sup> N umgehend beendet werden.“**

„Setzen Sie Limptar<sup>®</sup> N auch ab und informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Hautausschlag, Ohrgeräusche, Hör- oder Sehstörungen, oder Zeichen für Herzrhythmusstörungen (Herzstolpern, Schwindel oder Ohnmacht) auftreten.“

b) Die Angabe des Anwendungsgebietes auf der äußeren Umhüllung

„Gegen nächtliche Wadenkrämpfe“

ist zu streichen oder vollständig an das durch diesen Bescheid geänderte Anwendungsgebiet anzupassen.

4. Die vorgenannten Änderungen und Anordnungen sind zum 30.06.2015 durch entsprechende Änderungen der Texte von äußerer Umhüllung sowie von Gebrauchs- und Fachinformation umzusetzen.

### **Begründung:**

Zu 1. und 2: Die Einschränkung des Anwendungsgebietes sowie die angeordneten Änderungen der Zulassung beruhen auf § 30 Abs.1 S.1 i.V.m. Abs.2 a und § 25 Abs.2 Nr.5 AMG. Die Änderung des Zulassungsinhaltes ist erforderlich, um das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels aufrechtzuerhalten.

Hierzu im Einzelnen:

#### Zur Einschränkung des Anwendungsgebietes in Abschnitt 4.1:

Eine genaue Evaluation der Ursachen für die Krämpfe und eine darauf abgestimmte Therapie ist in Übereinstimmung mit der Leitlinie zur Behandlung von Krämpfen<sup>1</sup> dringend erforderlich. Es ist explizit darauf hinzuweisen, dass den Krämpfen zugrunde liegende anderweitig therapierbaren Grunderkrankungen vor der Behandlung diagnostisch ausgeschlossen werden müssen. Laut der Leitlinie ist bei der Behandlung von Muskelkrämpfen folgendermaßen vorzugehen:

<sup>1</sup> Leitlinie Crampi/Muskelkrampf: Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Stand: September 2012 - [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/030-037l\\_S1\\_Crampi\\_Muskelkrampf\\_2012\\_1.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-037l_S1_Crampi_Muskelkrampf_2012_1.pdf)

1. Symptomatische Ursachen der Krämpfe sind auszuschließen
2. Im akuten Fall soll der verkrampfte Muskel gedehnt oder die Antagonisten angespannt werden.
3. Bei nächtlichen Wadenkrämpfen sollen regelmäßig Dehnübungen der Wadenmuskeln durchgeführt werden, Magnesium ist möglicherweise wirksam. Chininsulfat ist wirksam, sollte wegen der (seltenen) schweren Nebenwirkungen aber erst in zweiter Linie und nur bei schwerer Ausprägung der Krämpfe eingesetzt werden.
4. Bei Muskelkrämpfen in der Schwangerschaft ist Magnesium wirksam.

Gemäß der Leitlinie sollte eine Behandlung mit Chininsulfat wegen der möglichen seltenen, aber potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen nach Ausschluss behandelbarer Ursachen nur bei sehr schmerzhaften oder häufigen Muskelkrämpfen, bei regelmäßiger Störung des Nachtschlafes und bei Wirkungslosigkeit physiotherapeutischer Maßnahmen eingesetzt werden. Laut einer Cochrane-Übersichtsarbeit ist die Evidenz dieser Maßnahmen zwar eher limitiert, in einer Studie, die nicht eingeschlossen war, wurde aber in einem sechswöchigen Programm mit Dehnungsübungen vor dem Schlafengehen die Häufigkeit der nächtlichen Wadenkrämpfe im Vergleich zu Patienten ohne Übungen signifikant gesenkt (-1,2 Krämpfe pro Nacht, 95% CI -0.6 bis -1.8)<sup>2</sup>. Für Chinin gilt eine Reduktion im Mittel um 2,45 Krämpfe über einen Zeitraum von zwei Wochen als belegt. Bei Wadenkrämpfen besteht kein akuter Notfall oder eine lebensbedrohliche Situation. Ein Muskelkrampf ist kurz, er dauert Sekunden bis Minuten und ist selbstlimitierend<sup>3</sup>. Dies gilt auch für nächtliche Wadenkrämpfe, die den Schlaf stören können. Daher sollten zunächst die weitgehend nebenwirkungsfreien physiotherapeutischen Maßnahmen versucht werden. Laut Leitlinie soll außerdem vor dem Einsatz von Chininsulfat ein Behandlungsversuch mit Magnesium erfolgen.

#### Zur Ergänzung in Abschnitt 4.2.:

Die Anwendung von Limptar<sup>®</sup> N ist auf Erwachsene zu beschränken, da keine Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Kindern vorliegen.

#### Zu den angeordneten Ergänzungen im Abschnitt 4.4:

Chininsulfat, der Wirkstoff des Arzneimittels Limptar<sup>®</sup> N, kann u.a. zu schweren Blutbildveränderungen, insbesondere Thrombozytopenien, führen. Die klinische Manifestation einer Thrombozytopenie wird möglicherweise nicht ursächlich mit Limptar<sup>®</sup> N in Verbindung gebracht und dadurch nicht als unerwünschte Arzneimittelwirkung gemeldet. Dadurch muss von einer Dunkelziffer hinsichtlich der Meldezahlen für Limptar<sup>®</sup> N ausgegangen werden, deren Höhe nicht abschätzbar ist.

Die für Chininsulfat bestehenden Kontraindikationen müssen vor Anwendung ausgeschlossen und bekannte Wechselwirkungen berücksichtigt werden. Weiterhin muss vor Behandlungsbeginn mit Limptar<sup>®</sup> N eine Nutzen-Risiko-Bewertung für den individuellen Patienten vorausgehen, um eine sichere Anwendung zu gewährleisten. Dies ist nur durch einen Arzt möglich. Daher wurde durch den Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht empfohlen, Chininsulfat in der Indikation „Therapie und Prophylaxe nächtlicher Wadenkrämpfe“ unter die Verschreibungspflicht stellen zu lassen. Ein mögliches Risiko für eine missbräuchliche Anwendung durch Drogenkonsumenten wird mit der Verschreibungspflicht ebenfalls minimiert.

### **Thrombozytopenien**

Arzneimittel mit dem Inhaltsstoff Chininsulfat sind in der Indikation „Prophylaxe und Therapie nächtlicher Wadenkrämpfe“ wegen des Auftretens von Thrombozytopenien und damit in

<sup>2</sup> Hallegraeff et al. Stretching before sleep reduces the frequency and severity of nocturnal leg cramps in older adults: a randomised trial. Journal of Physiotherapy 2012 Vol. 58

<sup>3</sup> Miller et al. Muscle cramps. Muscle Nerve 2005; 32:431-442

Verbindung gebrachter Todesfälle seit einigen Jahren in Australien und Neuseeland nicht mehr zugelassen.

Thrombozytopenie im Zusammenhang mit Chininsulfat ist seit langem bekannt und ist in der Fach- und der Gebrauchsinformation von Limptar<sup>®</sup> N enthalten. Allerdings sind erst seit wenigen Jahren vermehrt auch Todesfälle mit dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) in Verbindung gebracht worden. Anders als in der Indikation „Behandlung von Malaria“ wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Chininsulfat mit der Indikation „Prophylaxe und Therapie nächtlicher Wadenkrämpfe“ daher in einigen Ländern nicht mehr als positiv eingeschätzt. Die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA hat sowohl 2006, 2009, 2010 und 2012 vor der Anwendung von Chininsulfat in dieser in den USA nicht mehr zugelassenen Indikation auf ihrer Webseite gewarnt und eine Risiko-Management-Strategie (Risk Evaluation and Mitigation Strategy [REMS]) mit Informationsbriefen an Ärzte und Patienten durchgeführt. Auch die kanadische Behörde warnte bereits 2011 vor einer Anwendung von Chininsulfat außerhalb der zugelassenen Indikation. Die englische Arzneimittelbehörde MHRA hat im Juni 2010 aufgrund der bekannt gewordenen Risiken die Anwendung von Chininsulfat in der Therapie der nächtlichen Wadenkrämpfe erheblich eingeschränkt und auf ihrer Webseite darauf hingewiesen, dass die Anwendung von Chininsulfat in der Indikation „zur Behandlung von nächtlichen Wadenkrämpfen“ keine Routinetherapie sein sollte. Die französische Behörde schränkte 2012 die Anwendung von Chinin in dieser Indikation ebenfalls ein. In Frankreich und Großbritannien ist Chinin verschreibungspflichtig.

Das BfArM sieht ebenfalls die Notwendigkeit für Chininsulfat in der Indikation „Prophylaxe und Therapie nächtlicher Wadenkrämpfe“ weitere risikominimierende Maßnahmen zu ergreifen, obwohl die Zahl der UAW-Meldungen zu Thrombozytopenien im Zusammenhang mit Chininsulfat in Deutschland bisher relativ niedrig ist.

Die Wirksamkeit von Chininsulfat in der Indikation „Prophylaxe und Therapie nächtlicher Wadenkrämpfe“ gilt als belegt, allerdings ist der Effekt im Vergleich zu Placebo nur moderat. Entsprechend einer Metaanalyse wurde in klinischen Studien nach Ende einer Therapiedauer von zwei Wochen im Mittel die Anzahl der Krämpfe gegenüber Placebo um 2,45 Krämpfe bzw. um 28 % gesenkt. Die Intensität der Krämpfe sank gegenüber Placebo um 10%<sup>4</sup>.

### **UAW-Meldungen zu Thrombozytopenien und klinischen Symptomen, die auf eine Thrombozytopenie hinweisen**

In der UAW-Datenbank des BfArM liegen seit 1978 insgesamt 215 Fallmeldungen zum Wirkstoff Chinin vor. Zu Limptar<sup>®</sup>/Limptar<sup>®</sup> N liegen insgesamt 57 Fallmeldungen in der UAW-Datenbank vor, davon waren zehn Meldungen zu Thrombozytopenien oder klinischen Symptomen, die auf eine Thrombozytopenie hinweisen, zu verzeichnen. Darunter befindet sich ein Todesfall, bei dem der Kausalzusammenhang als möglich zu bewerten ist.

Zusätzlich wurden vom pharmazeutischen Unternehmer insgesamt 27 seit 1995 gemeldete Fälle mit Thrombozytopenien oder klinischen Symptomen, die auf eine Thrombozytopenie hinweisen, unter Limptar<sup>®</sup>/Limptar<sup>®</sup> N vorgelegt. Drei dieser Fälle waren dem BfArM bereits gemeldet worden und sind somit in den 57 Fällen aus der UAW-Datenbank des BfArM enthalten. Die übrigen 24 Fälle sind vom pharmazeutischen Unternehmer als nicht-schwerwiegende, überwiegend von Apotheken oder Verbrauchern gemeldete Fälle vorgelegt worden.

Arzneimittel-induzierte Zerstörung der Blutplättchen ist häufig durch Arzneimittel-induzierte Antikörperbildung bedingt, deren Nachweis schwierig sein kann. Für Chininsulfat ist der Zusammenhang mit Thrombozytopenien seit vielen Jahren bekannt. Typischerweise treten nach bis zu einer Woche der Einnahme oder bei intermittierender längerer Einnahme petechiale oder ekchymatöse Blutungen oder in schweren Fällen Nasen-, Zahnfleisch- oder gastrointestinale Blutungen auf, die auf eine Thrombozytopenie hinweisen. Die Antikörper zu identifizieren ist möglich, aber es ist technisch sehr aufwändig. In manchen Fällen ist der Nachweis trotz einer entsprechenden Krankengeschichte negativ. Nach Absetzen des verursachenden Arzneimittels kommt es meist innerhalb weniger Tage bis zu einer Woche zum Rückgang der Thrombozytopenie, gelegentlich kann es aber zu intravasaler Koagulation, Nierenversagen oder

---

<sup>4</sup> El-Tawil S, Al Musa T, Valli H, Lunn MP, El-Tawil T, Weber M. Quinine for muscle cramps. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Dec 8;(12):CD005044. Review

anderen Anzeichen eines hämolytisch-urämischen Syndroms(HUS) oder einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) kommen.<sup>5,6</sup> Bei den dem BfArM gemeldeten Fällen von Thrombozytopenien oder Symptomen, die auf eine Thrombozytopenie hinweisen, wurde Limptar<sup>®</sup> N in der Indikation nächtliche Wadenkrämpfe als verdächtiges Arzneimittel gemeldet. Ein Zusammenhang der UAW mit dem Arzneimittel wurde gemäß den Bewertungskriterien der WHO in zwei Fällen als wahrscheinlich und in sechs Fällen als möglich bewertet. Die übrigen zwei Fälle wurden aufgrund fehlender oder widersprüchlicher Daten als nicht bewertbar eingestuft. Der Antikörpernachweis wurde in keinem der Fälle durchgeführt. Bei den durch Patienten und Apotheker gemeldeten Fällen wurden ebenfalls keine Untersuchungen zum Nachweis der Antikörper erbracht und sind auch nicht zu erwarten. Dennoch können die Symptome der gemeldeten Fälle als Hinweis auf eine Thrombozytopenie gewertet werden.

### **Mögliche Unterschiede in der Prädisposition**

Die Ergebnisse verschiedener Studien könnten auf eine unterschiedliche genetische Prädisposition für Thrombozytopenien in verschiedenen Patientenpopulationen hinweisen. Untersuchungen in Italien zu Referenzwerten für die Thrombozytenzählung zeigten eine alters-, geschlechts- und herkunftsabhängige weite Variabilität in der Anzahl der Blutplättchen für die italienische Population<sup>7</sup>. Untersuchungen in USA bezüglich Unterschieden zwischen Geschlecht und Rasse bei der Ausbildung einer thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP) und eines hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) zeigten eine signifikant höhere relative Häufigkeit für eine Chinin assoziierte TTP-HUS für Frauen in der Region Oklahoma, in der die Untersuchung stattfand.<sup>8</sup>

Ein Nachweis ethnisch oder genetischer Unterschiede bezüglich der Ausbildung einer Thrombozytopenie nach der Einnahme von Chininsulfat zwischen Patienten aus Europa und denen aus Ländern, in denen es vermehrt zu Todesfällen unter Chininsulfat gekommen ist, konnte bisher nicht erbracht werden. In den Ländern, in denen Thrombozytopenien vermehrt zu Todesfällen geführt haben, wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis als negativ bewertet und die Zulassung für Chininsulfat in der Indikation „Prophylaxe und Therapie nächtlicher Wadenkrämpfe“ zurückgenommen.

Da es in Deutschland bisher nur wenige UAW-Meldungen zu Chininsulfat in der Indikation „Prophylaxe und Therapie nächtlicher Wadenkrämpfe“ gab, wird bei gleichzeitig moderater Wirksamkeit das Nutzen-Risiko-Verhältnis unter der Voraussetzung der oben aufgeführten Risikominimierungsmaßnahmen einschließlich der Unterstellung unter die Verschreibungspflicht als positiv bewertet.

### **UAW-Meldeverhalten**

Bei der Anwendung von Chininsulfat sind neben der bereits erwähnten UAW Thrombozytopenie weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, u.a. Überempfindlichkeitsreaktionen, z.T. mit schwerem Verlauf, immunologisch vermittelte Hepatitis oder Nephritis, gastrointestinale Beschwerden, Hör- und Sehstörungen, zentralnervöse Störungen und kardiale Reizleitungsstörungen, einschließlich QT-Verlängerung, bekannt.

Ein Grund für die trotz hoher Exposition im internationalen Vergleich niedrige Zahl von Nebenwirkungsberichten in Deutschland könnte sein, dass UAW Ärzten nicht bekannt geworden sind, da Limptar<sup>®</sup> N aufgrund des OTC-Status vom Patienten in Selbstmedikation angewendet wurde.

Die mit einer Thrombozytopenie oder Symptomen anderer UAW zusammenhängenden Erkrankungen, z.B. Herzrhythmusstörungen, werden vom Patienten möglicherweise nicht ursächlich mit Limptar<sup>®</sup> N in Verbindung gebracht, da der Zusammenhang zwischen z.B. einer Blut- oder Herzerkrankung und einem Mittel gegen nächtliche Wadenkrämpfe nicht unbedingt

<sup>5</sup> Aster et al. Drug-Induced Immune Thrombocytopenia Engl J Med 2007;357:580-7.

<sup>6</sup> Kojouri et al. Quinine- associated thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features, and long-term outcomes. Ann Intern Med 2001;135:1047- 51.

<sup>7</sup> Biino et al. Age and sex-related Variations in Platelet Count in Italy: A Proposal of Reference Ranges Based on 40987 Subjects' data. www.plosone.org

<sup>8</sup> Deirdra et al. Different Disparities of gender and race among the Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic-Uremic Syndromes; Am J Hematol. 2010 November ; 85(11): 844–847. doi:10.1002/ajh.21833.

offensichtlich ist. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass nicht alle Nebenwirkungsverdachtsfälle bei Arzneimitteln gemeldet werden. Diese Möglichkeit muss auch bei Limptar® N in Betracht gezogen werden. Die Höhe der Dunkelziffer ist nicht abschätzbar.

#### Zur angeordneten Ergänzung im Abschnitt 4.8:

Dem BfArM liegen 40 Fallmeldungen zu Chinin in der Systemorganklasse (SOC) „cardiac disorders“ vor (Stand 28.07.2014) welche auch Fälle mit Arrhythmien einschließen, die meisten zu Limptar® (Aminophyllin/Chinin) oder anderen heute nicht mehr zugelassenen Kombinationsarzneimitteln mit Chinin. Insgesamt liegen in der SOC „cardiac disorders“ 13 Fälle zu Limptar® N vor, 3 davon mit einer Überdosierung. Von den übrigen 10 Fällen waren 6 Fälle mit Palpitationen oder Arrhythmien gemeldet worden. Davon wurde in 4 Fällen ein Zusammenhang mit dem Arzneimittel als möglich, in einem Fall als wahrscheinlich und in einem Fall als nicht bewertbar bewertet. In einem der Fälle weist die Krankengeschichte auf eine Kontraindikation hin. In einem weiteren handelt es sich um eine sechzehnjährige Patientin. Dieser Fall wäre zukünftig ebenfalls kontraindiziert, da Limptar® N nur noch bei erwachsenen Patienten angewendet werden darf.

Diese Datenlage wird als ausreichend erachtet, um „Herzrhythmusstörungen“ als Nebenwirkung unter 4.8 der Fachinformation aufzunehmen.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen muss laut Guideline on Summary Characteristics/September 2009 der Europäischen Kommission anhand der Inzidenzraten aus den Studiendaten errechnet werden. Falls dies nicht möglich ist, soll die Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ angewendet werden. Meldedaten nach der Zulassung sollen nicht benutzt werden, um ein Häufigkeitskategorie zu bestimmen.

Zu 3.: Die Aufnahme des zusätzlichen Textes in Abschnitt 3. der Gebrauchsinformation wird gemäß § 28 Abs. 1 und Abs. 2 Nr. 1 Buchstabe a) und Nr. 2a Buchstabe a) AMG angeordnet. Danach kann die Zulassungsbehörde anordnen, dass in die Gebrauchsinformation und in die Fachinformation Hinweise oder Warnhinweise aufgenommen werden, um bei der Anwendung des Arzneimittels eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier zu verhüten. Die Voraussetzungen liegen hier vor. Zur Begründung nehmen wir zunächst Bezug auf unsere Anhörungsschreiben vom 30.06.2010 und 19.12.2013.

Die Angabe des Anwendungsgebietes ist gem. § 28 Abs. 2 Nr. 3 AMG zu streichen, sofern sie nicht mit dem oben angeordneten Inhalt des Anwendungsgebietes in Übereinstimmung gebracht wird.

#### **Rechtsbehelfsbelehrung**

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, schriftlich oder zur Niederschrift einzulegen.

#### **Hinweis zur Fach- und Gebrauchsinformation**

Die von Ihnen vorgelegten Aktualisierungen der Produktinformationen sind nicht ausreichend im Sinne der adäquaten Risikominimierung. Unter Berücksichtigung Ihrer Stellungnahme zu der Stufenplananhörung vom 19.12.2013 empfehlen wir im Hinblick auf den aktuellen Stand der

wissenschaftlichen Erkenntnisse Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformation entsprechend den Vorgaben in Anhang 1-3 für.

**Weiteres Vorgehen**

Für das Arzneimittel ist eine europäische Änderungsanzeige (Variation) vom Typ IB beim BfArM einzureichen. Bitte führen Sie bei der Einreichung der Variation beim BfArM die „Kategorie C.1.3.z“ mit auf.

Wir empfehlen, die kompletten aktualisierten Texte zur Fach- und Gebrauchsinformation sowie zur äußeren Verpackung aus den Anhängen 1-3 zu übernehmen. Bei einer vollständigen Übernahme der Texte zur Fach- und Gebrauchsinformation sowie zur äußeren Verpackung ist eine europäische Änderungsanzeige (Variation) vom Typ IA<sub>IN</sub> einzureichen. Bitte führen Sie dann bei der Einreichung die „Kategorie C.1.3.a“ mit auf.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

Dr. M. Wittstock

Anlagen: Liste der betroffenen Arzneimittel

Anhang 1 bis 3: Fach- und Gebrauchsinformation, Beschriftung der äußeren Umhüllung (Faltschachtel)



## Anhang 1

### Fachinformation

#### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

**Limptar® N** 200 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Chininsulfat

#### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält:

200 mg Chininsulfat (Ph. Eur.)

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

#### 3. Darreichungsform

Filmtabletten zum Einnehmen.

#### 4. Klinische Angaben

##### 4.1 Anwendungsgebiete

Therapie und Prophylaxe 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, Art und Dauer der Anwendung

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 bekannter Überempfindlichkeit gegen Chinin einschließlich Chinin-haltiger Getränke oder einen der sonstigen Bestandteile;
- während Schwangerschaft und Stillzeit (siehe 4.6)
- bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel (Symptom: hämolytische Anämie)
- bei Myasthenia gravis
- bei Tinnitus
- bei Vorschädigungen des Sehnervs.
- bei unbehandelter Hypokaliämie
- 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<sup>®</sup> N muss auf Basis einer Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses für jeden einzelnen Patienten unter Berücksichtigung der Wirksamkeit und des Risikos für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie Thrombozytopenien, erfolgen und in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Der Patient muss 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 chininhaltigen 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.

##### Herzrhythmusstörungen

Patienten mit vorbestehendem QT-Intervall >450 ms oder QTc-Intervall >500 ms unter der Therapie mit Limptar<sup>®</sup> N sind von der Behandlung auszuschließen.

Treten unter Therapie mit Limptar<sup>®</sup> 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-/Laxantienmedikation, Erbrechen, Durchfall, Anwendung von Insulin in Notfallsituationen, Nierenerkrankungen oder anorektischen Zuständen sind adäquate Laborkontrollen und ggf. ein entsprechender Elektrolytausgleich durchzuführen.

#### 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.

Ebenso stellt jede Begleitmedikation, die das QT-Intervall signifikant verlängert, eine Kontraindikation für eine Behandlung mit Limptar<sup>®</sup> 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.

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 Wirkung oraler Antikoagulanzen kann verstärkt werden, da Chinin die hepatische Produktion Vitamin-K-abhängiger Blutgerinnungsfaktoren vermindern kann.

#### 4.6 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<sup>®</sup> 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.

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

Limptar<sup>®</sup> 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 der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig: ( $\geq 1/10$ )

Häufig: ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Gelegentlich: ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ )

Selten: ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1000$ )

Sehr selten: ( $< 1/10.000$ )

Häufigkeit nicht bekannt: kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden

SOC	Häufigkeit:	
Erkrankungen des Immunsystems:	Sehr selten	<p>Überempfindlichkeitsreaktionen,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Urtikaria, Exanthem, Pruritus, Fieber, Angioödem.</li> <li>Anaphylaxie, Bronchospasmus</li> <li>- Thrombozytopenie (z.B. Petechien, Purpura, Ekchymosen, Schleimhautblutungen, Epistaxis und Hämatome)</li> <li>- Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)</li> <li>- Hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch thrombozytopenisches Syndrom (HUS/TTP)</li> <li>- Leberfunktionsstörungen</li> </ul>
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:	Sehr selten	- Tinnitus, Hörstörungen, Vertigo
Erkrankungen des Auges:	Nicht bekannt	- Sehstörungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr selten	- Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe.
Herzkrankungen	Nicht bekannt	Herzrhythmusstörungen

**Bei Tinnitus, Hör- oder Sehstörungen sowie Zeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion oder Thrombzytopenie ist Limptar® N sofort abzusetzen(siehe auch 4.4).**

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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://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 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 (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, Hämo-perfusion, Austauschtransfusion und Plasmapherese haben bisher keine entscheidende Wirkung in der Behandlung von Chinin-Überdosen gezeigt.

Bei Amblyopie gefäßerweiternde Mittel und Vitamine (A, B<sub>1</sub>) 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 Auswaschperiode 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. 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<sup>®</sup> 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 kanzerogenen Potential 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, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Carmellose-Natrium, Talkum, Poly[butylmethacrylat-co-(2-dimethylaminoethyl)-methacrylat-co-methylmethacrylat] (1:2:1), Raffiniertes Rizinusöl.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit im ungeöffneten Behältnis beträgt 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-Blister

Packungsgrößen:

30 Filmtabletten (N2) pro Packung

80 Filmtabletten (N3) pro Packung

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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](mailto:dialog@cassella-med.eu)

#### **8. Zulassungsnummer**

6148458.00.00

#### **9. Datum der Verlängerung der Zulassung**

15.12.2005

#### **10. Stand der Information**

#### **11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig



## Anhang 2

### **Gebrauchsinformation: Information für den Anwender**

#### ***Limptar® N 200 mg Filmtabletten***

Wirkstoff: Chininsulfat

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie.**

**Dieses Arzneimittel ist verschreibungspflichtig. Um einen bestmöglichen Behandlungserfolg zu erzielen, muss Limptar® N jedoch vorschriftsmäßig eingenommen werden.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie weitere Informationen oder einen Rat benötigen.
- Wenn sich Ihre Symptome verschlimmern oder keine Besserung eintritt, müssen Sie auf jeden Fall einen Arzt aufsuchen.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Limptar® N und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Limptar® N beachten?
3. Wie ist Limptar® N einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Limptar® N aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

#### **1. WAS IST LIMPTAR® N UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Limptar® N ist ein muskelentkrampfendes Mittel bei nächtlichen Wadenkrämpfen.

Limptar® N wird angewendet zur Verhütung und Behandlung nächtlicher Wadenkrämpfe bei Erwachsenen.

Chininsulfat darf nur bei nächtlichen Wadenkrämpfen angewendet werden, wenn diese sehr häufig oder besonders schmerzhaft sind und behandelbare Ursachen der Krämpfe ausgeschlossen wurden und andere (nicht-medikamentöse) Maßnahmen die Beschwerden nicht ausreichend lindern.

#### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON LIMPTAR® N BEACHTEN?**

**Limptar® N darf nicht eingenommen werden**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Chinin oder Chinin-haltige Getränke oder einen der sonstigen Bestandteile von Limptar<sup>®</sup> N sind.
- wenn Sie schwanger sind oder stillen.
- wenn Sie unter angeborenen oder erworbenen Herzrhythmusstörungen leiden, (u.a. Verlangsamung des Herzschlags, QT Verlängerung) oder wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen müssen, die die Entstehung von Herzrhythmusstörungen begünstigen können.
- bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel (Symptom: hämolytische Anämie).
- bei Myasthenia gravis (Muskelschwäche).
- bei Ohrgeräuschen (Tinnitus).
- bei Vorschädigung des Sehnervs.
- bei schwerer Herzschwäche.
- bei Störungen des Salzhaushaltes (z.B. Verminderung von Kalium im Blut)

#### **Bei Einnahme von Limptar<sup>®</sup> N mit anderen Arzneimitteln:**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Chinin kann die Wirkung von Digitalis-Präparaten, Muskelrelaxanzien (muskelentspannende Arzneimittel) und Antikoagulanzen (Hemmern der Blutgerinnung) verstärken. Antazida (Al-, Mg-haltige Arzneimittel zur Neutralisation der Magensäure) können die Chinin-Resorption vermindern. Mit anderen Chinin-haltigen Arzneimitteln (Antimalariamedikamenten, Mittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen) kann es zur gegenseitigen Wirkungsverstärkung kommen. Harnalkalisierende Mittel können die Chinin-Ausscheidung verzögern.

Andere Arzneimittel, die von sich aus häufiger zu unerwünschten Herzrhythmusstörungen führen können, dürfen nicht zusammen mit Limptar<sup>®</sup> N eingenommen werden.

Hierbei handelt es sich um bestimmte Arzneimittel, unter anderem

- zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmika der Klasse Ia und III)
- Arzneimittel zur Behandlung psychischer Erkrankungen (Neuroleptika, tri- und tetrazyklische Antidepressiva)
- einige Antibiotika (einige Makrolid-Antibiotika, Fluorchinolone, Imidazol-Antimykotika)
- einige Antimalariamittel
- einige Arzneimittel zur Chemotherapie bei Tumorerkrankungen (z.B. Arsentrioxid)
- einige Arzneimittel zur Behandlung von allergischen Erkrankungen (einige nicht-sedierende Antihistaminika, wie z.B. Terfenadin, Ebastin)
- einige starke Schmerzmittel vom Opioidtyp (z.B. Methadon).

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Fragen Sie vor der Einnahme/Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Chinin, der Wirkstoff von Limptar® N, kann in hohen Dosen schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen verursachen, wenn es während der Schwangerschaft eingenommen wird. Sie dürfen Limptar® N während der Schwangerschaft nicht einnehmen.

Da Chinin, der Wirkstoff von Limptar® N, in die Muttermilch übergeht, darf Limptar® N während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:**

Normalerweise sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

Sie könnten bei der Einnahme dieses Arzneimittels Sehstörungen bemerken. Wenn dies der Fall ist, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden und Sie sollten kein Fahrzeug fahren und keine Maschinen bedienen, bis Ihr Arzt Ihnen gesagt hat, dass dies gefahrlos möglich ist.

### **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.

## **3. WIE IST LIMPTAR® N EINZUNEHMEN?**

Nehmen Sie Limptar® N immer genau nach der Anweisung in dieser Packungsbeilage ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis 1 Filmtablette pro Tag. Die maximale Tagesdosis beträgt 2 Filmtabletten pro Tag.

Die Filmtablette sollte unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit nach dem Abendessen eingenommen werden.

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

**Bitte informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder Apotheker, wenn bei Ihnen spontane Haut- oder Schleimhauteinblutungen, Nasenbluten oder erhöhte Blutungsneigung auftreten. Diese können auf eine Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie) hinweisen. In diesem Fall muss die Anwendung von Limptar® N umgehend beendet werden.**

Setzen Sie Limptar® N auch ab und informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Hautausschlag, Ohrgeräusche, Hör- oder Sehstörungen, oder Zeichen für Herzrhythmusstörungen (Herzstolpern, Schwindel oder Ohnmacht) auftreten.

**Wenn Sie eine größere Menge Limptar® N eingenommen haben, als Sie sollten,**

unterbrechen Sie die Einnahme von Limptar® N und wenden Sie sich an Ihren Arzt.

### Wenn Sie die Einnahme von Limptar® N vergessen haben:

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Limptar® N Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Behandelten auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt

Sehr häufig:	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig:	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich:	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten
Selten:	weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10 000 Behandelten
Sehr selten:	weniger als 1 von 10 000 Behandelten
Nicht bekannt:	kann anhand der vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden

#### Mögliche Nebenwirkungen:

- Es können Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. Hautreaktionen (Hautausschlag, Juckreiz, Quaddeln etc.), Atemnot (Bronchospasmen), Schwellungen und Fieber auftreten (Häufigkeit sehr selten).
- Es kann zu einer Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie) kommen. Diese kann zu Haut- und Schleimhauteinblutungen (kleine punktförmige Blutungen) und einer erhöhten Blutungsneigung (z.B. Nasenbluten, Blutergüsse) sowie schweren Gerinnungs- und Nierenfunktionsstörungen (disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), hämolytisch-urämisches Syndrom/thrombotisch-thrombozytopenisches Syndrom (HUS/TTP)) kommen (Häufigkeit sehr selten).
- Leberfunktionsstörungen können auftreten (Häufigkeit sehr selten).
- Sehr selten treten Ohrgeräusche, Hörstörungen und Schwindel sowie Magen-Darm-Störungen mit Übelkeit, Erbrechen, Durchfällen etc. auf.
- Es kann zu Sehstörungen kommen (Häufigkeit nicht bekannt)

**Setzen Sie Limptar® N ab und informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen spontane Haut- oder Schleimhauteinblutungen, Nasenbluten oder erhöhte Blutungsneigung, Hautausschlag, Ohrgeräusche, Hör- oder Sehstörungen, oder Zeichen für Herzrhythmusstörungen (Herzstolpern, Schwindel oder Ohnmacht) auftreten.**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. WIE IST LIMPTAR<sup>®</sup> N AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton/Behältnis nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

### **Aufbewahrungsbedingungen:**

Das Behältnis mit den Filmtabletten im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### **Was Limptar<sup>®</sup> N enthält:**

Der Wirkstoff ist:

Chininsulfat

1 Filmtablette enthält 200 mg Chininsulfat (Ph. Eur.), entsprechend 165,7 mg Chinin.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Gelatine, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Carmellose-Natrium, Talkum, Poly[butylmethacrylat-co-(2-dimethylaminoethyl)-methacrylat-co-methylmethacrylat] (1:2:1), Raffiniertes Rizinusöl.

### **Wie Limptar<sup>®</sup> N aussieht und Inhalt der Packung:**

Weißer Filmtablette mit transparentem Filmüberzug.

Limptar<sup>®</sup> N ist in Packungen mit 7, 30 und 80 Filmtabletten erhältlich.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Cassella-med GmbH & Co. KG

Gereonsmühlengasse 1

50670 Köln

Telefon: 0800/1652-200

Telefax: 0800/1652-700

E-Mail: dialog@cassella-med.eu

### **Hersteller**

Artesan Pharma GmbH & Co. KG  
Wendlandstraße 1,  
29439 Lüchow

### **Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im**

Zul.-Nr. 6148458.00.00

### **Eigenschaften:**

Chinin ist ein Naturstoff aus der Rinde des Chinarindenbaumes. Der Wirkstoff verhindert oder vermindert Muskelkrämpfe durch Herabsetzung der Erregbarkeit am Muskel und an der Verbindungsstelle zwischen Muskel und Nerv. Er verringert auf diese Weise die Übererregbarkeit der Beinmuskulatur, die schmerzhafte Krämpfe auslösen kann.

### **Weitere Informationen:**

#### ***Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,***

*Sie haben wegen nächtlicher Wadenkrämpfe das Medikament Limptar<sup>®</sup> N erhalten. Dieses Leiden ist häufiger verbreitet als vermutet.*

#### ***Wie verbreitet sind nächtliche Wadenkrämpfe?***

*Untersuchungen haben ergeben, dass etwa ein Drittel der erwachsenen Bevölkerung an nächtlichen Wadenkrämpfen leidet. Viele der Betroffenen nehmen dies schicksalsartig hin, ohne ihren Arzt um Rat zu fragen.*

#### ***Welche Ursachen haben nächtliche Wadenkrämpfe?***

*Nächtliche Wadenkrämpfe haben viele Ursachen, die der Arzt bei einer Untersuchung feststellen kann, jedoch ist in etwa einem Viertel der Fälle keine eindeutige Erkennung der Grunderkrankung möglich.*

#### ***Was sind Wadenkrämpfe?***

*Beim Wadenkrampf kommt es zu einer unwillkürlichen, gleichzeitigen Zusammenziehung vieler Muskelfasern, die den gesamten Muskel erfasst und stark schmerzt. Der Krampf lässt sich willentlich nicht beeinflussen, da die auslösenden Nervenimpulse direkt am Muskel wirken.*

#### ***Wie wirkt Limptar<sup>®</sup> N?***

*Am Ort des Geschehens wirkt dieses Medikament entspannend auf die betroffenen Muskeln. Es zeichnet sich durch seine krampflösende und somit schmerzbefreiende Wirkung aus. Der Wirkstoff von Limptar<sup>®</sup> N beeinträchtigt weder die Muskulatur noch macht es müde.*

*In der praktischen und hygienischen Durchdrückpackung bleibt das Medikament lange gebrauchsfertig. Bitte verwenden Sie es jedoch – wie alle Medikamente – nicht mehr nach Ablauf des Verfallsdatums, das auf der Packung angegeben ist.*

**Was können Sie sonst noch tun?**

*Als Soforthilfe beim Wadenkrampf wird empfohlen, die Fußzehen mit aller Kraft in Richtung Schienbein zu beugen (Gegenbeugung). Auch Laufen hilft in vielen Fällen, da es die Wadenmuskulatur entlastet.*

**Wir wünschen Ihnen gute Besserung!**

*Ihre Cassella-med*

### Anhang 3

#### **Beschriftung (äußere Verpackung)**

Beschriftung der äußeren Umhüllung (Faltschachtel) nach § 10 AMG

Limptar<sup>®</sup> N

Wirkstoff: Chininsulfat

Gegen nächtliche Wadenkrämpfe

7 Filmtabletten

30 Filmtabletten

80 Filmtabletten

Zum Einnehmen

Cassella-med 50670 Köln

Zusammensetzung:

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

Bitte Packungsbeilage beachten!

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren!

Verschreibungspflichtig

Filmtabletten in Faltschachtel aufbewahren (Lichtschutz).

Ch.-B.

Verwendbar bis:

Bei Mustern der Hinweis: Unverkäufliches Muster