

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Intal® N Aerosol
1 mg/ 1 Hub, Druckgasinhalation, Suspension

Wirkstoff: Natriumcromoglicat, (Ph. Eur.)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hub zu 71 mg enthält 1 mg Natriumcromoglicat (Ph. Eur.); dies entspricht einer (aus dem Mundstück) abgegebenen Dosis von 0,95 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension

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 Symptombefreiheit 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.

Erwachsene und Kinder inhalieren 4-mal täglich je 2 Hübe (1 Hub enthält 1 mg Natriumcromoglicat).

Art und Dauer der Anwendung

Natriumcromoglicat ist für die lokale Anwendung zur Inhalation vorgesehen.

Kinder sollten Intal N Aerosol nur unter Aufsicht von Erwachsenen anwenden. Bei Kindern ist besonders darauf zu achten, dass ein für das Lebensalter geeignetes Inhalationssystem gewählt wird.

Zur Verbesserung der therapeutischen Effektivität können bei der Verabreichung spezielle Inhalationshilfen verwendet werden (z. B. Fisonair). Die Anwendung bei Kindern kann erfolgen, sofern diese vom Alter her in der Lage sind, ein Dosieraerosol korrekt zu handhaben (in der Regel ab dem 5. Lebensjahr).

Um einen optimalen Therapieeffekt zu erzielen, ist eine ausführliche Unterweisung des Patienten im Gebrauch dieser speziellen Geräte erforderlich.

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

Gebrauchsanleitung zur Handhabung des Dosieraerosols

Vor der Erstanwendung müssen 4 Sprühstöße in die Luft abgegeben werden, um das Dosieraerosol gebrauchsfertig zu machen! Wurde Intal N Aerosol länger als 2 Tage nicht angewendet, müssen 4 Sprühstöße vor Gebrauch abgegeben werden.

1. Blaue Schutzkappe entfernen.
2. Inhalator mit dem Boden nach oben kräftig schütteln.
3. Tief ausatmen. Dabei nicht in das Mundstück hineinatmen.
4. Das Mundstück mit den Lippen fest umschließen. Langsam und tief einatmen und gleichzeitig den Metallbehälter nach unten drücken, damit ein Sprühstoß freigesetzt wird.
5. Das Mundstück aus dem Mund nehmen. Atem einige Sekunden anhalten. Anschließend langsam durch die Nase ausatmen.
6. Nach etwa einer Minute die Inhalation unter Beachtung der Punkte 3 bis 5 wiederholen. Danach Schutzkappe aufsetzen.

Wichtige Hinweise zur Pflege und Reinigung

Bei Intal N Aerosol handelt es sich um eine Arzneimittelzubereitung, bei der Wirkstoff in fein verteilter, fester Form vorliegt. Selbst bei korrekter Anwendung sind Ablagerungen im Kunststoffgehäuse unvermeidlich.

Damit das Dosieraerosol immer funktioniert, muss das Kunststoffgehäuse sauber gehalten werden, indem es alle zwei bis drei Tage – am besten sogar täglich gereinigt wird. So wird verhindert, dass die Dosierung ungenau wird oder die Sprühöffnung verstopft und deshalb kein Sprühstoß mehr freigesetzt werden kann.

Reinigung des Dosieraerosols

1. Blaue Schutzkappe entfernen.
2. Metallbehälter aus dem weißen Kunststoffgehäuse herausnehmen.
3. Kunststoffgehäuse zuerst von oben (Seite mit der Öffnung, in die der Metallbehälter eingesetzt wird), dann von unten (Seite, auf die die blaue Schutzkappe aufgesetzt wird) jeweils für eine Minute mit handwarmen Wasser (ca. 45 °C) durchspülen, um Ablagerungen in der Sprühöffnung zu lösen.
4. Entfernen des überschüssigen Wassers von der Innenseite des Kunststoffgehäuses, indem mit der Öffnung, in die der Metallbehälter eingesetzt wird, auf eine harte Oberfläche geklopft wird und das Kunststoffgehäuse gut trocknen lassen (z. B. über Nacht).
5. Überprüfung, dass das Kunststoffgehäuse gänzlich trocken ist und dass die Gummimanschette fest auf dem Metallbehälter sitzt. Dann alle Teile wieder zusammen-

setzen, d. h., den Metallbehälter wieder in das Kunststoffgehäuse stecken und die Schutzkappe wieder auf das Kunststoffgehäuse setzen.

Zusätzliche Hinweise

Die Gummimanschette auf dem Metallbehälter darf nicht entfernt werden, da sie für das einwandfreie Funktionieren des Dosieraerosols wichtig ist.

Da der in Intal N Aerosol enthaltene Wirkstoff wasseranziehend ist, ist ein Aufbewahren des Dosieraerosols in feuchter Umgebung zu vermeiden, um ein Verkleben bzw. Verstopfen zu verhindern.

Sollte das Dosieraerosol verstopfen, ist die blaue Schutzkappe zu entfernen und der Metallbehälter aus dem weißen Kunststoffgehäuse herauszunehmen (vgl. Schritt 1 und 2). Das Kunststoffgehäuse 20 Minuten in heißem Leitungswasser einweichen und die Schritte 3 bis 5 wiederholen.

Es darf niemals versucht werden, eine Verstopfung des Dosieraerosols mit einer Nadel oder ähnlichen Gegenständen zu beseitigen, da das Dosieraerosol beschädigt würde.

4.3 Gegenanzeigen

Intal N Aerosol darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit (Allergie) gegen Natriumcromoglicat oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile).

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.

Soll bei Patienten unter Kortikosteroid- und Natriumcromoglicattherapie eine Reduktion der Kortikosteroiddosis versucht werden, müssen die Patienten während der schrittweisen Reduktion der Kortikosteroiddosis sorgfältig überwacht werden. Die Kontrolle mit dem Peak-Flow-Meter sollte währenddessen fortgeführt werden, und die Patienten sollten Anweisung darüber erhalten, was zu tun ist, wenn eine Verschlechterung der Asthmasymptome auftritt.

Intal N Aerosol ist nicht zur Behandlung akuter Asthmaanfälle geeignet.

Wie bei anderen inhalativen Therapien kann es direkt nach der Inhalation zu einem paradoxen Bronchospasmus kommen. In solchen Fällen sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine alternative Therapie verordnet werden.

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

Bei Kindern sind regelmäßige Kontrollen des Krankheitsverlaufes besonders wichtig, um sicherzustellen, dass Intal N Aerosol ausreichend wirksam ist.

Beim plötzlichen Absetzen von Intal N Aerosol kann es zur Verschlechterung des Grundleidens kommen. Ein schrittweises Absetzen über eine Woche 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 Intal N Aerosol liegen sowohl aus Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3) als auch aus den bisherigen Erfahrungen am Menschen nicht vor. Dennoch sollte Intal N Aerosol aus grundsätzlichen Erwägungen während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Natriumcromoglicat in die Muttermilch übergeht. Daher sollte Intal N Aerosol 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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufigkeit nicht bekannt: Schwindel.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Sehr selten: paradoxe, transiente Bronchospasmen, eosinophile Pneumonie (siehe Abschnitt 4.4).

Häufigkeit nicht bekannt: Irritationen des Rachenraumes, Heiserkeit, Husten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufigkeit nicht bekannt: Übelkeit, unangenehmer Geschmack.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt: Myalgien, Arthralgien.

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: anaphylaktische Reaktionen mit Bronchospasmen, Hypotonie, Kollaps und Larynxödem.

Häufigkeit nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen (Exanthem, Pruritus, Urticaria, Angioödem).

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-Ver-

hältnisses 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. Bei Verdacht auf Symptome nach einer Überdosierung von Natriumcromoglicat sollte eine unterstützende und symptomatische Therapie erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Prophylaktisch wirksames Asthmamittel und Antiallergikum aus der Substanzklasse der Chromone.

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 kalzium-antagonistische 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 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, Meerschweinchen, Affe und Hund) mit einer Dauer bis zu 6 Monaten ergaben keine Hinweise auf Schädigungen, die durch Intal verursacht wurden.

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 Potential.

c) Reproduktionstoxizität

Reproduktionstoxikologische Studien an Kaninchen, Ratten und Mäusen ergaben

keine Anhaltspunkte für einen teratogenen oder sonstigen embryotoxischen Effekt von Intal. 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 plazentar den Feten erreichte und nur 0,001 % der applizierten Dosis in der Milch ausgeschieden wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Apafluran, Povidon K 30, Macrogol 600.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Behälter steht unter Druck!

Vor Hitze, direkter Sonnenbestrahlung und Frost schützen!

Nicht gegen Flammen oder auf glühende Gegenstände sprühen!

Nicht gewaltsam öffnen oder verbrennen!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Druckbehälter enthält 10 ml Druckgasinhalation, Suspension.

Packungsgrößen:

Originalpackungen mit 10 ml und 2 × 10 ml Druckgasinhalation, Suspension. Der Inhalt eines Behälters reicht für mindestens 200 Sprühstöße.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Packung und Inhalt können über die üblichen Entsorgungseinrichtungen beseitigt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:

Postfach: 80 08 60

65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*

Telefax: (01 80) 2 22 20 11*

E-mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

354.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

01.04.1981/22.02.2007

10. STAND DER INFORMATION

November 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt