

1. LEGEMIDLETS NAVN

Seretide Diskus 50 mikrogram/100 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispenert
Seretide Diskus 50 mikrogram /250 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispenert
Seretide Diskus 50 mikrogram /500 mikrogram inhalasjonspulver, dosedispenert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dose inneholder salmeterolxinafoat tilsvarende salmeterol 50 mikrogram og flutikasonpropionat 100 mikrogram, 250 mikrogram eller 500 mikrogram.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonspulver, dosedispensert

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Astma:

Vedlikeholdsbehandling av bronkialastma, der en kombinasjon av langtidsvirkende beta-2-agonist og kortikosteroid er indisert.

Kronisk obstruktiv lungesykdom (kols):

Seretide er indisert for symptomatisk behandling av pasienter med kols, med en FEV₁ <60 % av forventet verdi (pre-bronkodilatator) og som har hatt gjentatte eksaserbasjoner, som har vesentlige symptomer på tross av jevnlig bruk av bronkodilaterende legemidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering:

Seretide må brukes regelmessig, også i symptomfrie perioder, for optimal behandlingseffekt. Terapeutisk effekt av flutikasonpropionat inntreffer etter 4-7 dager.

Behandlingen må kontrolleres regelmessig av lege, slik at pasienten til enhver tid får den riktige styrke Seretide. Behandlingen må ikke avsluttes brått, og dosen endres kun etter avtale med

legen. Det er viktig å følge opp pasientene regelmessig ved nedtrapping av behandling.

Munnen bør skylles og halsen gurgles med vann etter hver inhalasjon. Dette forebygger heshet og candidainfeksjon (se pkt 4.8).

Dersom aktuell dosering ikke dekkes av Seretide, forskrives passende dose beta-agonist og/eller kortikosteroid.

Astma:

Voksne og barn over 12 år:

1 inhalasjon (50 mikrogram salmeterol og 100 mikrogram flutikasonpropionat) 2 ganger daglig (morgen og kveld) eller

1 inhalasjon (50 mikrogram salmeterol og 250 mikrogram flutikasonpropionat) 2 ganger daglig (morgen og kveld) eller

1 inhalasjon (50 mikrogram salmeterol og 500 mikrogram flutikasonpropionat) 2 ganger daglig (morgen og kveld).

Dosen justeres til lavest mulig dose der effektiv kontroll av symptomer opprettholdes. Når symptomkontroll opprettholdes med laveste styrke av kombinasjonen 2 ganger daglig, kan neste steg være et forsøk med kortikosteroid alene.

Som et alternativ kan pasienter som har behov for en langtidsvirkende beta-2-agonist titreres til Seretide dosering 1 gang daglig, dersom dette anses av forskriver å kunne opprettholde sykdomskontroll. Ved dosering 1 gang daglig gis dosen fortrinnsvis om kvelden når pasienten har en forhistorie med nattlige symptomer og om morgenen når pasienten har en forhistorie med mest symptomer om dagen.

Pediatrisk populasjon:

Barn 4-12 år: 1 inhalasjon (50 mikrogram salmeterol og 100 mikrogram flutikasonpropionat) 2 ganger daglig (morgen og kveld).

Data foreligger ikke for behandling av barn under 4 år.

Kols:

Voksne:

En inhalasjon Seretide Diskus 50/500 (50 mikrogram salmeterol og 500 mikrogram flutikasonpropionat) 2 ganger daglig.

Spesielle pasientgrupper:

Det er ikke nødvendig å justere dosen ved behandling av eldre eller pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Administrasjonsmåte:

Seretide Diskus skal kun brukes til inhalasjon. Pasienter bør instrueres nøye i riktig bruk av inhalatoren sin (se pakningsvedlegget).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor hjelpestoffet, listet i pkt 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Behandling av astma bør normalt følge et trinnvis program

Seretide Diskus bør ikke brukes til behandling av akutte astmasymptomer der en bronkodilatator med rask innsettende effekt og kort virketid er nødvendig. Pasientene bør gis råd om å alltid ha sin anfallsmedisin tilgjengelig til behandling ved et akutt astmaanfall.

Pasienter bør ikke starte med Seretide ved en eksaserbasjon, eller dersom de har en signifikant eller akutt forverret astma.

Alvorlige astmarelaterte bivirkninger og eksaserbasjoner kan forekomme under behandling med Seretide. Pasienter bør informeres om å fortsette behandlingen, men rådføre seg med legen sin dersom astmasymptomene forblir ukontrollerte eller forverres etter oppstart av behandling med Seretide.

Dersom pasienten må øke forbruket av beta-2-agonister med kort virketid for å kontrollere symptomene, tyder dette på en forverring av sykdommen og pasienten bør ta kontakt med lege.

Plutselig og tiltagende forverring av astmasymptomene er potensielt livstruende og pasienten bør umiddelbart undersøkes av lege. Man bør vurdere å øke dosen av inhalert kortikosteroid.

Når kontroll av astmasymptomer oppnås, kan det vurderes å gradvis redusere dosen av Seretide.

Det er viktig å følge opp pasientene regelmessig ved nedtrapping av behandling. Den laveste dosen av Seretide som gir effekt bør benyttes (se pkt 4.2).

For kols pasienter som opplever eksaserbasjoner, bør behandling med systemiske kortikosteroider vurderes. Pasienten bør instrueres om å kontakte lege dersom symptomene forverres ved behandling med Seretide.

Behandling med Seretide bør ikke avsluttes brått hos pasienter med astma på grunn av fare for eksaserbasjon. Behandlingen må gradvis nedtrappes under kontroll av lege. For pasienter med kols kan opphør av behandlingen medføre symptomatisk dekompenisering og bør gjøres under oppsyn av lege.

Aktiv eller latent lungetuberkulose

Som med annen inhalasjonsbehandling som inneholder kortikosteroider bør Seretide inntas med forsiktighet hos pasienter med aktiv eller latent lungetuberkulose.

Hjertearytmier

Seretide kan i sjeldne tilfeller forårsake hjertearytmier, f.eks supraventrikulær takykardi, ekstrasystoler og atriell fibrillering og en mild forbigående reduksjon i serum kalium ved høye terapeutiske doser. Derfor bør Seretide brukes med forsiktighet til pasienter med alvorlige kardiovaskulær sykdom, abnorm hjerterytmie, diabetes mellitus, tyreotoksikose, ubehandlet hypokalemi eller pasienter som er predisponert for lave kaliumverdier i serum.

Blodglukosenivå

Det har vært svært sjeldne rapporter om økninger i blodglukosenivåer (se pkt 4.8). Dette bør vurderes ved forskrivning til pasienter med diabetes mellitus i anamnesen.

Paradoksalt bronkospasme

Som med annen inhalasjonsterapi kan paradoksalt bronkospasme inntreffe med umiddelbar økende tungpust etter dosering. Behandling med Seretide Diskus bør avbrytes umiddelbart. Pasienten bør vurderes klinisk og gis alternativ behandling dersom det er nødvendig.

Laktose

Seretide inneholder laktose inntil 12,5 mg/dose. Denne mengden medfører normalt ingen problemer for laktoseintolerante personer.

Hjelpestoffet laktosemonohydrat inneholder 0,1-0,2 % melkeprotein. Det må utvises forsiktighet overfor pasienter med allergi mot melkeprotein.

Systemiske effekter

Systemiske effekter kan forekomme med et hvilket som helst kortikosteroid til inhalasjon, spesielt ved høye doser brukt over lang tid. Faren for slike effekter er langt mindre ved inhalasjon enn ved oral kortikosteroidbehandling. Mulige systemiske effekter inkludert Cushings syndrom, eller karakteristiske kjennetegn på Cushings syndrom, binyrebarksuppresjon, redusert bentetthet, katarakt og glaukom og mer sjelden, ulike psykiatriske og adferdsrelaterte bivirkninger, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (spesielt hos barn). **Det er derfor viktig at pasienten vurderes regelmessig og at dosen av inhalert kortikosteroid er redusert til laveste dose som gir effektiv astmakontroll.**

Langtidsbehandling av pasienter med høye doser av kortikosteroid til inhalasjon kan forårsake binyresuppresjon og akutt adreneg krise. Svært sjeldne tilfeller av binyrebarksuppresjon og akutt adreneg krise har også blitt beskrevet med doser av flutikasonpropionat mellom 500 og mindre enn 1000 mikrogram. Situasjoner som potensielt kan utløse en akutt adreneg krise inkluderer traume, kirurgiske inngrep, infeksjon eller enhver rask dosereduksjon. Tilstedeværende symptomer er typisk veldig uklare og kan inkludere anoreksi, abdominal smerte, vekttap, trøtthet, hodepine, kvalme, oppkast, hypotensjon, nedsatt bevissthet, hypoglykemi og krampeanfoll. Tillegg av systemisk kortikosteroidbehandling bør vurderes ved perioder med stress eller planlagte operasjoner.

Behandling med flutikasonpropionat til inhalasjon bør redusere behovet for orale steroider, men pasienter som overføres fra orale steroider kan ha en risiko for svekket binyrebarkfunksjon i en betydelig tid fremover. Pasienter som har hatt behov for store doser kortikosteroid behandling som nødhjelp tidligere, kan også være utsatt for risiko. Denne muligheten for svekkelse i ettertid bør alltid tas i betraktning i en krisesituasjon eller ved planlagte situasjoner som potensielt kan forårsake stress og passende kortikosteroidbehandling må vurderes. Å vurdere graden av en binyrefunksjonssvekkelse kan kreve råd fra spesialist før planlagte prosedyrer.

Ritonavir kan i betydelig grad øke konsentrasjonen av flutikasonpropionat i plasma. Derfor bør samtidig bruk unngås, med mindre potensiell fordel for pasienten oppveier risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. Det er også en økt risiko for systemiske bivirkninger når flutikasonpropionat tas samtidig med andre potente CYP3A4-hemmere (se pkt 4.5).

Samtidig bruk av systemisk ketokonazol fører til en betydelig økning i systemisk eksponering for salmeterol. Samtidig behandling med ketokonazol eller andre potente CYP3A4-hemmere bør derfor unngås med mindre fordelene oppveier den potensielle økningen i risiko for systemiske bivirkninger av salmeterolbehandling (se pkt 4.5).

Pneumoni hos pasienter med kols

En økt forekomst av pneumoni, inkludert pneumoni som krever sykehusinnleggelse, er sett hos kolspasienter som bruker inhalasjonskortikosteroider. Noen studier viser en økt risiko for pneumoni med økende steroiddose, men dette har ikke blitt entydig demonstrert i alle studier.

Det er ingen endelige kliniske bevis for forskjeller i risiko for pneumoni mellom de ulike kortikosteroidproduktene til inhalasjon.

Leger bør være på vakt for mulig utvikling av pneumoni hos pasienter med kols, da kliniske kjennetegn på slike infeksjoner kan ligne symptomer på eksaserbasjoner ved kols.

Risikofaktorer for pneumoni hos pasienter med kols inkluderer røyking, høy alder, lav kroppsmasseindeks (BMI) og alvorlig kols.

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelse kan bli rapportert ved systemisk og topikal kortikosteroidbruk. Hvis en pasient har symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, bør pasienten vurderes for henvisning til en øyelege for vurdering av mulige årsaker, som kan omfatte katarakt, glaukom eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR) som har vært rapportert etter systemisk og topikal kortikosteroidbruk.

Pediatrisk populasjon

Barn og unge < 16 år som inntar høye doser av flutikasonpropionat (typisk ≥ 1000 mikrogram/dag) kan være spesielt utsatt for systemiske bivirkninger. Systemiske bivirkninger kan oppstå, spesielt ved høye doser forskrevet i lengre perioder. Mulige systemiske bivirkninger inkluderer Cushing's syndrom, Cushing lignende trekk, binyrebarksuppresjon, akutt adrenenerg krise og veksthemming hos barn og unge og mer sjelden, ulike psykiatriske og adferdsrelaterte bivirkninger, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon.

Det er anbefalt at høyden hos barn som behandles med kortikosteroider til inhalasjon monitoreres jevnlig. Dosen av kortikosteroider til inhalasjon bør reduseres til laveste dose som opprettholder en effektiv astmakontroll.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Både selektive og ikke-selektive betablokkere bør unngås, med mindre det er svært tungtveiende grunner for bruk av disse.

Samtidig bruk av andre legemidler med beta-adrenerge effekter, kan ha en potensiell tilleggseffekt.

Flutikasonpropionat

Ved normale betingelser oppnås lave plasmakonsentrasjoner av flutikasonpropionat etter inhalasjon pga omfattende first-pass metabolisme og høy systemisk clearance mediert av cytokrom CYP3A4 i tarm og lever. Derfor er det lite sannsynlig med klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner mediert av flutikasonpropionat.

En legemiddelinteraksjonsstudie i friske frivillige med intranasal flutikasonpropionat, viste økte plasmakonsentrasjonene av flutikasonpropionat med flere hundre ganger når det ble gitt samtidig med ritonavir (en høypotent hemmer av cytokrom CYP3A4) 100 mg to ganger daglig. Dette resulterte i betydelig reduserte kortisolkonsentrasjoner i serum. Informasjon om denne interaksjonen er manglende for flutikasonpropionat til inhalasjon, men en markert økning i plasmakonsentrasjonene er forventet. Tilfeller av Cushings syndrom og binyrebarksuppresjon er blitt rapportert. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelene oppveier den økte risiko for systemiske glukokortikoid bivirkninger.

I en liten studie med friske frivillige økte eksponeringen etter en enkel inhalasjon av flutikasonpropionat med 150 % ved samtidig inntak av den mindre potente CYP3A4-hemmeren, ketokonazol. Dette resulterte i en større reduksjon av kortisol i plasma sammenlignet med flutikasonpropionat alene. Samtidig behandling med andre potente CYP3A4-hemmere, slik som itrakonazol og produkter som inneholder kobicistat, er også forventet å øke den systemiske eksponeringen for flutikasonpropionat og risiko for systemiske bivirkninger. Kombinasjoner skal unngås hvis ikke fordelene oppveier den potensielt økte risikoen for systemiske kortikosteroid bivirkninger, og pasienter skal da følges opp for systemiske kortikosteroid bivirkninger.

Salmeterol

Potente CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av ketokonazol (400 mg oralt en gang daglig) og salmeterol (50 mikrogram inhalert to ganger daglig) hos 15 friske personer i 7 dager resulterte i en signifikant økning av salmeteroleksponering i plasma (1,4 ganger C_{max} og 15 ganger AUC). Dette kan føre til en økt insidens av andre systemiske effekter av salmeterolbehandling (eks. forlenget QTc-intervall og

palpitasjoner) sammenlignet med salmeterol eller ketokonazolbehandling alene.

Klinisk signifikante effekter ble ikke sett på blodtrykk, hjerterefrekvens, glukose- og kaliumnivå i blod. Samtidig bruk av ketokonazol ga verken økt halveringstid eller økt akkumulering av salmeterol ved gjentatt dosering.

Samtidig bruk av ketokonazol bør unngås, med mindre fordeler oppveier potensiell økt risiko for systemiske bivirkninger av salmeterolbehandling. Det vil sannsynligvis være en lignende risiko for interaksjon med andre potente CYP3A4-hemmere (f.eks. itraconazol, telitromycin, ritonavir).

Moderate CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av erytromycin (500 mg oralt tre ganger daglig) og salmeterol (50 mikrogram inhalert to ganger daglig) hos 15 friske personer i 6 dager resulterte i en liten, men ikke statistisk signifikant økning i salmeteroleksponering (1,4 ganger C_{max} og 1,2 ganger AUC). Samtidig bruk av erytromycin var ikke assosiert med noen alvorlige bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Det foreligger ingen data fra mennesker. Studier i dyr har imidlertid ikke vist effekter av salmeterolpropionat på fertilitet.

Graviditet

En stor mengde data fra gravide kvinner (mer enn 1000 graviditeter) indikerer ikke misdannelser eller annen toksisitet på fosteret/det nyfødte barnet relatert til Seretide. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet etter administrasjon av beta-2-adrenoceptor agonister og glukokortikosteroider (se pkt 5.3).

Som en forsiktighetsregel anbefales det å unngå bruk av Seretide under graviditet.

Behandling av gravide kvinner med Seretide bør kun vurderes dersom den forventede nytten for moren er større enn den potensielle risikoen for fosteret.

Laveste effektive dose av flutikasonpropionat som er nødvendig for å opprettholde tilstrekkelig astmakontroll bør i tilfelle brukes.

Amming

Det er ukjent om salmeterol og flutikasonpropionat metabolitter utskilles i morsmelk.

Studier har vist at salmeterol og flutikasonpropionat, og metabolitter av disse, utskilles i melk hos rotter.

Risiko for barn som ammes, kan ikke utelukkes. Det må vurderes om man skal stoppe amming eller stoppe behandling med Seretide, tatt i betraktning fordelene med amming for barnet og fordelene med behandling for moren.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke utført studier på legemidlets effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Da Seretide inneholder både salmeterol og flutikasonpropionat kan samme type og samme alvorlighetsgrad av bivirkninger forventes som er rapportert for respektiv substans. Samtidig administrering av de to substansene har ikke gitt andre bivirkninger.

Bivirkningene assosiert med salmeterol/flutikasonpropionat er listet opp under etter organklasse og frekvens. Frekvenser er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data). Frekvenser er beregnet fra kliniske studier. Insidensen for placebo er ikke tatt med i betraktning.

Systemorganklasse	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasitære sykdommer	Candidainfeksjoner i munn og svelg	Vanlig
	Pneumoni (hos kolspasienter)	Vanlig ^{1,3,5}
	Bronkitt	Vanlig ^{1,3}
	Candidainfeksjon i øsofagus	Sjelden
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitetsreaksjoner med følgende manifestasjoner:	
	Kutane hypersensitivitetsreaksjoner	Sjelden
	Angioødem (hovedsakelig ødem i ansikt og svelg)	Sjelden
	Respirasjonssymptomer (dyspne)	Mindre vanlig
	Respirasjonssymptomer (bronkospasme)	Sjelden
	Anafylaktiske reaksjoner inkludert anafylaktisk sjokk	Sjelden
Endokrine sykdommer	Cushings syndrom, karakteristisk kjennetegn på Cushings syndrom, binyrebarksuppresjon, vekstretardasjon hos barn og ungdom, nedsatt bentetthet.	Sjelden ⁴
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi	Vanlig ³
	Hyperglykemi	Mindre vanlig ⁴
Psykiatriske lidelser	Angst	Mindre vanlig
	Søvnproblemer	Mindre vanlig
	Adferdsendringer inkludert psykomotorisk hyperaktivitet og irritabilitet (hovedsakelig hos barn)	Sjelden
	Depresjon, aggresjon (hovedsakelig hos barn)	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlig ¹
	Tremor	Mindre vanlig

Øyesykdommer	Katarakt	Mindre vanlig
	Glaukom	Sjelden ⁴
	Tåkesyn	Ikke kjent ⁴
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Mindre vanlig
	Takykardi	Mindre vanlig
	Arytmier inkludert supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler	Sjelden
	Atrieflimmer	Mindre vanlig
	Angina pectoris	Mindre vanlig
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Nasofaryngitt	Svært vanlig ^{2,3}
	Irritasjon i svelg	Vanlig
	Heshet	Vanlig
	Sinusitt	Vanlig ^{1,3}
	Paradoksall bronkospasme	Sjelden ⁴
Hud og - underhudsykdommer	Kontusjoner	Vanlig ^{1,3}
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelkramper	Vanlig
	Traumatiske frakturer	Vanlig ^{1,3}
	Artralgi	Vanlig
	Myalgi	Vanlig

1. Rapportert som vanlig ved placebo
2. Rapportert som svært vanlig ved placebo
3. Rapportert over 3 år i en kols-studie
4. Se pkt 4.4
5. Se pkt 5.1

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Farmakologiske bivirkninger av beta-2 agonist behandling, slik som tremor, palpitasjoner og hodepine er rapportert, men er som regel forbigående og avtagende ved jevnlig dosering.

På grunn av innhold av flutikasonpropionat kan det hos noen pasienter oppstå heshet og candidainfeksjon (trøske) i munn og svelg og, i sjeldne tilfeller, i øsofagus. Både heshet og candidainfeksjon i munn og svelg kan forebygges ved gurgling av hals og skylling av munnhule med vann etter inhalasjon. Symptongivende candidainfeksjon i munn og svelg kan behandles med fungicider til lokal bruk, samtidig som behandling med Seretide fortsetter.

Pediatrike pasienter

Mulige systemiske effekter inkludert Cushings syndrom, eller karakteristisk kjennetegn på Cushings syndrom, binyrebarksuppresjon og veksthemming hos barn og ungdom (se pkt 4.4). Barn kan også oppleve angst, søvnforstyrrelser og adferdsendringer, inkludert hyperaktivitet og irritabilitet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen data tilgjengelig fra kliniske studier som beskriver overdosering med Seretide, men data på overdosering med hvert av virkestoffene er angitt nedenfor:

Tegn og symptomer på overdosering av salmeterol er typiske for overdreven beta₂-stimulering: tremor, hodepine, takykardi, økning i systolisk blodtrykk og hypokalemi. Det foretrukne antidot er kardioselektive beta-blokkere som skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent bronkospasme i anamnesen. Dersom behandling med Seretide må avbrytes pga. overdosering av beta-agonistkomponenten, bør hensiktsmessig kortikosteroidterapi opprettholdes. I tillegg, dersom hypokalemi oppstår skal tilskudd av kalium vurderes.

Akutt overdosering av flutikasonpropionat: inhalasjon i høyere enn godkjente doser kan føre til forbigående suppresjon av binyrebarkfunksjonen. Akuttbehandling er vanligvis ikke nødvendig, da binyrebarkfunksjonen typisk normaliseres innen få dager, bekreftet ved målinger av kortisol i plasma.

Kronisk overdosering av flutikasonpropionat til inhalasjon: Se pkt 4.4: risiko for binyrebarksuppresjon: Overvåkning av binyrebarkfunksjonen kan være nødvendig. Ved

tilfeller av overdosering med flutikasonpropionat vil det være mulig at Seretide behandling likevel kan fortsettes ved en hensiktsmessig dosering som kan gi symptomkontroll.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Adrenergika i kombinasjon med kortikosteroider eller andre midler, ekskl. antikolinergika.

ATC-kode: R03AK06

Seretide astma – kliniske studier:

En 12-måneders studie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) med 3416 voksne og pasienter i tenårene med vedvarende astma sammenlignet sikkerhet og effekt av Seretide og inhalert kortikosteroid (flutikasonpropionat; FP) alene for å fastslå om målene for astmabehandling var oppnåelige. Behandlingen ble trappet opp hver 12. uke inntil total kontroll** ble oppnådd eller den høyeste dosen av studiemedisin ble benyttet. GOAL viste at flere pasienter behandlet med Seretide oppnådde astmakontroll, enn pasienter behandlet med inhalert kortikosteroid alene. Generelt ble disse effektene observert tidligere for Seretide enn for inhalert kortikosteroid alene og ved en lavere dose inhalert kortikosteroid.

Studieresultatene i sin helhet viste følgende:

Prosentandel av pasientene som oppnådde godt kontrollert* (GK) og totalt kontrollert** (TK) astma i løpet av 12 måneder				
Behandling før studiestart	Salmeterol/FP		FP	
	GK	TK	GK	TK
Ikke inhalert kortikosteroid (korttidsvirkende bronkodilator alene)	78 %	50 %	70 %	40 %
Lav dose inhalert kortikosteroid (≤500 mikrogram beklometason-dipropionat eller tilsvarende/dag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Medium dose inhalert kortikosteroid (>500-1000 mikrogram beklometasondipropionat eller tilsvarende/dag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Gjennomsnittlig verdi for de 3 behandlingsnivåene	71 %	41 %	59 %	28 %

* Godt kontrollert astma; 2 eller færre dager med symptomscore over 1 (symptomscore 1 definert som ”symptomer i en kort periode i løpet av dagen”, bruk av korttidsvirkende bronkodilator på 2 eller færre dager og ved 4 eller færre tilfeller per uke, 80 % eller høyere forventet ”peak expiratory flow” (PEF) om morgenen, ingen nattlige oppvåkninger, ingen eksaserbasjoner og ingen bivirkninger som framtvinger endring i behandlingen.

** Totalt kontrollert astma; ingen symptomer, ingen bruk av korttidsvirkende bronkodilator, lungefunksjon lik eller større enn 80 % av forventet ”peak expiratory flow” (PEF) om morgenen, ingen nattlige oppvåkninger, ingen eksaserbasjoner og ingen bivirkninger som framtvinger endring i behandlingen.

Ytterligere to studier på voksne og tenåringer med mild til moderat astma har vist at kontroll av astmasymptomene kan opprettholdes med en lavere dose inhalert kortikosteroid av Seretide sammenlignet med behandling med inhalert kortikosteroid alene.

En dobbeltblind, randomisert, parallell gruppestudie av 318 pasienter med vedvarende astma (alder ≥ 18 år) evaluerte sikkerheten og toleransen ved å gi 2 inhalasjoner 2 ganger daglig (dobbel dose) av Seretide i 2 uker. Studien viste at dosedobling av hver av styrkene av Seretide i opptil 14 dager førte til en liten økning i beta-agonist relaterte bivirkninger* og en liknende bivirkningsfrekvens relatert til inhalerte kortikosteroider** sammenliknet med 1 inhalasjon 2 ganger daglig. Legen kan vurdere å doble dosen av Seretide når voksne pasienter har behov for økt dose av inhalert kortikosteroid i en kort periode (opptil 14 dager).

* tremor; 1 pasient [1%] versus 0, palpitasjoner; 6 [3%] versus 1 [$<1\%$], muskelkramper; 6 [3%] versus 1 [$<1\%$]

** f.eks oral candidainfeksjon; 6 [6%] versus 16 [8%], heshet; 2 [2%] versus 4 [2%]

Seretide kols – kliniske studier:

TORCH var en 3-årig studie for å undersøke behandlingseffekten av Seretide Diskus 50/500 mikrogram to ganger daglig, salmeterol Diskus 50 mikrogram to ganger daglig, flutikasonpropionat (FP) Diskus 500 mikrogram to ganger daglig eller placebo på mortalitet uansett årsak hos pasienter med kols. Kols-pasienter med basislinje (pre-bronkodilator) FEV_1 $<60\%$ av forventet verdi ble randomisert til dobbeltblind medisinerings. Under studien fikk pasientene bruke standard kols-behandling med unntak av andre inhalasjonssteroider, langtidsvirkende bronkodilatorer og lengre perioder med systemiske steroider. Overlevelsesstatus etter 3 år ble bestemt for alle pasientene uavhengig av seponering fra studiemedisinerings. Det primære endepunktet var reduksjon i mortalitet uansett årsak etter 3 år for Seretide kontra placebo.

	Placebo N = 1524	Salmeterol 50 N = 1521	FP 500 N = 1534	Seretide 50/500 N = 1533
Mortalitet uansett årsak etter 3 år				
Antall dødsfall (%)	231 (15,2 %)	205 (13,5 %)	246 (16,0 %)	193 (12,6 %)
Risikoratio kontra placebo (KI) p-verdi	Ikke relevant	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 ¹
Risikoratio Seretide 50/500 kontra komponenter (KI) p-verdi	Ikke relevant	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	Ikke relevant

1. Ikke signifikant P-verdi etter justering for 2 interimanalyser av den primære effektsammenlikningen fra en log-rank analyse stratifisert etter røykestatus

Det var en tendens til forbedret overlevelse hos pasienter som ble behandlet med Seretide sammenliknet med placebo over 3 år, men dette nådde ikke det statistisk signifikante nivået $p \leq 0,05$.

Det prosentvise antallet av pasienter som døde innen 3 år på grunn av kols-relaterte årsaker var 6,0 % for placebo, 6,1 % for salmeterol, 6,9 % for FP og 4,7 % for Seretide.

Gjennomsnittlig antall av moderate til alvorlige eksaserbasjoner per år var signifikant redusert med Seretide sammenliknet med behandling med salmeterol, FP og placebo (gjennomsnittlig rate i Seretide-gruppen på 0,85 sammenliknet med 0,97 i salmeterol-gruppen, 0,93 i FP-gruppen og 1,13 med placebo). Dette oversettes til en reduksjon i forekomsten av moderate til alvorlige eksaserbasjoner med 25 % (95 % KI: 19 % til 31 %; $p < 0,001$) sammenliknet med placebo, 12 % sammenliknet med salmeterol (95 % KI: 5 % til 19 %, $p = 0,002$) og 9 % sammenliknet med FP (95 % KI: 1 % til 16 %, $p = 0,024$). Salmeterol og FP ga en signifikant reduksjon i forekomsten av eksaserbasjoner sammenliknet med placebo, med henholdsvis 15 % (95 % KI: 7 % til 22 %; $p < 0,001$) og 18 % (95 % KI: 11 % til 24 %; $p < 0,001$).

Helserelatert livskvalitet, målt ved "St. George's Respiratory Questionnaire" (SGRQ), var forbedret for alle legemidlene sammenliknet med placebo. Gjennomsnittlig forbedring over 3 år for Seretide sammenliknet med placebo var -3,1 enheter (95 % KI: -4,1 til -2,1; $p < 0,001$),

sammenliknet med salmeterol -2,2 enheter ($p < 0,001$) og sammenliknet med FP -1,2 enheter ($p = 0,017$). En reduksjon på 4 enheter er vurdert som klinisk relevant.

Den estimerte sannsynligheten for å få pneumoni rapportert som en bivirkning i løpet av 3 år var 12,3 % for placebo, 13,3 % for salmeterol, 18,3 % for FP og 19,6 % for Seretide (risikoratio for Seretide kontra placebo: 1,64, 95 % KI: 1,33 til 2,01, $p < 0,001$). Det var ingen økning i pneumonirelaterte dødsfall; dødsfall under behandling som primært skyldtes pneumoni var 7 for placebo, 9 for salmeterol, 13 for FP og 8 for Seretide. Det var ingen signifikant forskjell i sannsynlighet for beinbrudd (5,1 % placebo, 5,1 % salmeterol, 5,4 % FP og 6,3 % Seretide; Risikoratio for Seretide kontra placebo: 1,22, 95 % KI: 0,87 til 1,72, $p = 0,248$).

Placebokontrollerte studier over 6 og 12 måneder har vist at regelmessig bruk av Seretide 50/500 forbedrer lungefunksjon og reduserer kortpustethet og bruk av anfallsmedisin.

Astma

“Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)”

“Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial” (SMART) var en studie over 28 uker i USA som evaluerte sikkerheten til salmeterol sammenliknet med placebo når lagt til vanlig astmabehandling hos ungdom og voksne. Selv om det ikke var noen signifikante forskjeller i det primære endepunktet summen av luftveisrelaterte dødsfall og luftveisrelaterte livstruende hendelser, viste studien en signifikant økning i astma-relaterte dødsfall hos pasienter som fikk salmeterol (13 dødsfall av 13176 pasienter behandlet med salmeterol versus 3 dødsfall av 13179 placebo-pasienter). Studien var ikke designet for å vurdere innvirkning av samtidig bruk av inhalerte kortikosteroider, og kun 47% av individene rapporterte ICS bruk ved baseline.

Sikkerhet og effekt av salmeterol-FP versus FP ved astma

To multi-senter studier ble gjennomført over 26 uker for å sammenligne sikkerhet og effekt av salmeterol-FP versus FP alene, én med voksne og ungdom (AUSTRI studien), og den andre med barn i alderen 4-11 år (VESTRI studien). I begge studiene hadde pasientene moderat til alvorlig vedvarende astma med tidligere astma-relatert sykehusinnleggelse eller astma-eksaserbasjon det siste året. Primærmålet for begge studiene var å bestemme om tillegg av LABA til ICS-behandling (salmeterol-FP) var 'non-inferior' sammenliknet med ICS (FP) i forhold til risiko for alvorlige astma-relaterte hendelser (astma-relatert sykehusinnleggelse, endotrakeal intubasjon og død). Et sekundært effektmål i disse studiene var å evaluere om ICS/LABA (salmeterol-FP) var 'superior' sammenliknet med ICS-behandling (FP) i forhold til alvorlig astma-eksaserbasjon (definert som forverring av astma som medførte bruk av systemiske kortikosteroider i minst 3 dager eller sykehusinnleggelse eller legevaktbesøk på grunn av astma som medførte bruk av systemiske kortikosteroider).

Totalt 11 679 og 6208 pasienter ble randomisert og fikk behandling i henholdsvis AUSTRI- og VESTRI-studiene. "Non-inferiority" ble oppnådd for primært sikkerhetsendepunkt i begge studiene (se tabell under).

Alvorlige astmarelaterte hendelser i AUSTRI og VESTRI-studiene over 26 uker

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	FP (n = 3 101)
Kombinert endepunkt (astmarelatert sykehusinnleggelse, endotrakeal intubering, eller død)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95% KI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Død	0	0	0	0
Astmarelatert sykehusinnleggelse	34	33	27	21
Endotrakeal intubering	0	2	0	0

^a Hvis det øvre 95 % KI-estimatet for den relative risikoen var mindre enn 2,0, så ble non-inferiority fastslått.

^b Hvis det øvre 95 % KI-estimatet for den relative risikoen var mindre enn 2,675, så ble non-inferiority fastslått.

For det sekundære effekt-endepunktet ble reduksjon i tid til første astma-eksaserbasjon for salmeterol-FP relativt til FP sett i begge studiene, men var bare statistisk signifikant i AUSTRI studien:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	FP (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	FP (n = 3 101)
Antall pasienter med astma-eksaserbasjon	480 (8%)	597 (10%)	265 (9%)	309 (10%)
Salmeterol-FP/FP Hazard ratio (95% KI)	0,787 (0,698, 0,888)		0,859 (0,729, 1,012)	

Virkningsmekanisme:

Seretide inneholder salmeterol og flutikasonpropionat som har ulike virkningsmekanismer.

Salmeterol relaxerer bronkialmuskulatur og virker symptomforebyggende. Flutikasonpropionat virker antiinflammatorisk og forebygger eksaserbasjoner. Virkningsmekanismen for de respektive

substanser er beskrevet nedenfor:

Salmeterol:

Salmeterol er en selektiv langtidsvirkende beta-2-agonist.

Den bronkodilaterende effekten inntreffer etter 10-20 minutter og varer i minst 12 timer.

Flutikasonpropionat:

Flutikasonpropionat har en potent antiinflammatorisk effekt i lungene. I lungevev har flutikasonpropionat-reseptor-komplekset en halveringstid på ca. 10 timer.

Pediatrisk populasjon

I SAM101667 studien, med 158 barn i alderen 6-16 år med symptomatisk astma viste salmeterol/flutikasonpropionat-kombinasjon lik effekt med dobling av flutikasonpropionatdosen på symptomkontroll og lungefunksjon. Studien var ikke utformet for å undersøke effekten på eksaserbasjoner.

I en 12 ukers studie med barn i alderen 4-11 år [n=257] behandlet med enten salmeterol/flutikasonpropionat 50/100 to ganger daglig eller salmeterol 50 mikrogram + flutikasonpropionat 100 mikrogram to ganger daglig, var det ingen forskjeller i behandlingsgruppene. Begge behandlingsgruppene viste 14 % økning i ekspiratorisk toppstrømhastighet (PEFR), forbedring på symptomer og akuttbehandling med salbutamol. Det var ingen forskjeller i sikkerhetsparametrene mellom de to behandlingsgruppene.

Undersøkelse av sikkerhet var formålet i en randomisert 12-ukers parallellgruppe-studie med barn med vedvarende astma og symptomatiske på inhalert kortikosteroidbehandling i alderen 4-11 år [n=203]. Barna ble behandlet med enten salmeterol/FP (50/100 mikrogram) eller FP (100 mikrogram) to ganger daglig. To barn behandlet med salmeterol/FP og 5 barn behandlet med FP trakk seg fra studien på grunn av forverring av astma. Det var ingen forskjeller i sikkerhetsprofilen mellom behandlingsgruppene. Ingen barn i de to behandlingsgruppene hadde unormalt lav 24-timers utskillelse av kortisol i urin etter 12 uker.

Astma -legemidler som inneholder flutikasonpropionat under graviditet

En retrospektiv epidemiologisk kohort observasjonsstudie, basert på elektroniske pasientjournaler fra Storbritannia, ble utført for å evaluere risikoen for MCMs etter eksponering for inhalert FP (alene) og

salmeterol-FP under første trimester, sammenlignet med andre ICS uten FP. Ingen placebo-komparator ble inkludert i denne studien.

Innen astma-kohorten med 5362 første trimester ICS-eksponerte svangerskap, ble 131 diagnostiserte MCMs identifisert; 1612 (30%) var eksponert for FP eller salmeterol-FP hvorav 42 diagnostiserte MCMs ble identifisert. Den korrigerte "odds ratioen" for MCMs diagnostisert ved 1 år var 1,1 (95% KI: 0,5 til 2,3) FP-eksponerte versus ICS uten FP eksponerte kvinner med moderat astma og 1,2 (95% KI: 0,7 til 2,0) for kvinner med betydelig til alvorlig astma. Ingen forskjell i risikoen for MCMs ble identifisert etter eksponering for FP under første trimester versus salmeterol-FP. Absolutte risikoer for MCM på tvers av de ulike alvorlighetsgradene av astma varierte fra 2,0 til 2,9 per 100 FP-eksponerte svangerskap, som er sammenlignbart med resultater fra en studie med 15 840 svangerskap ikke eksponert for astmaterapi i "the General Practice Research Database" (2,8 MCM hendelser per 100 svangerskap).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Salmeterol:

Farmakokinetikken for Salmeterol er ufullstendig utredet p.g.a. tekniske vanskeligheter med å måle de svært lave plasmakonsentrasjoner som sees etter inhalasjon. *Absorpsjon:* Maksimal plasmakonsentrasjon etter inhalasjon (50 mikrogram): ca 200 picogram/ml. *Biotransformasjon:* Utstrakt hydroksylering i leveren. Hovedmetabolitten er aktiv, men effekten er av kortere varighet (in vitro-data). *Eliminasjon:* Hovedsakelig via lever.

Ved regelmessig dosering av salmeterolxinafoat, kan hydroxynaftolinsyre påvises i sirkulasjonen, og når steady state konsentrasjoner ved ca. 100 ng/ml. Disse konsentrasjonene er ned til 1/1000 av de steady state nivåer som er observert i toksisitetsstudier. Ingen skadelige effekter er sett etter regelmessig langtidsbruk (mer enn 12 mnd.) hos pasienter med luftveisobstruksjoner.

Flutikasonpropionat (FP):

I en farmakokinetisk populasjonsanalyse av data fra 9 kontrollerte kliniske studier med ulike inhalatorer (Diskus, inhalasjonsaerosol) med tilsammen 350 astmapasienter i alderen 4-77 år (174 pasienter i alderen 4-11 år) ble det sett høyere systemisk eksponering av FP etter behandling med salmeterol/FP 50/100 mikrogram enn behandling med 100 mikrogram FP i Diskus.

Gjennomsnittlig ratio for flutikasonpropinat (FP)-eksponering etter administrasjon av salmeterol/FP og FP Diskus [90 % KI], for barn og ungdom/voksne.

Behandling (test:referanse)	Populasjon	AUC ratio [90 % KI]	Cmax ratio [90% KI]
Salmeterol/FP 50/100 diskus:	Barn (4-11 år)	1,20 [1,06 -1,37]	1,25 [1,11-1,41]

FP 100 diskus	Ungdom/voksne (≥ 12 år)	1,52 [1,08- 2,13]	1,52 [1,08-2,16]
---------------	----------------------------	-------------------	------------------

Absolutt biotilgjengelighet av flutikasonpropionat er blitt estimert for hvert enkelt inhalator ved sammenlikning av farmakokinetiske data fra studier på inhalert og intravenøs administrering. I friske voksne subjekter er absolutt biotilgjengelighet blitt estimert for salmeterol-flutikasonpropionat inhalasjonsaerosol (5,3 %) og salmeterol-flutikasonpropionat diskus (5,5 %). For flutikasonpropionat aleine ble den absolute biotilgjengeligheten estimert for diskus (7,8 %) og inhalasjonsaerosol (10,9 %). Det har vært observert mindre grad av systemisk eksponering av inhalert flutikasonpropionat hos pasienter med astma og kols.

Systemisk absorpsjon skjer hovedsakelig gjennom lungene og er i begynnelsen rask, så langsommere. Restene av den inhalerte dose svelges, men bidrar minimalt til systemisk eksponering pga. lav absorpsjon og høy first pass metabolisme som resulterer i oral biotilgjengelighet på mindre enn 1 %. Det er en lineær økning i systemisk eksponering med økende inhalert dose.

Fordelingen av flutikasonpropionat er karakterisert med høy plasmaclearance (1150 ml/min), et stabilt, stort distribusjonsvolum (ca 300 l) og en terminal halveringstid på ca 8 timer.

Plasmaproteinbinding er moderat høyt (91 %).

Flutikasonpropionat elimineres veldig raskt fra den systemiske sirkulasjonen, hovedsakelig ved å metabolisere til en inaktiv karboksylsyremetabolitt, via cytokrom P450 enzymet CYP3A4.

Eliminering av flutikasonpropionat via nyrene er ubetydelig (< 0,2 %) og mindre enn 5 % som metabolitten.

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av kjente CYP3A4-hemmere da det er en mulighet for økt systemisk eksponering for flutikasonpropionat.

Pediatrisk populasjon

Effekten av 21 dagers behandling med Seretide inhalasjonsaerosol 25/50 mikrogram (2 doser 2 ganger daglig med eller uten inhalasjonskammer) eller Seretide Diskus 50/100 mikrogram (1 dose 2 ganger daglig) ble evaluert hos 31 barn i alderen 4-11 år med mild astma. Systemisk

eksponering for flutikasonpropionat var lik for Seretide inhalasjonsaerosol med kammer (107 pg time/ml [95 % KI: 45,7, 252,2]) og Seretide Diskus (138 pg time/ml [95 % KI: 69,3, 273,2]), men lavere for Seretide inhalasjonsaerosol (24 pg time/ml [95 % KI: 9,6, 60,2]). Systemisk eksponering for salmeterol var lik for Seretide inhalasjonsaerosol, Seretide inhalasjonsaerosol med inhalasjonskammer og Seretide Diskus (henholdsvis 126 pg time/ml [95 % KI: 70, 225], 103 pg time/ml [95 % KI: 54, 200] og 110 pg time/ml [95 % KI: 55, 219]).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Salmeterolxinafoat og flutikasonpropionat er testet i omfattende dyretoksikologiske studier. Signifikant toksisitet ble kun påvist i doser som overstiger de anbefalte kliniske doser. De påviste effekter var typiske klasse-effekter for beta-2-agonister og glukokortikoider. I langtidsstudier ble det påvist benigne tumorer i mesovariets glatte muskulatur hos rotter og i uterus hos mus. Gnagere er disponerte for utvikling av denne type farmakologisk betingete tumorer. Salmeterol anses ikke å innebære karsinogen risiko for menneske. Administrering av salmeterol og flutikasonpropionat i kombinasjon gav noe kardiovaskulære interaksjoner ved høye doser. Hos rotter ble det observert mild forkammermyokarditt og fokal arteritt i koronarkarene. Disse effektene var forbigående og opphørte ved regelmessig behandling. Hos hunder var økningen i hjertefrekvens større etter administrering av begge substanser enn av salmeterol alene. Ingen klinisk relevante alvorlige hjertebivirkninger ble observert i humanstudier. Samtidig administrering av begge substanser påvirket ikke andre klasserelaterte toksiske effekter hos dyr.

Både salmeterol og flutikason har hver for seg gitt føtale effekter som ganespalte og forsinket forbeining i dyreforsøk. Det ble ikke sett økt insidens av de samme effektene når salmeterol og flutikason ble administrert samtidig. Det ble imidlertid ved høye doser av kombinasjonen sett forbygging av venstre navlearterie og ufullstendig forbeining av hodeskallen hos rotte. Forbygging av navlearterie hos rotter er sett på som en uspesifikk reaksjon på maternell eller føtal toksisitet, og den kliniske relevansen av dette er usikker. Verken salmeterolxinafoat eller flutikasonpropionat har vist potensiale for genetisk toksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat (som inneholder melkeprotein) til 12,5 mg

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares tørt og ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Seretide Diskus inneholder 60 individuelt pakkete doser i en foliestrimmel som trekkes frem i inhalatoren. 1 pakning inneholder 60 doser eller 3 x 60 doser.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Legemidlet er ferdig tilberedt.

Inhaleres ved hjelp av Diskus. Diskusen anvendes ved at en hendel skyves til side før inhalasjon.

1 dose kan da inhaleres. Et telleverk registrerer hvor mange doser som er igjen.

Se bruksanvisning i pakningen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

GlaxoSmithKline AS

Postboks 180 Vinderen

0319 Oslo

Tlf: 22 70 20 00

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

98/4517 - 50/100

98/4518 - 50/250

98/4519 - 50/500

9. DATO FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18.05.99

Dato for siste fornyelse: 18.05.2009

10. OPPDATERINGSDATO

17.09.2020