

DNCG iso

1. Bezeichnung des Arzneimittels

DNCG iso

Wirkstoff: Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz

2. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Apothekenpflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1. Stoff- oder Indikationsgruppe

Prophylaktisch wirksames Antiasthmikum und Antiallergikum aus der Substanzklasse der Chromone.

3.2. Arzneilich wirksamer Bestandteil

1 Ein-Dosis-Behältnis mit 2 ml Lösung enthält 20 mg Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz.

3.3. Sonstige Bestandteile

Natriumchlorid, gereinigtes Wasser

4. Anwendungsgebiete

Prophylaxe asthmatischer Beschwerden bei allergischem und nichtallergischem Asthma.

Hinweis:

Cromoglicinsäure ist nicht zur Behandlung akuter Anfälle geeignet.

5. Gegenanzeigen

DNCG iso darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen Cromoglicinsäure oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Anhaltspunkte für eine frucht-schädigende Wirkung von DNCG iso liegen bislang nicht vor.

Dennoch sollte DNCG iso aus grundsätzlichen Erwägungen

während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Eine Anwendung während der Stillzeit sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

6. Nebenwirkungen

Nach Inhalation kann es zu Heiserkeit und einer mit Husten einhergehenden Irritation des Rachens und der Trachea kommen, die in Einzelfällen zu einer Reflexbronchokonstriktion führen kann. In sehr seltenen Fällen kann der Bronchospasmus so ausgeprägt sein, daß die Therapie unterbrochen werden muß.

In etwa 2 % der Fälle wurden bei Asthmatikern unter einer Cromoglicinsäure-Therapie Dermatitis, Myositis oder Gastroenteritis beobachtet. Diese Nebenwirkungen waren nicht gravierend und nach Absetzen der Cromoglicinsäure voll reversibel. In seltenen Fällen wurde über das Auftreten von Hautexanthenen berichtet. Sehr selten wurde das Auftreten eosinophiler Pneumonien beobachtet.

In Einzelfällen wurde über schwere generalisierte anaphylaktische Reaktionen mit Bronchospasmen, Angio- und Larynxödem berichtet.

Weiterhin sind folgende unerwünschte Wirkungen in Einzelfällen beschrieben worden, die zum Teil aus dem bekannten Nebenwirkungsspektrum von Cromoglicinsäure herausfallen:

Parotisschwellung, Gelenkschmerzen, Hämoptysen, Muskelschmerzen, periphere Neuritis, Arteriitis, Pericarditis und Dysurie.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Bisher nicht bekannt.

8. Warnhinweise

Keine.

9. Wichtige Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Eine 4mal tägliche Applikation hat sich in klinischen Langzeitstudien bei den verschiedenen Anwendungsgebieten als sinnvoll herausgestellt.

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

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

In der Asthmatherapie eignet sich Cromoglicinsäure 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 4mal täglich je 1 Ein-Dosis-Behältnis (2 ml Lösung enthalten 20 mg Wirksubstanz). Einsatz bereits ab dem 2. Lebensjahr möglich.

11. Art und Dauer der Anwendung

Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz ist für die lokale - inhalative Anwendung vorgesehen.

Kinder sollten DNCG iso nur unter Aufsicht von Erwachsenen anwenden. Für die Inhalation werden spezielle Inhalationsgeräte verwendet: Ultraschallvernebler zur Inhalation der Lösung.

Um einen optimalen Therapieeffekt zu erzielen, ist eine aus-

DNCG iso

fürliche Unterweisung des Patienten im Gebrauch dieser speziellen Geräte erforderlich.

Die Anwendung von Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz in der prophylaktischen Behandlung von Asthma erfolgt als Langzeittherapie.

Zum Öffnen des Ein-Dosis-Behältnisses wird der obere beschriftete Teil abgedreht.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Für Cromoglicinsäure sind Intoxikationserscheinungen bisher nicht bekannt geworden.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1. Pharmakologische Eigenschaften

Tierexperimente und In-vitro-Studien haben gezeigt, daß Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz 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. Insbesondere mit Histamin wird die allergische Sofort-Reaktion in Verbindung gebracht. Prostaglandine und Leukotriene

sind bei der Ausprägung der verzögerten Reaktion beteiligt. Durch die chemotaktischen Mediatoren ECF, NCF und LTB_4 , kommt es zu entzündlichen Spät-Reaktionen, die eng mit der bronchialen Hyperreagibilität in Verbindung stehen. Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz wirkt aber auch bei nicht primär immunologisch vermittelten Mechanismen wie z. B. Anstrengungsasthma und SO_2 -induziertem Asthma.

Neben anderen postulierten Wirkungsmechanismen hat Cromoglicinsäure auch kalzi-umantagonistische Wirkungen. Cromoglicinsäure 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. Cromoglicinsäure wird hierbei spezifisch an ein Cromoglicinsäure-Bindungsprotein gebunden, welches Teil des durch den IgE-Rezeptor kontrollierten Kalziumkanals ist.

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

13.2. Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

Die Untersuchungen zur akuten Toxizität haben keine besonderen Risiken für DNCG iso ergeben (s. a. Punkt 12 „Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel“).

b) Chronische Toxizität

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 DNCG iso verursacht wurden.

c) Mutagenes und tumor-zeugendes Potential

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

Langzeituntersuchungen an verschiedenen Tierspezies ergaben keine Hinweise auf ein tumor-zeugendes Potential.

d) Reproduktionstoxizität

Bisherige Erfahrungen mit DNCG iso am Menschen gaben keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Mißbildungen.

Reproduktionstoxikologische Studien an Kaninchen, Ratten und Mäusen ergaben keine Anhaltspunkte für einen teratogenen oder sonstigen embryotoxischen Effekt von DNCG iso. 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.

13.3. Pharmakokinetik

Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz wird vom Gastrointestinaltrakt sehr schlecht resorbiert. Beim Menschen wird nur etwa 1 % der Dosis auf diesem Wege aufgenommen.

Nach Inhalation von Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz 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 Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz 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.

Intravenös (langsam innerhalb von 30 Minuten) verabreichte

DNCG iso

Cromoglicinsäure wird hingegen rasch eliminiert (Halbwertszeit ca. 13,5 Minuten). Nach einer Stunde ist es fast vollständig ausgeschieden. Nach pulmonaler Aufnahme kommt es zu protrahierten Plasmaspiegeln (Halbwertszeit ca. 60 - 90 Minuten).

Nach Inhalation von Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz-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, auch besteht die Möglichkeit, daß kleinste Cromoglicinsäure, Dinatriumsalz-Partikel wieder ausgeatmet werden. Der Wirkstoff, der sich im Oropharynx niederschlägt, wird verschluckt und über den Gastrointestinaltrakt nur geringfügig resorbiert und zum größten Teil wieder ausgeschieden.

Cromoglicinsäure 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 Cromoglicinsäure im Blut ist für das Erreichen und Aufrechterhalten eines optimalen Therapieeffektes nicht erforderlich. Maßgebend für den therapeutischen Effekt von DNCG ist ausschließlich die nach lokaler Applikation am jeweiligen Er-

folgsorgan erreichte Konzentration.

Eine Metabolisierung von Cromoglicinsäure ist bisher nicht nachgewiesen worden. Die Elimination erfolgt zu etwa gleichen Teilen biliär und renal.

14. Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Angebrochene Behältnisse sind zu vernichten.

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

15. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht über +25°C aufbewahren. Vor direkter Sonnenbestrahlung schützen.

16. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Inhalationslösung,
50 Ein-Dosis-Behältnisse mit je 2 ml (N1),
100 Ein-Dosis-Behältnisse mit je 2 ml (N2) (in Form einer Bündelpackung mit 2 x 50 Ein-Dosis-Behältnisse mit je 2 ml Lösung)

17. Stand der Information

September 2009

18. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Penta Arzneimittel GmbH
Werksstrasse 3
92551 Stulln
Telefon (0 94 35) 30 71 38
Telefax (0 94 35) 30 71 39