

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AARANE® N
1 mg/0,5 mg pro Sprühstoß
Druckgasinhalation, Suspension

Wirkstoffe: Natriumcromoglicat (Ph. Eur./
Reproterolhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Sprühstoß zu 70,00 mg enthält 1 mg Natriumcromoglicat (Ph. Eur.) und 0,5 mg Reproterolhydrochlorid.

Pro Sprühstoß werden aus dem Ventil 1 mg Natriumcromoglicat sowie 0,5 mg Reproterolhydrochlorid freigesetzt (abgemessene Dosis). Dies entspricht einer aus dem Mundstück freigesetzten Dosis von 0,82 mg Natriumcromoglicat sowie 0,42 mg Reproterolhydrochlorid.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält Levomenthol/Pfefferminzöl (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

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 Asthma, das heißt bei allergischem und nicht allergischem Asthma sowie endogenen Asthmaformen, ausgelöst durch Belastung, Stress oder Infekt bei Patienten, die neben einer antientzündlichen Basistherapie zusätzlich eine bronchialerweiternde Therapie benötigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung.

Erwachsene und Kinder

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 Atemwegsbeschwerden.

Die Anfangsdosierung beträgt 4 x täglich 2 Sprühstöße AARANE 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 Symptomfreiheit erforderliche Maß verringert werden.

Zur gezielten *Verbeugung* bei Anstrengungsasthma oder vorhersehbarem Allergenkontakt können etwa 10–15 Minuten vorher zusätzlich 2 Sprühstöße AARANE 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 auftretender Atemnot kann zusätzlich ein weiterer Sprühstoß AARANE N inhaliert werden. Dies führt in den meisten Fällen bereits zu einer raschen Erleichterung der Atmung.

Sollte sich die Atemnot 5 Minuten nach Inhalation des ersten Sprühstoßes nicht spürbar gebessert haben, sollte 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 und Dauer der Anwendung

Zur Inhalation.

AARANE N ist für die inhalative Anwendung vorgesehen. Um einen optimalen Therapieeffekt zu erreichen, ist eine ausführliche Unterweisung des Patienten im Gebrauch des Dosieraerosols erforderlich (siehe „Gebrauchsanleitung zur Handhabung des Dosieraerosols“ sowie „Wichtige Hinweise zur Pflege und Reinigung“).

Zur Verbesserung der therapeutischen Wirkung können bei der Verabreichung spezielle Inhalationshilfen verwendet werden.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Gebrauchsanleitung zur Handhabung des Dosieraerosols

Zur Anwendung ist das Dosieraerosol 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 müssen 4 Sprühstöße in die Luft abgegeben werden, um das Dosieraerosol gebrauchsfertig zu machen! Wurde AARANE N länger als 2 Tage nicht angewendet, müssen mindestens 2 Sprühstöße vor Gebrauch abgegeben werden.

1. Grüne Schutzkappe entfernen.
2. Dosieraerosol mit dem Mundstück nach unten 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. Im Regelfall nach etwa einer Minute die Inhalation unter Beachtung der Punkte 3 bis 5 wiederholen. Danach Schutzkappe aufsetzen.

Wichtige Hinweise zur Pflege und Reinigung

Bei AARANE N handelt es sich um eine Arzneimittelzubereitung, bei der zwei Wirkstoffe in fein verteilter, fester Form vorliegen. Selbst bei korrekter Anwendung sind Ablagerungen im Kunststoffgehäuse unvermeidlich.

Damit das Dosieraerosol immer funktioniert, muss das Kunststoffgehäuse sauber gehalten werden, indem es gepflegt, das heißt 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. Grüne 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 grüne Schutzkappe aufgesetzt wird) jeweils für eine Minute mit handwarmem 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 zusammensetzen, 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 einer der beiden in AARANE N enthaltenen Wirkstoffe 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 grüne 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.

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 die Dosierung von AARANE N von sich aus zu erhöhen.

Ein ansteigender Bedarf von AARANE 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 festgelegt 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.

4.3 Gegenanzeigen

AARANE N darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen Natriumcromoglicat, Reproterolhydrochlorid, Levomenthol/Pfefferminzöl oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

AARANE 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.

Kinder

AARANE N darf wegen des Gehaltes an Levomenthol/Pfefferminzöl nicht bei Säuglingen und Kleinkindern unter 2 Jahren angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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.

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, die Bronchien erweiternden wie Theophyllin – oder eine Änderung der Dosierung neu festzulegen.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Asthmabeschwerden 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 -sympathomimetikahaltigen 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 unzureichende entzündungshemmende Therapie zu spielen.

Die Anwendung von AARANE N kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Zudem kann es bei Missbrauch von AARANE N als Dopingmittel zu einer Gefährdung der Gesundheit kommen.

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 Reproterolhydrochlorid beschriebenen Nebenwirkungen zu achten.

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft darf AARANE N nur in schweren Krankheitsfällen unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden, da keine ausreichenden Erfahrungen mit AARANE N in der Schwangerschaft vorliegen. Tachykardie und Hypoglykämie des Neugeborenen sind bei der Anwendung von β -Sympathomimetika bei der Mutter beschrieben worden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Natriumcromoglicat in die Muttermilch übergehen kann. Nach inhalativer Anwendung von Reproterolhydrochlorid ist die systemisch resorbierte Dosis nicht messbar. Trotzdem sollte AARANE N während der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien hatte Natriumcromoglicat keine Auswirkung auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen 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 Stra-

ßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein. Dies gilt besonders bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol, Beruhigungs- und Schlafmitteln.

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)

Reproterolhydrochlorid

Gelegentlich, insbesondere bei besonderer Empfindlichkeit und/oder höherer Dosierung, können feinschlägiger Tremor sowie Herzklopfen, Unruhegefühl oder mit nicht bekannter Häufigkeit 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 Reproterolhydrochlorid kann die Kaliumkonzentration im Serum absinken sowie der Blutzuckerwert ansteigen. Die beschriebenen Effekte kommen jedoch im Allgemeinen erst unter höherer Dosierung zur Geltung.

Weitere unerwünschte Wirkungen sind beschrieben worden: Nervosität, Hyperaktivität, Schlafstörungen, Halluzinationen (insbesondere bei Kindern bis 12 Jahren), Schwindel, Arrhythmien (einschließlich atrialer Fibrillationen und Extrasystolen), myokardiale Ischämie, Beeinflussung des Blutdrucks (Senkung oder Steigerung).

Natriumcromoglicat

Nach Inhalation von Natriumcromoglicat kann es zu einer mit Husten einhergehenden Irritation des Rachens und der Luftröhre kommen, die sehr selten zu einer Reflexbronchokonstriktion 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 Reproterolhydrochlorid entgegengewirkt.

Sehr selten wurde das Auftreten eosinophiler Pneumonien beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten wurde über schwere generalisierte anaphylaktische Reaktionen (mit Bronchospasmen, Hypotonie, Kollaps, Larynxödem) im Zusammenhang mit einer Natriumcromoglicat-Therapie berichtet.

Weitere Überempfindlichkeitsreaktionen (Exanthem, Pruritus, Urticaria, Angioödem) und folgende unerwünschte Wirkungen sind beschrieben worden: Heiserkeit, Schwindel, Übelkeit, unangenehmer Geschmack, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen.

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Nebenwirkungen, die bei einer Anwendung von Reproterolhydrochlorid und Natriumcromoglicat auftreten können, geordnet nach Systemorganklassen.

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Levomenthol/Pfefferminzöl Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden. Levomenthol/Pfefferminzöl kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 2 Jahren einen Laryngospasmus hervorrufen.

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 der Intoxikation

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.

Bei Überdosierungen und Intoxikationen mit Reproterolhydrochlorid kann es zu Tachykardie, Palpitationen, Arrhythmien, Hypo-

tonie bis hin zum Schock, Laktatazidose, Ruhelosigkeit, Brustschmerzen, Kopfschmerzen und heftigem Tremor, insbesondere an den Händen, aber auch am ganzen Körper kommen. Es kann zu Verschiebungen des Kaliumspiegels im Sinne einer Hypokaliämie sowie zur Hyperglykämie kommen. Vor allem nach oraler Intoxikation können gastrointestinale Beschwerden einschließlich Übelkeit und Erbrechen auftreten.

Therapie der Intoxikation

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 wurden, sollte eine Magenspülung erwogen werden; Aktivkohle und Abführmittel können die unerwünschte Resorption des β_2 -Sympathomimetikums vermindern.
- Kardiale Symptome können mit einem kardioselektiven β_1 -Rezeptorenblocker (z. B. Atenolol, Metoprolol) antagonisiert werden, jedoch unter vorsichtiger Titration, um bei Asthmatikern die Auslösung eines Bronchospasmus möglichst zu vermeiden.
- Bei Patienten mit latenter Herzinsuffizienz ist es besser, Sedativa (z. B. Benzodiazepine) zu verabreichen.
- Zur kardialen Überwachung ist ein EKG-Monitoring angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Inhalative Sympathomimetika,
ATC-Code: R03AK05.

Antiinflammatorisch wirkendes Antiasthmaticum und β_2 -sympathomimetisches Bronchospasmolytikum.

Natriumcromoglicat

Tierexperimente und *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Natriumcromoglicat in der Lage ist, nach Antigenexposition 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. Anstrengungsasthma und SO₂-induziertem Asthma.

Neben anderen postulierten Wirkungsmechanismen 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

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.

Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Anaphylaktische Reaktionen (mit Bronchospasmen, Hypotonie, Kollaps, Larynxödem)
	Häufigkeit nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen (Exanthem, Pruritus, Urticaria, Angioödem)
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Unruhegefühl
	Häufigkeit nicht bekannt	Nervosität, Hyperaktivität, Schlafstörungen, Halluzinationen (insbesondere bei Kindern bis 12 Jahren)
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Feinschlägiger Tremor
	Häufigkeit nicht bekannt	Kopfschmerzen, Schwindel
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Herzklopfen
	Häufigkeit nicht bekannt	Tachykardie, Arrhythmien (einschließlich atrialer Fibrillationen und Extrasystolen), myokardiale Ischämie, Beeinflussung des Blutdrucks (Senkung oder Steigerung)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Paradoxe, transiente Bronchospasmen, eosinophile Pneumonie
	Häufigkeit nicht bekannt	Irritation des Rachens und der Luftröhre, Heiserkeit, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufigkeit nicht bekannt	Übelkeit, unangenehmer Geschmack
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufigkeit nicht bekannt	Myalgien, Arthralgien
Untersuchungen	Häufigkeit nicht bekannt	Absinken der Kaliumkonzentration im Serum, Ansteigen des Blutzuckerwertes

Reproterolhydrochlorid

Reines Reproterolhydrochlorid ergibt selbst nach inhalativer Gabe von 1 mg nur Plasmaspiegel unter der Bestimmungsgrenze von 1 ng/ml. Daher wurden für das Dosieraerosol AARANE 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).

Bioverfügbarkeit

Untersuchungen am Menschen zeigten, dass nach Inhalation bis zu 10 % der applizierten Dosis beider Wirkstoffe in die tieferen Atemwege und zur Resorption gelangen. Der Wirkstoffanteil, der sich in Mund und Rachen niederschlägt, wird verschluckt und ohne nennenswerte Resorption (< 2 %) über den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden.

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 6.000 mg/kg KG, Ratten und Mäuse von bis zu 8.000 mg/kg KG ohne nennenswerte toxische Symptome. Nach parenteraler Gabe wurden bei Maus, Ratte, Meerschweinchen und Kaninchen LD₅₀-Werte zwischen 2.000 und 4.000 mg/kg KG ermittelt.

Reproterolhydrochlorid

Nach oraler Gabe von Reproterolhydrochlorid liegt die LD₅₀ beim Hund zwischen 400 und 1.000 mg/kg KG, bei Maus und Ratte über 10.000 mg/kg KG. Die nach intravenöser Substanzverabreichung bestimmbareren 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 (AARANE N) entsprechen weitgehend denjenigen von Reproterolhydrochlorid allein.

Chronische Toxizität**Natriumcromoglicat**

Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden an Ratten mit s. c. Applikation durchgeführt. Erst bei extrem hohen Dosierungen (dies entspricht bei einer Resorptionsrate von 10 % nach inhalativer Anwendung etwa der 6.000-fachen Humandosis bezogen auf Natriumcromoglicat) traten schwere Nierenschädigungen in Form von tubulären Degenerationen im proximalen Teil der Henle'schen Schleife auf.

Untersuchungen bei Inhalationsapplikation an verschiedenen Tierarten (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 repoproterolhydrochloridhaltigem Dosieraerosol exponiert wurden, trat nach 3 × 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 Reproterolhydrochlorid-aerosols (1 Hub = 500 µg Reproterolhydrochlorid) ohne toxische Reaktionen exponiert, während 60 Hübe pro Tier pro Tag im letalen Bereich lagen.

AARANE N

In einer 13-Wochen-Inhalationsstudie mit AARANE 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 KG und Tag) können als nicht toxische Dosen angesehen werden, das heißt, 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 Potenzial 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 tumorerzeugendes Potenzial.

Reproterolhydrochlorid

Langzeituntersuchungen zur Kanzerogenität von Reproterolhydrochlorid 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 ergaben 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 Reproterolhydrochlorid bei der Ratte bei 30 mg/kg KG und beim Kaninchen bei 7,5 mg/kg KG. In höheren getesteten Dosen zeigten sich embryotoxische Wirkungen (Resorptionen, retardierte Gesamtentwicklung). Hinweise auf ein teratogenes Potenzial gab es nicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Apafuran, Poly(oxyethylen)-25-glyceroltrioleat, Ethanol 96 %, Saccharin-Natrium 2 H₂O, Dentomint PH/799959 Symrise (Aroma, enthält Levomenthol/Pfefferminzöl).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

AARANE N soll nach dem auf der äußeren Umhüllung und dem Behältnis angegebenen Verfallsdatum 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 Druckgasbehältnis enthält 10 ml Druckgasinhalation, Suspension. Der Inhalt eines Behältnisses reicht für mindestens 200 Sprühstöße.

Packungsgrößen:

Packungen mit 10 ml, 2 × 10 ml und 3 × 10 ml Druckgasinhalation, Suspension
Klinikpackungen mit 6 × 10 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Um einen optimalen Therapieeffekt zu erreichen, ist eine ausführliche Unterweisung des Patienten im Gebrauch des Dosieraerosols erforderlich (siehe „Gebrauchsanleitung zur Handhabung des Dosieraerosols“ sowie „Wichtige Hinweise zur Pflege und Reinigung“).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt

Telefon: (0180) 2 22 20 10*
Telefax: (0180) 2 22 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

3159.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

13.04.1983/18.12.2009

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2013

11. VERKAUSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt