

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cromo-ratiopharm® Kombipackung
Nasenspray, Lösung 2,8 mg/Sprühstoß und Augentropfen 20 mg/ml

Wirkstoff: Natriumcromoglicat (Ph.Eur.)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Cromo-ratiopharm® (Nasenspray)
1 ml Nasenspray, Lösung enthält 20 mg Natriumcromoglicat. 1 Sprühstoß zu 0,14 ml enthält 2,8 mg Natriumcromoglicat.

Cromo-ratiopharm® (Augentropfen)
1 ml Augentropfen enthält 20 mg Natriumcromoglicat. 1 Tropfen zu 0,034 ml enthält 0,68 mg Natriumcromoglicat.

Sonstiger Bestandteil:
Cromo-ratiopharm® (Augentropfen)
Benzalkoniumchlorid

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Nasenspray, Lösung und Augentropfen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Antiallergikum

Allergisch bedingte Rhinokonjunktivitis (Bindehaut- und Nasenschleimhautentzündung).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Cromo-ratiopharm® (Nasenspray)
Erwachsene und Kinder geben bis zu 4-mal täglich je 1 Sprühstoß in jede Nasenöffnung.

Die Tagesdosis kann bei Bedarf erhöht werden, die Applikationshäufigkeit sollte 6-mal täglich je 1 Sprühstoß in jede Nasenöffnung nicht überschreiten.

Sonstige Hinweise:
Zum schnelleren Wirkungseintritt können über einen Zeitraum von 2–3 Tagen vor der Applikation von **Cromo-ratiopharm®** (Nasenspray) abschwellende Nasentropfen gegeben werden. Auch eine Kombination mit Antihistaminika über einen kurzen Zeitraum ist in manchen Fällen sinnvoll.

Nach einem guten Ansprechen mit Stabilisation der Beschwerden unter der Therapie mit **Cromo-ratiopharm® Kombipackung** kann ein Versuch der Dosisreduktion unternommen werden.

Cromo-ratiopharm® (Augentropfen)
Erwachsene und Kinder tropfen in der Regel 4-mal täglich 1 Tropfen in jedes Auge ein.

Die Tagesdosis kann durch Erhöhung der Applikationshäufigkeit auf 6-mal täglich 1 Tropfen gesteigert und auch auf 8-mal täglich 1 Tropfen verdoppelt werden.

Art und Dauer der Anwendung

Cromo-ratiopharm® (Nasenspray)
Nasale Anwendung

Cromo-ratiopharm® (Augentropfen)
Anwendung am Auge

Um einen optimalen Therapieeffekt zu erzielen, ist eine ausführliche Unterweisung des Patienten im Gebrauch von **Cromo-ratiopharm®** erforderlich.

Cromo-ratiopharm® ist zur Dauertherapie geeignet. Die regelmäßige tägliche Applikation ist erforderlich, da **Cromo-ratiopharm®** keinen Soforteffekt hat. **Cromo-ratiopharm®** ist nur zur Prophylaxe geeignet. Daher soll die Behandlung nach Abklingen der Beschwerden so lange fortgeführt werden, wie der Patient den Allergenen (Pollen, Hausstaub, Schimmelpilzsporen, Nahrungsmittelallergenen) ausgesetzt ist. Der Therapieeffekt ist regelmäßig zu kontrollieren. Die Dosierungsintervalle können aber auch nach Erreichen der therapeutischen Wirkung verlängert werden, so lange die Symptombefreiheit aufrechterhalten wird.

4.3 Gegenanzeigen

Cromo-ratiopharm® darf nicht bei Patienten mit bekannter Hypersensitivität gegenüber Natriumcromoglicat oder einem der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1) verabreicht werden.

Auch schon bei Verdacht auf eine allergische Reaktionslage gegen **Cromo-ratiopharm®** ist eine Reexposition unbedingt zu vermeiden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Cromo-ratiopharm® (Augentropfen)
Bei Entzündungen, auch bei allergischer Bindehautentzündung ist vom Augenarzt festzustellen, ob trotz der Beschwerden Kontaktlinsen getragen werden dürfen. Wenn das Tragen von Kontaktlinsen zulässig ist, ist Folgendes zu beachten:
Benzalkoniumchlorid kann Irritationen am Auge hervorrufen.

Kontaktlinsen müssen vor dem Eintropfen herausgenommen werden und dürfen erst frühestens 15 Minuten nach dem Eintropfen wieder eingesetzt werden.

Aufgrund des Benzalkoniumchlorid-Gehaltes sollen während der Behandlung mit **Cromo-ratiopharm®** (Augentropfen) keine weichen Kontaktlinsen getragen werden.

Wegen des Gehaltes an Benzalkoniumchlorid ist bei einer längerfristigen Behandlung eine regelmäßige augenärztliche Kontrolle angezeigt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bisher nicht bekannt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Anhaltspunkte für eine fruchtschädigende Wirkung von Natriumcromoglicat liegen sowohl aus Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3) als auch aus den bisherigen Erfahrungen am Menschen nicht vor.

Dennoch sollte Natriumcromoglicat aus grundsätzlichen Erwägungen während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Natriumcromoglicat geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher sollte Natriumcromoglicat während der Stillzeit

nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

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

Cromo-ratiopharm® (Nasenspray)
Keine bekannt

Cromo-ratiopharm® (Augentropfen)
Dieses Arzneimittel beeinflusst unmittelbar nach der Anwendung für wenige Minuten die Seheleistung. Bevor der Patient am Straßenverkehr teilnimmt, ohne sicheren Halt arbeitet oder Maschinen bedient, soll abgewartet werden, bis die Beeinträchtigung des Sehvermögens durch Schleiersehen vorübergegangen ist.

4.8 Nebenwirkungen

Cromo-ratiopharm® (Nasenspray)
Respirationstrakt:
Irritationen der Nasenschleimhaut, Nasenbluten, Niesen, Husten, Heiserkeit.

Generalisierte Störungen:
Kopfschmerzen, Überempfindlichkeitsreaktionen (Juckreiz, Dyspnoe, Bronchospasmen, Angioödem, Larynxödem).

Sonstige Störungen:
Geschmacksirritationen, Schleimhautulcerationen, Zungenschwellung.

Cromo-ratiopharm® (Augentropfen)
Gelegentlich treten Augenbrennen, Fremdkörpergefühl, Chemosis und Hyperämie auf.

Cromo-ratiopharm® (Augentropfen) enthält Konservierungsstoffe, die zu Nebenwirkungen, wie z. B. Allergisierung und Geschmacksirritationen, führen können.

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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung

Bisher sind keine Symptome nach Überdosierungen von Natriumcromoglicat beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Antiallergikum
ATC-Code: **Cromo-ratiopharm®** (Nasenspray): R01AC01
Cromo-ratiopharm® (Augentropfen): S01GX01

Cromo-ratiopharm® Kombipackung

ratiopharm
GmbH

Tierexperimente und *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Natriumcromoglicat in der Lage ist, nach Antigen-Exposition die Degranulation sensibilisierter Mastzellen und damit die Freisetzung von Entzündungsmediatoren zu hemmen. Bei den Mediatoren handelt es sich um biologische Effektormoleküle, die in den Zellen bereits präformiert vorliegen (z. B. Histamin, Kinine, eosinophiler chemotaktischer Faktor [ECF] neutrophiler chemotaktischer Faktor [NCF]), oder die auf Provokation hin aus Arachidonsäurehaltigen Membranstrukturen der Zellen neu synthetisiert werden (z. B. Prostaglandine, Leukotriene).

Diese mastzellstabilisierende Wirkung wurde auch beim Menschen bei durch Antigen induziertem, IgE-vermitteltem Bronchospasmus und bei der allergischen Rhinitis gesehen. Die allergische Sofort-Reaktion wird insbesondere mit Histamin in Verbindung gebracht. Prostaglandine und Leukotriene sind an der verzögerten Reaktion beteiligt. Durch die chemotaktischen Mediatoren ECF, NCF und LTB₄, kommt es zu entzündlichen Spät-Reaktionen. Natriumcromoglicat wirkt aber auch bei nicht primär immunologisch vermittelten Mechanismen wie z. B. Anstrengungsasthma und SO₂-induziertem Asthma bronchiale.

Neben anderen postulierten Wirkmechanismen hat Natriumcromoglicat auch kalziumantagonistische Wirkungen. Natriumcromoglicat blockiert den mit dem IgE-Rezeptor gekoppelten Kalziumkanal und hemmt dadurch den über diesen Rezeptor vermittelten Einstrom von Kalzium in die Mastzelle und somit die Degranulation der Mastzelle. Natriumcromoglicat wird hierbei spezifisch an ein Natriumcromoglicat-Bindungsprotein gebunden, welches Teil des durch den IgE-Rezeptor kontrollierten Kalziumkanals ist.

Dieser Wirkmechanismus trifft für alle Schleimhäute (z. B. Bronchien, Nase, Auge, Darm) gleichermaßen zu.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intranasaler Gabe von Natriumcromoglicat werden weniger als 7 %, nach oraler Gabe nur etwa 1 % der verabreichten Dosis systemisch resorbiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 80 Minuten.

Natriumcromoglicat ist wenig lipidlöslich und darum nicht in der Lage, die meisten biologischen Membranen, wie z. B. die Blut-Hirn-Schranke, zu durchdringen.

Ein bestimmter kontinuierlicher Wirkstoffspiegel von Natriumcromoglicat im Blut ist für das Erreichen und Aufrechterhalten eines optimalen Therapieeffekts nicht erforderlich. Maßgebend für den therapeutischen Effekt von Natriumcromoglicat ist ausschließlich die nach lokaler Applikation am jeweiligen Erfolgsorgan erreichte Konzentration.

Natriumcromoglicat wird nicht metabolisiert. Die Elimination erfolgt zu etwa gleichen Teilen biliär und renal.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden an Ratten mit s.c.-Applikation durchgeführt. Bei extrem hohen Dosierungen traten schwere Nierenschädigungen in Form von tubulären Degenerationen im proximalen Teil der Henleschen Schleife auf. Untersuchungen bei Inhalationsapplikation an verschiedenen Tierspezies (Ratte, Meerschweinchen, Affe und Hund) mit einer Dauer bis zu 6 Monaten ergaben keine Hinweise auf Schädigungen, die durch Natriumcromoglicat verursacht wurden.

Für Nasensprays, die Benzalkoniumchlorid als Konservierungstoff enthalten:

Die präklinischen Daten zeigen sowohl *in vitro* als auch *in vivo*, dass Benzalkoniumchlorid konzentrations- und zeitabhängig einen toxischen Effekt auf die Zilien, bis zum irreversiblen Stillstand, ausübt. Des Weiteren wurden histopathologische Veränderungen der Nasenschleimhaut induziert.

b) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen zum gentoxischen Potenzial von Natriumcromoglicat verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen an verschiedenen Tierspezies ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial.

c) Reproduktionstoxizität

Reproduktionstoxikologische Studien an Kaninchen, Ratten und Mäusen ergaben keine Anhaltspunkte für einen teratogenen oder sonstigen embryotoxischen Effekt von Natriumcromoglicat. Die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten, der Graviditätsverlauf sowie die peri- und postnatale Entwicklung der Föten blieben unbeeinflusst. In Untersuchungen an Affen fand man, dass nach i.v.-Applikation 0,08 % der Dosis diaplazentar den Feten erreichte und nur 0,001 % der applizierten Dosis in der Milch ausgeschieden wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cromo-ratiopharm® (Nasenspray)
Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumhydroxidlösung (4 %), Wasser für Injektionszwecke. Konservierungsmittelfrei.

Cromo-ratiopharm® (Augentropfen)
Benzalkoniumchlorid, Sorbitol (Ph.Eur.), Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumhydroxidlösung (4 %), Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Cromo-ratiopharm® (Nasenspray)
Nach dem ersten Öffnen der Flasche nicht länger als 6 Monate verwenden.

Cromo-ratiopharm® (Augentropfen)
Nach dem ersten Öffnen der Flasche nicht länger als 4 Wochen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Cromo-ratiopharm® (Nasenspray)
Cromo-ratiopharm® (Augentropfen)
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kombinationspackung mit 15 ml Nasenspray + 10 ml Augentropfen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

6470989.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15.12.2005

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt