

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Allergospasmin N, Druckgasinhalation, Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe:

1 Sprühstoß zu 70,0 mg enthält:

Pro Sprühstoß werden aus dem Ventil 1 mg Natriumcromoglicat sowie 0,5 mg Reprerolhydrochlorid freigesetzt (abgemessene Dosis). Dies entspricht einer aus dem Mundstück freigesetzten Dosis von 0,82 mg Natriumcromoglicat sowie 0,41 mg Reprerolhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält Menthol/Pfefferminzöl.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Druckgasinhalation, Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Verhütung und Behandlung von Atemnot bei Patienten mit leichtem persistierendem Asthma bronchiale oder Belastungsasthma, die für kurze Zeit regelmäßig neben einer antientzündlichen Basistherapie zusätzlich eine bronchialerweiternde Therapie benötigen und bereits eine Dauertherapie mit Natriumcromoglicat durchführen oder darauf eingestellt werden sollen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

Soweit nicht anders verordnet, gelten für Erwachsene und Kinder, sofern diese vom Alter her in der Lage sind, ein Dosieraerosol korrekt zu handhaben, folgende Empfehlungen:

Die Dosierung richtet sich nach dem Ausmaß der Atemwegssymptomatik (wie z. B.: Husten, Auswurf, Atemnot).

Die Anfangsdosierung beträgt 4-mal tägl. 2 Sprühstöße Allergospasmin N, das heißt je 2 Inhalationen nach dem Aufstehen, zur Mittagszeit, am frühen Abend und vor dem Schlafengehen, wobei ein Abstand von mindestens 3 Stunden einzuhalten ist.

Nach Erreichen der therapeutischen Wirkung kann die Tagesdosis unter ärztlicher Anleitung schrittweise bis auf das zur Aufrechterhaltung der Symptombefreiheit erforderliche Maß verringert werden.

Zur **gezielten Vorbeugung** bei Anstrengungsasthma oder vorhersehbarem Allergenkontakt können etwa 10–15 Min. vorher zusätzlich 2 Sprühstöße Allergospasmin N inhaliert werden. Dies ist in der Regel jedoch nur erforderlich, wenn die vorhergehende Inhalation mehr als 3 Stunden zurückliegt.

Zur **Akutbehandlung** plötzlich auftretender Bronchialkrämpfe und anfallsweise auf-

tretender Atemnot kann zusätzlich ein Sprühstoß Allergospasmin N inhaliert werden. Dies führt in den meisten Fällen bereits zu einer raschen Erleichterung der Atmung. Sollte sich die Atemnot fünf Minuten nach Inhalation des ersten Sprühstoßes nicht spürbar gebessert haben, kann ein weiterer Sprühstoß inhaliert werden.

Kann ein schwerer Anfall von Luftnot auch durch einen zweiten Sprühstoß nicht behoben werden, können weitere Sprühstöße erforderlich werden. In diesen Fällen muss unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden.

Die gesamte Tagesdosis soll 16 Sprühstöße nicht überschreiten, da eine höhere Dosierung im Allgemeinen keinen zusätzlichen therapeutischen Nutzen erwarten lässt, aber die Wahrscheinlichkeit des Auftretens auch schwerwiegender Nebenwirkungen erhöht wird.

Art der Anwendung

Das Aerosol ist stets senkrecht, mit dem Boden nach oben zu halten, unabhängig von der Körperposition, in der inhaliert wird. Nach Möglichkeit sollte die Anwendung im Sitzen oder Stehen erfolgen.

Vor der Erstanwendung bitte 4 Sprühstöße in die Luft abgeben, um das Dosieraerosol gebrauchsfertig zu machen! Wurde Allergospasmin N ausnahmsweise länger als 2 Tage nicht angewendet, müssen mindestens 2 Sprühstöße in die Luft abgegeben werden, um das Dosieraerosol wieder gebrauchsfertig zu machen.

1. Orangefarbene Schutzkappe entfernen.
2. Vor jedem Sprühstoß das senkrecht gehaltene Dosieraerosol kräftig schütteln.
3. Tief ausatmen. Dabei nicht in das Mundstück hineinatmen.
4. Das Mundstück mit den Lippen voll umschließen. Langsam und tief einatmen und gleichzeitig den Metallbehälter bis zum Anschlag nach unten drücken, damit ein Sprühstoß freigesetzt wird.
5. Das Mundstück aus dem Mund nehmen. Den Atem einige Sekunden anhalten, dann langsam durch die Nase ausatmen.
6. Im Regelfall nach etwa einer Minute die Inhalation unter Beachtung der Punkte 3–5 wiederholen. Danach orangefarbene Schutzkappe des Kunststoffgehäuses wieder aufsetzen.

Wichtige Hinweise zur Pflege und Reinigung

Bei Allergospasmin N handelt es sich um eine Arzneimittelzubereitung, bei der beide Wirkstoffe in fein verteilter, fester Form vorliegen. Ein gewisser Rückstand dieser Feststoffe im Kunststoffgehäuse ist unvermeidlich.

Damit Ihr Dosieraerosol richtig funktionieren kann, muss das Kunststoffgehäuse alle zwei bis drei Tage, am besten sogar täglich, gereinigt werden.

So verhindern Sie, dass die Sprühöffnung durch den Gebrauch verstopft.

Sollte es dennoch zum Verstopfen der Sprühöffnung kommen oder sich eine derartige Störung andeuten, unternehmen Sie bitte keine weiteren Versuche, Sprühstöße zu entnehmen, sondern verwenden Sie das

Kunststoffgehäuse erst nach erneuter Reinigung wieder. Das Dosieraerosol arbeitet dann wieder einwandfrei.

Zum Reinigen ziehen Sie die orangefarbene Schutzkappe ab und nehmen den Metallbehälter aus dem Kunststoffgehäuse. Halten Sie das Kunststoffgehäuse mit dem Mundstück nach unten **senkrecht unter dem warmen Wasserstrahl**, damit sich eventuelle Verklebungen in der Sprühöffnung lösen.

Danach schütteln Sie das Wasser ab und lassen das Kunststoffgehäuse **gut trocknen** (am besten über Nacht), bevor Sie den Metallbehälter wieder gerade einsetzen und die orangefarbene Schutzkappe aufsetzen.

Die Gummischutzkappe auf dem Ventil des Metallbehälters selbst muss genau und fest aufsitzen und darf nicht entfernt werden. Diese Kappe ist für das einwandfreie Funktionieren der Sprühvorrichtung wichtig.

Spezielle Therapiehinweise

Die Asthmatherapie sollte dem Schweregrad entsprechend stufenweise erfolgen. Der Erfolg der Therapie sollte durch regelmäßige ärztliche Untersuchungen überprüft werden.

Es ist für den Patienten möglicherweise gefährlich, ohne ärztliche Anweisung den Gebrauch von Allergospasmin N von sich aus zu erhöhen.

Ein ansteigender Bedarf von Allergospasmin N ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung der Erkrankung. In dieser Situation muss der Therapieplan durch den Arzt überdacht und gegebenenfalls durch die Gabe zusätzlicher entzündungshemmender oder weiterer Arzneimittel neu festgesetzt werden.

Zur ärztlichen Beurteilung des Krankheitsverlaufs sowie des Therapieerfolgs der atemwegserweiternden und entzündungshemmenden Behandlung ist eine tägliche Selbstkontrolle nach ärztlicher Anleitung wichtig. Diese erfolgt z. B. durch die Aufzeichnung des mit dem Peak-flow-Meter gemessenen Atemstoßes.

Allergospasmin N ist für die inhalative Anwendung vorgesehen. Um einen optimalen Therapieeffekt zu erreichen, ist eine ausführliche Unterweisung des Patienten im Gebrauch des Dosieraerosols erforderlich.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Allergospasmin N darf nicht verabreicht werden bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Natriumcromoglicat, Reprerolhydrochlorid und Menthol/Pfefferminzöl oder einem sonstigen Bestandteil von Allergospasmin N.

Beim Auftreten eosinophiler Pneumonien während einer Therapie mit Allergospasmin N sollte diese abgebrochen werden.

Allergospasmin N sollte bei frischem Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, schwerer KHK, Phäochromozytom und schwerer Schilddrüsenüberfunktion nicht oder nur

nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Arzt angewendet werden.

Allergospasmin N darf nicht angewendet werden bei Säuglingen und Kleinkindern unter 2 Jahren (Gefahr eines Kehlkopfkrampfes).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kommt es trotz der verordneten Behandlung zu keiner befriedigenden Besserung oder gar zu einer Verschlechterung des Leidens, ist ärztliche Beratung erforderlich, um die Therapie gegebenenfalls durch eine Kombination mit anderen Arzneimitteln – zusätzlichen entzündungshemmenden wie Kortikoiden und/oder die Bronchien erweiternden wie Theophyllin – oder eine Änderung der Dosierung neu festzulegen.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmbeschwerden kann lebensbedrohlich sein. In diesen Fällen muss unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden. Eine erhebliche Überschreitung der vorgegebenen Dosis kann gefährlich sein.

Es ist wiederholt über ein erhebliches Risiko für das Auftreten schwerer Komplikationen der Grunderkrankung bis hin zu Todesfällen berichtet worden, wenn das Asthma mit β_2 -Sympathomimetika-haltigen Monopräparaten zur Inhalation über längere Zeit mit hohen oder überhöhten Dosen behandelt wurde und die entzündungshemmende Therapie unzureichend war. Die ursächlichen Zusammenhänge konnten bisher nicht hinreichend geklärt werden. Eine entscheidende Rolle scheint aber die unzureichend entzündungshemmende Therapie zu spielen.

Bei Patienten mit tachykarden Arrhythmien darf die Anwendung von Allergospasmin N nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen, z.B. Überwachung (EKG-Kontrolle) erfolgen.

In Daten der Arzneimittelüberwachung sowie in der veröffentlichten Literatur gibt es Hinweise auf seltene Fälle von Myokardischämie in Zusammenhang mit β_2 -Agonisten. Patienten mit einer schweren Herzerkrankung (z.B. ischämische Herzerkrankung, Tachyarrhythmie oder schwerer Herzinsuffizienz) als Grundleiden, die wegen einer Atemwegserkrankung Allergospasmin N erhalten, sind unbedingt darauf hinzuweisen, dass sie ärztlichen Rat einholen müssen, wenn bei ihnen Schmerzen in der Brust oder andere Symptome einer sich verschlimmernden Herzerkrankung auftreten.

Da nach Anwendung hoher Dosen der Blutzuckerspiegel sowie die freien Fettsäuren ansteigen können, ist bei Diabetikern eine regelmäßige Blutzuckerkontrolle erforderlich. Bei einer höher dosierten Anwendung ist ebenfalls eine Kontrolle des Kaliumspiegels im Blutserum notwendig, besonders bei gleichzeitiger Behandlung mit Diuretika und Herzglykosiden.

Die Anwendung von Allergospasmin N kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Bronchodilatoren wie Adrenergika oder Methylxanthinen (z.B. Theophyllin) ist auf eine mögliche Verstärkung der für Repröterolhydrochlorid beschriebenen Nebenwirkungen zu achten.

Die Gabe von β -Rezeptorenblockern hebt die Wirkung von Repröterolhydrochlorid auf und kann zu einer schweren Bronchokonstriktion führen.

Die gleichzeitige Anwendung mit Monoaminoxidasehemmern (MAO-A-Hemmern) und trizyklischen Antidepressiva kann eine verstärkte Wirkung von Repröterolhydrochlorid auf das Herz-Kreislauf-System auslösen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft darf Allergospasmin N nur in schweren Krankheitsfällen unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden, da keine ausreichenden Erfahrungen mit Allergospasmin N in der Schwangerschaft bestehen.

Stillzeit

Natriumcromoglicat wird in äußerst geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Nach inhalativer Anwendung von Repröterolhydrochlorid ist die systemisch resorbierte Dosis nicht messbar. Ein Risiko für den gestillten Säugling besteht daher wahrscheinlich nicht.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien hatte Natriumcromoglicat keine Auswirkung auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Zu Repröterolhydrochlorid liegen keine tierexperimentellen Studien in Bezug auf die Fertilität vor.

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

Allergospasmin N hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann in Einzelfällen, insbesondere zu Behandlungsbeginn sowie bei höherer oder überhöhter Dosierung, die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies gilt besonders bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol, Beruhigungs- und Schlafmitteln.

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 ($\geq 1/1.000$ 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)

Repröterolhydrochlorid

Gelegentlich, insbesondere bei besonderer Empfindlichkeit und/oder höherer Dosierung, können feinschlägiger Tremor sowie Herzklopfen, Unruhegefühl oder Kopfschmerzen auftreten, die jedoch bei Fortführung der Therapie nach 1–2 Wochen meistens wieder abklingen.

Ein verstärktes Auftreten solcher Symptome sowie Tachykardie sind jedoch Zeichen einer Überdosierung. Das Arzneimittel sollte in solchen Fällen geringer dosiert werden, der behandelnde Arzt ist umgehend zu informieren.

Bei der Behandlung mit Repröterolhydrochlorid kann die Kaliumkonzentration im Serum absinken sowie der Blutzuckerwert ansteigen. Die beschriebenen Effekte kommen jedoch im Allgemeinen erst unter höherer Dosierung zur Geltung.

Natriumcromoglicat

Nach Inhalation von Natriumcromoglicat kann es zu einer mit Husten einhergehenden Irritation des Rachens und der Luftröhre kommen, die in Einzelfällen zu einer Reflex-Bronchokonstriktion führen kann. In sehr seltenen Fällen kann der Bronchospasmus so ausgeprägt sein, dass die Therapie unterbrochen werden muss.

Einer Bronchokonstriktion wird in der vorliegenden Kombination durch das gleichzeitig inhalierte bronchospasmolytisch wirkende Repröterolhydrochlorid entgegengewirkt.

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

In Einzelfällen wurde über schwere generalisierte anaphylaktische Reaktionen mit Bronchospasmen im Zusammenhang mit einer Natriumcromoglicat-Therapie berichtet. Weiterhin sind folgende unerwünschte Wirkungen in Einzelfällen beschrieben worden, die zum Teil aus dem bekannten Nebenwirkungsspektrum von Natriumcromoglicat herausfallen:

Larynxödem, Heiserkeit, Angioödem, Schwindel, Brechreiz, Parotisschwellung, Gelenkschmerzen, Hämoptysen, Muskelschmerzen, periphere Neuritis, Arteritis, Perikarditis, Dysurie und Nephrotoxizität.

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Menthol Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

Die Tabelle auf Seite 3 gibt eine Übersicht über die Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Repröterol oder Natriumcromoglicat auftreten können, geordnet nach Systemorganklassen und Häufigkeit.

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-

Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Anaphylaktische Reaktion mit Bronchospasmen
	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen (u. a. Juckreiz, Urtikaria, Exanthem, Hypotonie, Angioödem)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten	Absenken der Kaliumkonzentration im Serum, Ansteigen des Blutzuckerwertes im Serum
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Unruhegefühl
	Nicht bekannt	Hyperaktivität, Schlafstörungen, Halluzinationen (insbesondere bei Kindern bis 12 Jahren)
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Feinschlägiger Tremor, Kopfschmerzen
	Sehr selten	Schwindel, Periphere Neuritis
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Herzklopfen, Tachykardie
	Sehr selten	Perikarditis
	Nicht bekannt	Arrhythmien (einschließlich atrialer Fibrillationen und Extrasystolen), Beeinflussung des Blutdrucks (Senkung oder Steigerung)
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Arteriitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Husten, Irritation des Rachens und der Luftröhre, Bronchospasmus, Eosinophile Pneumonie, Larynxödem, Heiserkeit, Hämoptysen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr selten	Gastroenteritis, Brechreiz, Parotisschwellung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr selten	Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr selten	Myositis, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Dysurie, Nephrotoxizität

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Überdosierungserscheinungen sind überwiegend auf den in Allergospasmin N enthaltenen Wirkstoff Reproterolhydrochlorid zurückzuführen.

Bei Überdosierung und Intoxikation mit Reproterolhydrochlorid kann es zu Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Hypotonie bis hin zum Schock, Ruhelosigkeit, Brustschmerzen, Kopfschmerzen und heftigem Tremor, auch am ganzen Körper kommen.

Es kann zu Verschiebungen des Kaliumspiegels im Sinne einer Hypokaliämie sowie zur Hyperglykämie und Laktatazidose kommen. Vor allem nach oraler Intoxikation können gastrointestinale Beschwerden einschließlich Übelkeit und Erbrechen auftreten.

Bei Verdacht auf eine Überdosierung mit Allergospasmin N dürfen keine weiteren Inhalationen erfolgen, und es ist sofort ein Arzt zu benachrichtigen, der eine symptomatische Behandlung einleiten kann.

Symptome einer pharmakodynamisch bedingten Intoxikation sind in tierexperimentellen Untersuchungen auch bei hohen Dosierungen von Natriumcromoglicat nicht aufgetreten. Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften der Substanz ist auch beim Menschen durch Überdosierung keine Intoxikation zu erwarten.

Therapie von Intoxikationen

Die Behandlung einer β_2 -sympathomimetischen Überdosierung erfolgt hauptsächlich symptomatisch. Nachfolgend sind eine Reihe zu empfehlender Notfallmaßnahmen angeführt:

- Falls große Mengen des Dosieraerosols versehentlich verschluckt werden, sollte eine Magenspülung erwogen werden; Aktivkohle und Abführmittel können die unerwünschte Resorption des β -Mimetikums vermindern.
- Kardiale Symptome können mit einem kardioselektiven β_1 -Rezeptoren-Blocker (z. B. Atenolol, Metoprolol) antagonisiert werden, jedoch unter vorsichtiger Titration, um bei Asthmatikern eine Auslösung eines Bronchospasmus möglichst zu vermeiden.
- Bei Patienten mit latenter Herzinsuffizienz ist es besser, Sedativa (z. B. Benzodiazepine) zu verabreichen.
- Zur kardialen Überwachung ist EKG-Monitoring angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Respirationssystem, Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen

ATC-Code: R03AK05

**a) Symptome der Intoxikation
Natriumcromoglicat**

Tierexperimentelle 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. Insbesondere mit Histamin wird die allergische Sofortreaktion 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 Spätreaktionen, die eng mit der bronchialen Hyperreagibilität in Verbindung stehen. Natriumcromoglicat wirkt aber auch bei nicht primär immunologisch vermittelten Mechanismen wie z. B. bei 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 Mastzellen. Natriumcromoglicat wird hierbei spezifisch an ein Natriumcromoglicat-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.

Reproterolhydrochlorid

Reproterolhydrochlorid bewirkt durch Stimulation von β_2 -Rezeptoren eine Dilatation der Bronchialmuskulatur. Die Substanz besitzt praktisch keine β_1 -adrenerge Aktivität.

Bei inhalativer Anwendung und bestimmungsgemäßem Gebrauch sind daher klinisch relevante Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System nicht zu erwarten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Natriumcromoglicat wird von keiner Spezies metabolisiert. Die Elimination erfolgt zu etwa gleichen Teilen renal und biliär praktisch quantitativ innerhalb von 24 Stunden. Nach inhalativer Applikation wird die Plasmahalbwertszeit im Wesentlichen von der Absorptionskonstante bestimmt und liegt in der Größenordnung von 90 Minuten. Bei intravenöser Gabe beträgt sie dagegen nur wenige Minuten.

Reines Reproterolhydrochlorid ergibt selbst nach inhalativer Gabe von 1 mg nur einen Plasmaspiegel unter der Bestimmungsgrenze von 1 ng/ml. Daher wurden für das Dosieraerosol Allergospasmin N (1 Hub = 0,5 mg Reproterolhydrochlorid) keine gesonderten Kinetikstudien durchgeführt.

Reproterol wird beim Menschen nach i. v. Gabe zu ca. 65 % innerhalb von 10 Stunden renal eliminiert. Dabei entsteht praktisch

nur ein einziger Metabolit, ein pharmakologisch unwirksames Tetrahydroisochinolin-Derivat. Die Metabolisierung von Reproterol ist applikationsunabhängig.

Die Eliminationshalbwertszeit beim Menschen liegt bei 1–1,5 Stunden. Die Proteinbindung im Plasma beträgt ca. 70 % (Ratte).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Natriumcromoglicat

Die therapeutische Breite von Natriumcromoglicat ist sehr groß. Bei oraler Applikation konnte keine LD₅₀ bestimmt werden. Rhesusaffen vertrugen Einzeldosen von bis zu 6000 mg/kg KG, Ratten und Mäuse von bis zu 8000 mg/kg KG ohne nennenswerte toxische Symptome. Nach parenteraler Gabe wurden bei Maus, Ratte, Meerschweinchen und Kaninchen LD₅₀-Werte zwischen 2000 und 4000 mg/kg KG ermittelt.

Reproterolhydrochlorid

Nach oraler Gabe von Reproterolhydrochlorid liegt die LD₅₀ beim Hund zwischen 400 und 1000 mg/kg KG, bei Maus und Ratte über 10.000 mg/kg KG. Die nach intravenöser Substanzverabreichung bestimmten mittleren letalen Dosen waren bei Maus, Ratte und Hund annähernd gleich; sie lagen zwischen 142 und 240 mg/kg KG. Die an Maus und Ratte ermittelten LD₅₀-Werte bei kombinierter Anwendung von Natriumcromoglicat und Reproterolhydrochlorid im Verhältnis 2 : 1 (Allergospasmin N) entsprechen weitgehend denjenigen von Reproterolhydrochlorid alleine.

Chronische Toxizität

Natriumcromoglicat

Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden an Ratten mit s. c.-Applikation durchgeführt. Bei extrem hohen Dosierungen (dies entspricht bei einer Resorptionsrate von 10 % nach inhalativer Anwendung etwa der 6000fachen Humandosis bezogen auf Natriumcromoglicat) traten 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.

Reproterolhydrochlorid

Bei den durchgeführten Untersuchungen traten bei Ratten bei Dosen unter 800 mg/kg/Tag (oral) über 6 Monate keine wesentlichen Organveränderungen auf, im höheren Dosisbereich fanden sich Gewichtsabnahme und Organverkleinerung. Bei Hunden zeigten orale Dosen unter 30 mg/kg/Tag über 6 Monate keinen Einfluss auf Gewicht und klinisch-chemische Laborbefunde, bei 300 mg/kg/Tag stiegen die Blutfettsäuren und das Körpergewicht sank.

Inhalationstoxikologische Studien mit Reproterolhydrochlorid wurden mit akuter, subchronischer und chronischer Exposition an Ratten sowie Hunden durchgeführt. Von Ratten wurden mehrere tausend Hübe (1 Hub = 450 µg Reproterolhydrochlorid) als Aerosol über 4 Stunden ohne relevante

Reaktion vertragen. Bei Beagle-Hunden traten nach 400 Hüben Tremor und Konvulsionen mit schneller Regression ein.

In einem 8-Wochen-Inhalationsversuch mit Beagle-Hunden, die Reproterol-haltigem Dosieraerosol exponiert wurden, trat nach 3-mal 5 Hüben (1 Hub = 500 µg Reproterolhydrochlorid) lediglich zu Versuchsbeginn, bei ansonsten unauffälligem Verhalten und fehlenden funktionellen oder morphologischen Organveränderungen, Tachykardie auf. Ratten wurden in einer 6 Monate dauernden Inhalationstoxizitätsprüfung täglich über 6 Stunden 20 Hüben eines Reproterol-aerosols (1 Hub = 500 µg Reproterolhydrochlorid) ohne toxische Reaktionen exponiert, während 60 Hübe pro Tier pro Tag im letalen Bereich lagen.

Allergospasmin N

In einer 13-Wochen-Inhalationsstudie mit Allergospasmin N an Ratten wurden die von beiden Einzelstoffen bekannten Effekte bestätigt und keine neuen, auf die Kombination zu beziehenden Reaktionen beobachtet. Auf das Körpergewicht umgerechnete Mengen von 6 mg Natriumcromoglicat und 3 mg Reproterolhydrochlorid (pro kg und Tag) können als nicht toxische Dosen angesehen werden, d. h. eine therapeutische Breite von mindestens 15 ist ableitbar.

Mutagenität

Natriumcromoglicat

Natriumcromoglicat ist nur unzureichend auf eine mutagene Wirkung untersucht. Die bisherigen Angaben weisen nicht auf ein mutagenes Potential hin.

Reproterolhydrochlorid

In-vitro- und in-vivo-Untersuchungen unter Verwendung der üblichen Testverfahren erbrachten keine Hinweise auf mutagene Eigenschaften von Reproterolhydrochlorid.

Kanzerogenität

Natriumcromoglicat

Langzeituntersuchungen an verschiedenen Spezies ergaben keine Hinweise auf ein tumor erzeugendes Potential.

Reproterolhydrochlorid

Langzeituntersuchungen zur Kanzerogenität von Reproterol wurden an Ratten durchgeführt. Hierbei kam es unter sehr hohen Dosen, wie auch bei anderen β-Sympathomimetika, zur Ausbildung von gutartigen Leiomyomen des Mesovariums, deren Ausbildung nach dem jetzigen Kenntnisstand keine Bedeutung für den Menschen besitzt.

Reproduktionstoxikologie

Natriumcromoglicat

Bisherige Erfahrungen mit Natriumcromoglicat 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 Natriumcromoglicat. Die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten, der Graviditätsverlauf sowie die peri- und postnatale Entwicklung der Feten 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 die Milch ausgeschieden wurde.

Reproterolhydrochlorid

Bei reproduktionstoxikologischen Studien lag der NOEL nach i. v. Gabe von Reproterol bei der Ratte bei 30 mg/kg und beim Kaninchen bei 7,5 mg/kg. In höheren getesteten Dosen zeigten sich embryotoxische Wirkungen (Resorptionen, retardierte Gesamtentwicklung). Hinweise auf ein teratogenes Potential gab es nicht.

Für den Menschen liegen über eine Anwendung während der Schwangerschaft unzureichende Erfahrungen vor. Tachykardie und Hypoglykämie des Neugeborenen sind bei der Anwendung von β-Sympathomimetika bei der Mutter beschrieben worden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Apafluran, Poly(oxyethylen)-25-glyceroltrioleat, Ethanol, Saccharin-Natrium, Dentomint PH 799 959 (Aromastoff)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Behälter steht unter Druck. Vor Sonnenbestrahlung und Erwärmung (über +50 °C) sowie vor feuchter Umgebung schützen. Auch nach Gebrauch nicht gewaltsam öffnen oder verbrennen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Originalpackung:

1 × 10 ml Druckgasinhalation, Suspension mit mindestens 200 Sprühstößen
2 × 10 ml [N 2] Druckgasinhalation, Suspension mit mindestens 2 × 200 Sprühstößen
3 × 10 ml [N 3] Druckgasinhalation, Suspension mit mindestens 3 × 200 Sprühstößen

Klinikpackung:

6 × 10 ml Druckgasinhalation, Suspension mit mindestens 6 × 200 Sprühstößen

Musterpackung:

10 ml Druckgasinhalation, Suspension mit mindestens 200 Sprühstößen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Telefon: (06172) 888-01
Telefax: (06172) 888-2740
Email: medinfo@medapharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

3160.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
07. April 1983

Datum der letzten Verlängerung der
Zulassung: 09. Dezember 2009

10. STAND DER INFORMATION

04/2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt