ANHANG III

UEBERARBEITETE ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS DES REFERENZ-MITGLIEDSTAATES

Anmerkung: Diese Zusammenfassung der Produktmerkmale entspricht der Version, die der Kommissionsentscheidung zum Artikel 7(5) für Arzneimittel die Salmeterol/ Fluticasone enthalten. Dieser Text war zu diesem Zeitpunkt gültig.

Nach der Kommissionsentscheidung werden die zuständigen Aufsichtsbehörden der Mitgliedsstaaten die Produktinformation gegebenenfalls überarbeiten. Aus diesem Grunde kann es sein, dass diese Zusammenfassung der Produktmerkmale nicht dem endgültigen Text entspricht.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Phantasiebezeichnung> 50/100 Mikrogramm/ einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.
<Phantasiebezeichnung> 50/250 Mikrogramm/ einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.
<Phantasiebezeichnung> 50/500 Mikrogramm/ einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Einzeldosis von <Phantasiebezeichnung> enthält jeweils:
50 Mikrogramm Salmeterol (als Salmeterolxinafoat) und 100, 250 oder 500 Mikrogramm Fluticason-17-propionat.

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Asthma bronchiale

<Phantasiebezeichnung> ist angezeigt für die regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung von langwirksamen Beta-2-Agonisten und inhalativem Kortikoid in Kombination angezeigt ist:

- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und kurzwirksamen Beta-2-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind
- oder
- bei Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und mit langwirksamen Beta-2-Agonisten ausreichend eingestellt sind.

Hinweis: <Phantasiebezeichnung> 50/100 Mikrogramm ist nicht angezeigt bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale.

Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)

<Phantasiebezeichnung> ist angezeigt für die symptomatische Behandlung von Patienten mit schwerer COPD (FEV1 < 50 % des Normwertes) und wiederholt aufgetretenen Exazerbationen, die trotz regelmäßiger bronchienerweiternder Therapie signifikante Symptome aufweisen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

<Phantasiebezeichnung> ist ausschließlich zur Inhalation bestimmt.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass es für den Behandlungserfolg wichtig ist, <Phantasiebezeichnung> täglich anzuwenden, auch wenn sie symptomfrei sind.

Patienten sollten sich regelmäßig weiterhin vom Arzt untersuchen lassen, so dass die Dosisstärke des <Phantasiebezeichnung>, die sie erhalten, angemessen bleibt und nur nach ärztlichem Rat geändert wird. Die Dosis sollte so angepasst werden, dass eine effektive Kontrolle der Symptome mit der niedrigsten Dosierung erreicht wird.

Wird unter zweimal täglicher Inhalation der niedrigsten Dosisstärke von <Phantasiebezeichnung> eine gute Symptomkontrolle erreicht, könnte der nächste Schritt darin bestehen, ein Kortikoid allein zu inhalieren. Patienten, die einen langwirksamen Beta-2-Agonisten benötigen, könnten alternativ auf eine einmal tägliche Inhalation heruntertitriert werden, wenn im Ermessen des Arztes eine Kontrolle des Krankheitsbildes gewährleistet ist. Bei der möglichen Einmaldosierung sollten die Patienten, die in der Vorgeschichte nächtliche Symptome aufweisen, spätabends, und die Patienten, die in der Vorgeschichte tagsüber Symptome aufweisen, morgens inhalieren.

Patienten sollte die Dosisstärke von <Phantasiebezeichnung> verabreicht werden, die die für den Schweregrad der Erkrankung geeignete Dosis an Fluticason-17-propionat enthält. Wenn ein Patient Dosierungen außerhalb des empfohlenen Behandlungsschemas benötigen sollte, sollten ausreichende Dosierungen eines Beta-Agonisten und/oder eines Kortikoids verschrieben werden.

Dosierungsempfehlungen:

Asthma bronchiale

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

2-mal täglich 1 Inhalation (50 Mikrogramm Salmeterol und 100 Mikrogramm Fluticason-17-propionat)

oder

2-mal täglich 1 Inhalation (50 Mikrogramm Salmeterol und 250 Mikrogramm Fluticason-17-propionat)

oder

2-mal täglich 1 Inhalation (50 Mikrogramm Salmeterol und 500 Mikrogramm Fluticason-17-propionat).

Kinder ab 4 Jahren:

2-mal täglich 1 Inhalation (50 Mikrogramm Salmeterol und 100 Mikrogramm Fluticason-17-propionat).

Für die Anwendung von <Phantasiebezeichnung> bei Kindern unter 4 Jahren liegen keine Daten vor.

COPD

Erwachsene:

2-mal täglich 1 Inhalation (50 Mikrogramm Salmeterol und 500 Mikrogramm Fluticason-17-propionat).

Spezielle Patientengruppen:

Die Dosierung muss bei älteren Patienten oder bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht speziell angepasst werden. Für die Anwendung von <Phantasiebezeichnung> bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor.

Anwendung des Diskus:

Das Inhalationsgerät wird geöffnet und dadurch gespannt, indem der Hebel verschoben wird. Das Mundstück wird dann an den Mund gesetzt, so dass die Lippen es umschließen können. Die Einzeldosis kann dann inhaliert werden, und der Diskus wird geschlossen.

4.3 Gegenanzeigen

<Phantasiebezeichnung> ist bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen einen der arzneilich wirksamen Bestandteile oder dem sonstigen Bestandteil kontraindiziert.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Das Behandlungsschema von Asthma bronchiale sollte im Allgemeinen einem schrittweisen Vorgehen folgen. Das Ansprechen der Patienten auf die Behandlung sollte klinisch und durch Lungenfunktionstests kontrolliert werden.

<Phantasiebezeichnung> soll nicht für die Akutbehandlung von Asthmasymptomen eingesetzt werden, für die ein schnell und kurzwirksamer Bronchodilatator benötigt wird. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, ihre Arzneimittel für die Behandlung eines akuten Asthmaanfalles jederzeit bei sich zu haben.

<Phantasiebezeichnung> ist nicht angezeigt zur Initialbehandlung von Asthma bronchiale, bis die Notwendigkeit für die Behandlung mit Kortikoiden und die entsprechend geeignete Dosierung ermittelt ist.

Ein erhöhter Gebrauch von kurzwirksamen Bronchodilatoren zur Behandlung von Symptomen ist ein Anzeichen für eine Verschlechterung des Krankheitsbildes, und diese Patienten sollten von einem Arzt untersucht werden.

Eine plötzliche und zunehmende Verschlechterung der Beschwerden ist potenziell lebensbedrohlich, und der Patient sollte dringend von einem Arzt untersucht werden. In diesem Fall ist eine Erhöhung der Kortikoiddosis in Betracht zu ziehen. Der Patient sollte auch dann von einem Arzt untersucht werden, wenn die derzeitige Dosierung von <Phantasiebezeichnung> für eine adäquate Kontrolle des Asthma bronchiale nicht ausreicht.

Für Patienten mit Asthma bronchiale oder COPD sollte die zusätzliche Anwendung von Kortikoiden erwogen werden.

Bei Asthma-Patienten sollte wegen des Risikos einer Exazerbation die Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> nicht abrupt abgebrochen werden. Die Behandlung sollte unter ärztlicher Aufsicht schrittweise reduziert werden. Bei COPD-Patienten kann das Absetzen der Therapie auch mit einer Verschlechterung der Symptome verbunden sein, es sollte deshalb von einem Arzt überwacht werden.

Wie alle kortikoidhaltigen Arzneimittel zur Inhalation ist <Phantasiebezeichnung> bei Patienten mit Lungentuberkulose mit Vorsicht anzuwenden.

<Phantasiebezeichnung> ist bei Patienten mit schweren Herzerkrankungen einschließlich Herzrhythmusstörungen, Diabetes mellitus, unbehandelter Hypokaliämie oder Thyreotoxikose mit Vorsicht anzuwenden.

Durch eine systemische Beta2-Agonisten-Behandlung kann eine potenziell schwere Hypokaliämie hervorgerufen werden, nach Inhalation therapeutischer Dosierungen liegen die Plasmaspiegel von Salmeterol im Allgemeinen jedoch sehr niedrig.

Wie bei anderer Inhalationsbehandlung können paradoxe Bronchospasmen mit einer sofortigen Zunahme des Giemens nach der Anwendung ausgelöst werden. Die Anwendung von <Phantasiebezeichnung> sollte dann unverzüglich abgebrochen, der Patient untersucht und, wenn notwendig, eine alternative Behandlung begonnen werden.

<Phantasiebezeichnung> enthält Lactose bis zu 12,5 mg pro Einzeldosis. Diese Menge ist im Allgemeinen bei Patienten mit Lactose-Intoleranz unbedenklich.

Die Umstellung des Patienten auf die Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> sollte mit Vorsicht durchgeführt werden, insbesondere, wenn anzunehmen ist, dass die Nebennierenfunktion durch eine frühere systemische Kortikoidbehandlung beeinträchtigt ist.

Systemische Effekte können bei der Behandlung mit jedem inhalativen Kortikoid auftreten, insbesondere unter hohen Dosierungen, die für einen langen Zeitraum verschrieben werden. Diese Effekte sind allerdings unter der Inhalationsbehandlung weniger wahrscheinlich als unter der oralen Gabe von Kortikoiden. Mögliche systemische Effekte schließen eine adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Verminderung der Knochendichte, Katarakt und Glaukom ein. Deshalb ist es für Asthma-Patienten wichtig, dass die Dosis des inhalativen Kortikoids bis zu der niedrigsten Dosis titriert wird, bei der eine effektive Kontrolle aufrecht erhalten wird.

Es wird empfohlen, die Körpergröße von Kindern, die unter einer Dauerbehandlung mit einem inhalativen Kortikoid stehen, regelmäßig zu überwachen .

Während Stressperioden oder vor einer möglichen Operation sollte eine zusätzliche systemische Gabe von Kortikoiden in Betracht gezogen werden.

Eine Inhalationsbehandlung mit Fluticason-17-propionat sollte den Bedarf an oralen Kortikoiden vermindern. Die Umstellung von kortikoidpflichtigen Patienten auf die Inhalationsbehandlung und ihre anschließende Betreuung erfordern eine sorgfältige Überwachung, da sich die durch eine langfristige systemische Kortikoidtherapie eingeschränkte Nebennierenrindenfunktion nur allmählich normalisiert. Patienten, die in der Vorgeschichte hohe Dosierungen systemisch applizierter Kortikoide erhielten, sind durch eine solche möglicherweise noch bestehende Suppression ebenfalls gefährdet. Bei allen Patienten mit eingeschränkter Nebennierenfunktion sollte geprüft werden, ob in besonderen Stresssituationen (z. B. Exazerbation des Asthma, Atemwegsinfektion, Operation) die Anwendung oraler Kortikosteroide notwendig ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da die Plasmaspiegel nach inhalativer Anwendung sehr niedrig sind, sind klinisch signifikante Wechselwirkungen im Allgemeinen unwahrscheinlich. Vorsicht ist jedoch geboten bei gleichzeitiger Anwendung von starken Inhibitoren des Enzyms CYP3A4 (z. B. Ketoconazol, Ritonavir), da sich möglicherweise eine Erhöhung der Plasmaspiegel von Fluticason-17-propionat ergeben kann. Jede Erhöhung während einer gleichzeitigen Langzeitbehandlung kann zu einer verstärkten Kortisolsuppression führen. Einige wenige Fälle solch signifikanter Wechselwirkungen sind berichtet worden (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahme für die Anwendung).

Die Anwendung von sowohl nicht selektiven als auch selektiven Beta-Blockern sollte bei Patienten mit Asthma bronchiale vermieden werden, solange es nicht zwingende Gründe für ihre Anwendung gibt.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen betaadrenergen Arzneimitteln kann einen potentiell additiven Effekt haben.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Salmeterol und Fluticason-17-propionat während der Schwangerschaft und Stillzeit vor, um mögliche Folgeschäden zu beurteilen. In Tierstudien zeigen sich fötale Missbildungen nach der Anwendung von Beta2-Rezeptoragonisten und Kortikoiden (siehe 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit).

Die Anwendung von <Phantasiebezeichnung> bei Schwangeren darf nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als das mögliche Risiko für den Fötus.

Bei der Behandlung von Schwangeren sollte die niedrigst wirksame Dosis an Fluticason-17-propionat eingesetzt werden, die nötig ist, um eine adäquate Kontrolle der Asthmasymptome zu gewährleisten.

Bezüglich Wirkstoffkonzentrationen in der Muttermilch liegen keine Daten vor. Sowohl Salmeterol als auch Fluticason-17-propionat werden in der Milch von Rattenweibchen gefunden. Die Anwendung von <Phantasiebezeichnung> bei stillenden Müttern sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als das mögliche Risiko für das Kind.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es sind keine Untersuchungen zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt worden.

4.8 Nebenwirkungen

Da <Phantasiebezeichnung> Salmeterol und Fluticason-17-propionat enthält, können diejenigen Nebenwirkungen nach Art und Schweregrad erwartet werden, die mit jedem der beiden Wirkstoffe verbunden sind. Es gibt keinen Hinweis dafür, dass zusätzliche Nebenwirkungen nach einer gemeinsamen Anwendung der beiden Wirkstoffe auftreten. Wie bei anderen Inhalationstherapien kann ein paradoxer Bronchospasmus auftreten.

Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Salmeterol und Fluticason-17-propionat auftraten, sind nachfolgend aufgeführt.

Salmeterol:

Über die pharmakologischen Nebenwirkungen einer Beta-2-Agonisten-Behandlung, wie Tremor, Palpitationen und Kopfschmerzen ist berichtet worden. Sie sind aber vorübergehend und klingen bei regelmäßiger Behandlung meistens wieder ab.

Bei einigen Patienten können kardiale Arrhythmien (einschließlich Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolie) auftreten.

Es wurde von Arthralgien, Myalgien, Muskelkrämpfen, oropharyngealer Irritation und Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Exanthem, Ödem und Angioödem berichtet.

Fluticason-17-propionat:

Bei einigen Patienten können Heiserkeit und Candidiasis (Soorbefall) der Mund- und Rachenschleimhaut auftreten. Sowohl Heiserkeit als auch dem Auftreten einer Candidiasis kann vorgebeugt werden, indem nach der Anwendung von <Phantasiebezeichnung> der Mund mit Wasser ausgespült wird. Bei symptomatischer Candidiasis empfiehlt sich die lokale Behandlung mit einem gegen diese Pilzkrankung wirksamen Arzneimittel. Die Anwendung von <Phantasiebezeichnung> sollte währenddessen fortgeführt werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautbeteiligung sind berichtet worden.

Über seltene Fälle von fazialem und oropharyngealem Ödem wurde berichtet.

Mögliche systemische Effekte schließen eine adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Verminderung der Knochendichte, Katarakt und Glaukom ein (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Klinische Prüfungen mit <Phantasiebezeichnung>:

Häufig (1-10 %) wurde über folgende Nebenwirkungen berichtet:

Heiserkeit/Dysphonie, Irritation der Rachenschleimhaut, Kopfschmerzen, Candidiasis der Mund- und Rachenschleimhaut und Palpitationen.

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Prüfungen sind keine Daten zur Überdosierung mit <Phantasiebezeichnung> verfügbar. Im Folgenden sind jedoch Daten zur Überdosierung mit den Einzelwirkstoffen aufgeführt:

Die Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit Salmeterol sind Tremor, Kopfschmerzen und Tachykardie. Die bevorzugten Antidote sind kardioselektive Betablocker, die bei Patienten mit Bronchospasmen in der Vorgeschichte mit Vorsicht anzuwenden sind. Wenn die Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> aufgrund einer Überdosierung des Beta-Agonisten-Anteils des Arzneimittels abgebrochen werden muss, sollte die Anwendung einer geeigneten Kortikoid-Ersatzbehandlung in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich kann eine Hypokaliämie auftreten, und eine Kaliumersatzbehandlung sollte in Erwägung gezogen werden.

Die kurzzeitige Inhalation von höheren als den therapeutisch empfohlenen Dosierungen von Fluticason-17-propionat kann zu einer zeitweiligen Suppression der Nebennierenrindenfunktion führen. Diese erfordert keine Notfallbehandlung, da die Nebennierenrindenfunktion innerhalb weniger Tage wieder hergestellt ist, wie durch Plasma-Kortisol-Messungen belegt wurde. Wenn jedoch die Anwendung von höheren als den therapeutisch empfohlenen Dosierungen über längere Zeit fortgeführt wird, kann es in geringem Ausmaß zu einer Nebennierenrindensuppression kommen. Die Kontrolle der adrenalen Reserve kann notwendig sein. In den Fällen einer Überdosierung mit Fluticason-17-propionat kann die Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> Diskus in einer geeigneten Dosierung zur Kontrolle der Asthmasymptome weiter fortgeführt werden (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Adrenergika und Antiasthmatica, ATC-Code: R03AK06

Klinische Prüfungen mit <Phantasiebezeichnung> bei COPD-Patienten

Placebo-kontrollierte klinische Prüfungen über 6 und 12 Monate haben gezeigt, dass die regelmäßige Anwendung von <Phantasiebezeichnung> 50/500 Mikrogramm die Lungenfunktion verbessert und Atemnot sowie die Anwendung von Bedarfsmedikation reduziert. Über einen Zeitraum von 12 Monaten war das Risiko der Gesamtzahl der Exazerbationen der COPD pro Jahr in der <Phantasiebezeichnung>-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe von 1,42 auf 0,99 reduziert. Das Risiko von Exazerbationen, die eine orale Kortikoidbehandlung erforderten, war im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant von 0,81 auf 0,47 pro Jahr reduziert.

Wirkungsmechanismus:

<Phantasiebezeichnung> enthält Salmeterol und Fluticason-17-propionat, die verschiedene Wirkungsmechanismen haben. Die beiden Wirkungsmechanismen werden im Folgenden dargestellt:

Salmeterol:

Salmeterol ist ein selektiver langwirksamer Beta-2-Agonist mit einer langen Seitenkette, die an die Exo-Seite des Beta2-Rezeptors bindet.

Salmeterol bewirkt mit mindestens 12 Stunden eine länger anhaltende Bronchodilatation als herkömmliche kurzwirksame Beta2-Agonisten in empfohlenen Dosierungen.

Fluticason-17-propionat:

Das Kortikoid Fluticason-17-propionat hat bei inhalativer Anwendung in den empfohlenen Dosierungen eine antientzündliche Wirkung in der Lunge. Hieraus resultiert eine Abnahme der Asthmasymptome und Exazerbationen, mit weniger Nebenwirkungen als bei einer systemischen Kortikoidtherapie.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach inhalativer Anwendung von Salmeterol und Fluticason-17-propionat in Kombination war die Pharmakokinetik jedes einzelnen Bestandteils mit der Kinetik vergleichbar, die sich bei voneinander getrennter Anwendung ergab.

Daher kann bei der Beurteilung der Pharmakokinetik jeder einzelne Wirkstoff getrennt betrachtet werden.

Salmeterol:

Salmeterol wirkt lokal in der Lunge, und deshalb geben Plasmaspiegel keinen Hinweis auf therapeutische Wirkungen. Über die pharmakokinetischen Eigenschaften von Salmeterol sind außerdem nur begrenzte Daten verfügbar, da nach inhalativer Anwendung therapeutischer Dosierungen nur geringe Plasmakonzentrationen (ca. 200 pg/ml oder weniger) erreicht werden, die mit den verfügbaren Messmethoden technisch schwer zu bestimmen sind.

Fluticason-17-propionat:

Die absolute Bioverfügbarkeit von inhaliertem Fluticason-17-propionat bei Probanden liegt im Bereich von ca. 10-30 % der angegebenen Dosis, abhängig vom verwendeten Inhalationsgerät. Bei Patienten mit Asthma bronchiale oder COPD ist ein geringeres Ausmaß der systemischen Exposition von inhaliertem Fluticason-17-propionat beobachtet worden.

Die systemische Aufnahme findet hauptsächlich durch die Lungen statt, und zwar anfangs schnell, dann verzögert. Der Rest an inhalierter Dosis kann zwar verschluckt werden, trägt aber aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit und des vor-systemischen Metabolismus nur minimal zur systemischen Exposition bei, was eine orale Bioverfügbarkeit von weniger als 1 % zur Folge hat. Es zeigt sich ein linearer Anstieg der systemischen Exposition mit Erhöhung der inhalierten Dosis.

Fluticason-17-propionat ist charakterisiert durch eine hohe Plasmaclearance (1150 ml/min), durch ein großes Verteilungsvolumen im Steady-State (ca. 300 l) und durch eine terminale Halbwertszeit von ca. 8 Stunden.

Die Plasmaproteinbindung beträgt 91 %.

Fluticason-17-propionat wird sehr schnell aus dem Blutkreislauf entfernt. Hauptsächlich geschieht dies durch Metabolisierung durch das Cytochrom P450 Enzym CYP3A4 zu einem inaktiven Carboxylsäurederivat. Andere nicht identifizierte Metaboliten werden auch in den Fäzes gefunden.

Die renale Clearance von Fluticason-17-propionat ist vernachlässigbar. Weniger als 5 % wird in Form von Metaboliten im Urin ausgeschieden. Der Großteil der Dosis wird in Form von Metaboliten und unveränderten Wirkstoffen in die Fäzes ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die einzigen Sicherheitsbedenken für die Anwendung am Menschen, die sich aus tierexperimentellen Untersuchungen mit Salmeterolxinafoat und Fluticason-17-propionat, unabhängig voneinander eingesetzt, ableiten lassen, waren verstärkte pharmakologische Wirkungen.

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien zeigte sich, dass Kortikoide Missbildungen hervorrufen können (Gaumenspalten, Skelettfehlbildungen). Diese Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen scheinen jedoch für den Menschen im empfohlenen Dosisbereich nicht von Bedeutung zu sein. Präklinische Studien mit Salmeterolxinafoat ergaben bei hoher Exposition Hinweise auf embryofötale Toxizität. Bei Ratten wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Salmeterolxinafoat und Fluticason-17-propionat in Dosierungen, die bekanntlich mit Kortikoid-induzierten Anomalien verbunden sind, ein erhöhtes Auftreten von Transpositionen der Nabelschnurarterien (Arteria umbilicaris) sowie unvollständige Ossifikation des Os occipitale festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Lactose-Monohydrat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver zur Inhalation ist in Blistern aus einer beschichteten PVC-Bodenfolie mit einer ablösbaren Deckelverbundfolie enthalten. Der Blisterstreifen ist in einem Inhalationsgerät aus Plastik enthalten.

Die Inhalationsgeräte sind in Faltschachteln eingepackt und enthalten

1 x 28 Einzeldosen Diskus
oder 1 x 60 Einzeldosen Diskus
oder 2 x 60 Einzeldosen Diskus
oder 3 x 60 Einzeldosen Diskus
oder 10 x 60 Einzeldosen Diskus

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Durch den Diskus wird ein Pulver freigesetzt, das inhaliert wird und in die Lungen gelangt.

Ein Zählwerk am Diskus zeigt die Zahl der noch verbleibenden Einzeldosen an.

Ausführliche Bedienungshinweise sind der Gebrauchsinformation zu entnehmen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

(Ergänzung folgt)

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

(Ergänzung folgt)

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

(Ergänzung folgt)

10. STAND DER INFORMATION

(Ergänzung folgt)