

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cromo-ratiopharm® Inhalationslösung

Lösung für einen Vernebler
Wirkstoff: Natriumcromoglicat (Ph. Eur.)
20 mg/2 ml

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Einzeldosisbehälter mit 2 ml Lösung enthält 20 mg Natriumcromoglicat (Ph. Eur.)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung für einen Vernebler

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Prophylaxe asthmatischer Beschwerden bei leichtem persistierendem allergischem und nichtallergischem Asthma (Stufe 2 des Asthmastufenschemas).

Hinweis:

Natriumcromoglicat ist nicht zur Behandlung akuter Anfälle geeignet.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Zu Beginn ist eine 4-mal tägliche Anwendung sinnvoll.

Die angegebenen Tagesdosen können verdoppelt, die Applikationshäufigkeit bei Bedarf auf 6-mal täglich erhöht werden.

Nach Erreichen der therapeutischen Wirkung können die Dosierungsintervalle schrittweise auf das zur Aufrechterhaltung der Symptommfreiheit erforderliche Maß verlängert werden.

In der Asthmatherapie eignet sich Natriumcromoglicat nur zur Prophylaxe aber nicht zur Therapie akuter Asthmaanfälle. Eine Versuchsdosis sollte mindestens über 4 Wochen gegeben werden. Die volle Wirkung stellt sich im Allgemeinen nach 2–4 Wochen ein. Eine schrittweise Dosisreduktion über 1 Woche wird empfohlen.

- Inhalationslösung 1 %: Erwachsene und Kinder 4-mal täglich je 1 Einzeldosisbehälter (2 ml Lösung enthalten 20 mg Wirksubstanz). Einsatz bereits ab dem 2. Lebensjahr möglich.

Art und Dauer der Anwendung

Natriumcromoglicat ist für die lokale – inhalative Anwendung vorgesehen.

Kinder sollten **Cromo-ratiopharm® Inhalationslösung** nur unter Aufsicht von Erwachsenen anwenden. Bei Kindern ist besonders darauf zu achten, dass ein für das Lebensalter geeignetes Inhalationssystem gewählt wird.

Zum Öffnen des Einzeldosisbehältnisses wird der obere beschriftete Teil abgedreht.

Für die Inhalation werden spezielle Inhalationsgeräte verwendet: z.B. pressluftgetriebene Düsenvernebler oder Ultraschallvernebler.

Um einen optimalen Therapieeffekt zu erzielen, ist eine ausführliche Unterweisung des Patienten im Gebrauch dieser speziellen Geräte erforderlich. Hierzu bitte die Gebrauchsanweisung der Hersteller beachten.

Die Anwendung von Natriumcromoglicat in der prophylaktischen Behandlung von Asthma erfolgt als Langzeittherapie.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Natriumcromoglicat oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Asthmatherapie sollte dem Schweregrad entsprechend stufenweise erfolgen. Der Erfolg der Therapie sollte durch regelmäßige ärztliche Untersuchungen und durch tägliche Selbstkontrolle (z.B. durch die Aufzeichnung des mit dem Peak-flow-Meter gemessenen Atemstoßes) überprüft werden.

Im akuten Asthmaanfall sollte ein kurz wirksames inhalatives Beta-Mimetikum angewendet werden.

Bei Auftreten eosinophiler pneumonischer Infiltrate unter Natriumcromoglicat-Therapie sollte diese unverzüglich abgebrochen werden.

Bei Kindern sind regelmäßige Kontrollen des Krankheitsverlaufes besonders wichtig, um sicherzustellen, dass **Cromo-ratiopharm® Inhalationslösung** ausreichend wirksam ist. Andernfalls sollte auf eine Therapie mit inhalativen Glukokortikoiden umgestellt werden.

Beim plötzlichen Absetzen von **Cromo-ratiopharm® Inhalationslösung** kann es zur Verschlechterung des Grundleidens kommen. Ein schrittweises Absetzen wird empfohlen.

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 5.3c) als auch aus den bisherigen Erfahrungen am Menschen nicht vor. Dennoch sollte **Cromo-ratiopharm® Inhalationslösung** aus grundsätzlichen Erwägungen während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Natriumcromoglicat geht in geringen Mengen in die Muttermilch über (siehe Abschnitt 5.3c). Daher sollte **Cromo-ratiopharm® Inhalationslösung** während der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

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

Keine bekannt

4.8 Nebenwirkungen

Respirationstrakt

Irritationen des Rachenraumes, Heiserkeit, Husten

Sehr selten (< 0,01 %): paradoxe Bronchospasmen, eosinophile Pneumonie

Generalisierte Störungen/Immunsystem

Überempfindlichkeitsreaktionen (Exanthem, Pruritus, Urticaria, Angioödem)

Sehr selten (< 0,01 %): anaphylaktische Reaktionen mit Bronchospasmen und Larynx-ödem

Gastrointestinaltrakt

Übelkeit, unangenehmer Geschmack

Muskel- und Skelettsystem

Myalgien, Arthralgien

Nervensystem

Sehr selten (< 0,01 %): Schwindel

Niere, ableitende Harnwege

Dysurie

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

Symptome nach Überdosierungen von Natriumcromoglicat sind nicht beschrieben. Eine Therapie ist nicht notwendig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anti-allergikum

ATC-Code: R03BC01

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 Arachidonsäure-haltigen 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 bei der Ausprägung der verzögerten Reaktion beteiligt. Durch die chemotaktischen Mediatoren ECF, NCF und LTB₄, kommt es zu entzündlichen Spät-Reaktionen, die eng mit der bronchialen Hyperreagibilität in Verbindung stehen. Natriumcromoglicat wirkt aber auch bei nicht primär immunologisch vermittelten Mechanismen wie z. B. Anstrengungsasthma und SO₂-induziertem Asthma.

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 Cromoglicinsäure-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 Inhalation von Natriumcromoglicat in Pulverform gelangen etwa 8 % des Wirkstoffes in die Atemwege und werden hier anscheinend vollständig resorbiert mit maximalen Plasmaspiegeln nach 15–20 Minuten. Nach einer als Pulver inhalierten Einzeldosis Natriumcromoglicat von 20 mg wird eine Plasmakonzentration von 9 ng/ml innerhalb von 15 Minuten erreicht. Die Plasmaproteinbindung liegt bei 63–76 %. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,13 l/kg. Die Eliminationshalbwertszeit nach Inhalation beträgt etwa 80 Minuten.

Nach Inhalation von Natriumcromoglicat Pulver ist die deponierte Wirkstoffmenge erheblich von der galenischen Formulierung, der Dosierung, dem Krankheitszustand des Patienten und der Inhalationstechnik abhängig. Mit zunehmender Bronchokonstriktion und Verschleimung nimmt die Absorption ab. Es besteht die Möglichkeit, dass kleinste Natriumcromoglicat-Partikel wieder ausgeatmet werden. Der Wirkstoff, der sich im Oropharynx niederschlägt, wird verschluckt, geringfügig resorbiert und zum größten Teil wieder ausgeschieden.

Natriumcromoglicat ist wenig lipidlöslich und darum nicht in der Lage, die meisten biologischen Membrane, 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 Therapieeffektes 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, Meer-schweinchen, Affe und Hund) mit einer Dauer bis zu 6 Monaten ergaben keine Hinweise auf Schädigungen, die durch Natriumcromoglicat verursacht wurden.

b) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

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

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

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 Föten erreichte und nur 0,001 % der applizierten Dosis in der Milch ausgeschieden wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke, Natronlauge bzw. Chlorwasserstoffsäure zur pH-Einstellung.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Angebrochene Behältnisse sind zu vernichten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
Einzeldosisbehältnisse im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 50 und 100 Einzeldosisbehältnissen

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

13676.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Juni 1990

Datum der Verlängerung der Zulassung:
6. Februar 2001

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt