

1. LEGEMIDLETS NAVN

Salmeterol/Fluticasone Cipla 25 mikrogram/125 mikrogram/ dose inhalasjonsaerosol, suspensjon
Salmeterol/Fluticasone Cipla 25 mikrogram/250 mikrogram/ dose inhalasjonsaerosol, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dose med Salmeterol/Fluticasone Cipla inneholder:
25 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) og 125 mikrogram eller 250 mikrogram flutikasonpropionat (avgitt fra ventilen). Dette tilsvarer 21 mikrogram salmeterol og 110 mikrogram eller 220 mikrogram flutikasonpropionat avgitt fra pumpen (avgitt dose).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Inhalasjonsaerosol, suspensjon
Metallbeholderen inneholder en hvit, homogen suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Salmeterol/Fluticasone Cipla er indisert til standard behandling av astma der et kombinasjonsprodukt (langtidsvirkende beta-2-agonist og inhalert kortikosteroid) er hensiktsmessig:

- pasienter som ikke er tilstrekkelig kontrollert med inhalerte kortikosteroider og inhalerte korttidsvirkende beta-2-agonister "etter behov"

eller

- pasienter som allerede er tilstrekkelig kontrollert med både inhalerte kortikosteroider og langtidsvirkende beta-2-agonist

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Salmeterol/Fluticasone Cipla skal kun brukes til inhalasjon.

Pasientene skal gjøres oppmerksom på at Salmeterol/Fluticasone Cipla må brukes daglig for å gi optimal fordel, også i symptomfrie perioder.

Pasientene skal revurderes regelmessig av lege slik at styrken på Salmeterol/Fluticasone Cipla som de mottar til enhver tid er optimal og bare endres etter medisinsk rådgiving. **Dosen bør titreres til laveste effektive dose med tanke på opprettholdelse av symptomkontroll. Når symptomkontrollen opprettholdes med laveste styrke av kombinasjonen, gitt to ganger**

daglig, kan neste steg være et forsøk med inhalert kortikosteroid alene. Som et alternativ kan pasienter som har behov for langtidsvirkende beta-2-agonist titreres til salmeterol/flutikasonpropionat én gang daglig, dersom dette anses å kunne opprettholde symptomkontroll etter legens mening. Ved dosering én gang daglig gis dosen fortrinnsvis om kvelden ved nattlige symptomer, eller om morgenen til pasienter som har mest symptomer om dagen.

Pasientene bør få den styrken med Salmeterol/Fluticasone Cipla som inneholder den mest hensiktsmessige dosen med flutikasonpropionat i forhold til alvorlighetsgraden av sykdommen deres.

Forskrivende lege må være oppmerksom på at hos pasienter med astma er flutikasonpropionat så effektivt at de bare trenger halvparten så stor døgndose i mikrogram som av andre inhalerte steroider. Dersom en pasient trenger doser utenfor det anbefalte regimet, bør hensiktsmessige doser av beta-agonist og/eller kortikosteroid forskrives.

Anbefalte doser:

Voksne og ungdom fra 12 år og eldre:

- To inhalasjoner av 25 mikrogram salmeterol og 125 mikrogram flutikasonpropionat to ganger daglig.
eller
- To inhalasjoner av 25 mikrogram salmeterol og 250 mikrogram flutikasonpropionat to ganger daglig.

Hvis ett eller to av kriteriene for alvorlighetsgrad ikke er oppfylt, er det ikke påvist en klar nytteverdi, sammenlignet med kun inhalert flutikasonpropionat som innledende vedlikeholdsbehandling. Vanligvis er inhalert kortikosteroid førstelinjebehandling for de fleste pasienter. Salmeterol/Fluticasone Cipla er ikke ment som innledende behandling av mild astma.

Bruk av inhalasjonskammer til Salmeterol/Fluticasone Cipla anbefales til pasienter som har koordineringsproblemer.

Et inhalasjonskammer som Volumatic eller AeroChamber Plus kan brukes (avhengig av nasjonale retningslinjer). Farmakokinetiske data av enkeltdoser har vist at systemisk eksponering for salmeterol og flutikasonpropionat kan endre seg når ulike inhalasjonskammer er brukt (se pkt 4.4).

Pasienter bør instrueres i riktig bruk av inhalasjonsaerosol og inhalasjonskammer, og inhalasjonsteknikken bør kontrolleres for å sikre en optimal effekt av inhalert legemiddel. Pasienter bør bruke samme inhalasjonskammer hele tiden, da bytte av inhalasjonskammer kan medføre endring av dosemengde som inhaleres i lungene (se pkt. 4.4).

Dersom man likevel av en eller annen grunn må bytte inhalasjonskammer eller ved oppstart av behandling, skal man alltid forsøke å titrere dosen til laveste effektive dose.

Spesielle pasientgrupper

Det er ikke nødvendig å justere dosen ved behandling av eldre eller pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen data på bruk av salmeterol/flutikasonpropionat hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Bruksanvisning

Pasienter bør instrueres nøye i riktig bruk av inhalatoren sin (se pakningsvedlegget). Pasienten skal helst sitte eller stå under inhalasjon. Inhalatoren er utformet til å brukes i vertikal stilling.

Testing av inhalatoren

Ved første gangs bruk skal pasienten fjerne beskyttelseshetten til munnstykket ved å klemme forsiktig på sidene av beskyttelseshetten, riste inhalatoren godt, holde inhalatoren mellom fingrene og tommelen med tommelen i bunnen under munnstykket og slippe ut 4 doser i luften for å sikre at den virker. Inhalatoren bør rystes rett før hver dose frigjøres. Dersom inhalatoren ikke har vært brukt på en uke eller mer, bør to doser frigjøres i luften for å være sikker på at den virker.

Administrasjonsmåte

1. Beskyttelseshetten til munnstykket fjernes ved å klemme forsiktig på sidene av beskyttelseshetten.
2. Innsiden og utsiden av inhalatoren, inkludert munnstykket, skal sjekkes for løse gjenstander.
3. Inhalatoren skal rystes godt for å sikre at alle løse gjenstander fjernes, og at innholdet i beholderen blandes godt.
4. Pasientene bør holde inhalatoren mellom fingrene og tommelen med tommelen i bunnen under munnstykket.
5. Pasienten skal puste helt ut så lenge det er behagelig. Deretter plasseres munnstykket i munnen mellom tennene, og leppene lukkes godt rundt. Pasienten bør informeres om ikke å bite i munnstykket.
6. Rett etter at inhalasjonen gjennom munnen starter, skal toppen av inhalatoren trykkes ned for å frigjøre Salmeterol/Fluticasone Cipla, fortsatt pustes det dypt og rolig inn.
7. Mens han/hun holder pusten skal pasienten ta inhalatoren vekk fra munnen og fjerne fingeren fra toppen av inhalatoren. Pasienten skal fortette å holde pusten så lenge det er behagelig.
8. Dersom pasienten skal ta en dose til skal inhalatoren holdes loddrett, og det skal gå omtrent 30 sekunder før trinnene 3 til 7 gjentas.
9. Beskyttelseshetten skal settes på munnstykket igjen ved å trykke den på plass. Det kreves ikke stort trykk før hetten klikker på plass.

VIKTIG

Pasientene må ta seg god tid til å gjennomføre trinnene 5, 6 og 7. Det er viktig at pasientene starter å puste inn så rolig som mulig rett før de bruker inhalatoren. Pasientene bør øve seg foran et speil de første gangene. Dersom de ser at det kommer ut damp fra toppen av inhalatoren eller fra sidene av munnen, skal de starte på trinn 3 igjen.

Pasienter bør skylle munnen med vann som skal spyttes ut etterpå, og/eller pusse tennene etter hver dose medisin for å minimere faren for candidainfeksjon i spiserøret og heshet.

Pasienten bør vurdere å skaffe seg en ny inhalator når telleverket viser tallet "40" og fargen på dosetelleren forandrer seg fra grønn til rød. Inhalatoren skal ikke brukes når telleverket viser "0",

da dosene som er igjen i inhalatoren kanskje ikke er tilstrekkelige til å gi en full dose. Pasienter må aldri prøve å endre tallet i telleverket eller fjerne telleverket fra metallbeholderen. Telleverket kan ikke nullstilles og er festet permanent til beholderen.

Rengjøring

Inhalatoren bør rengjøres minst én gang i uken.

1. Fjern beskyttelseshetten til munnstykket.
2. Metallbeholderen skal ikke fjernes fra selve inhalatoren.
3. Tørk av innsiden og utsiden av munnstykket, samt selve inhalatoren med en tørr klut eller et papirtørkle.
4. Sett beskyttelseshetten på munnstykket igjen. Det kreves ikke stort trykk før hetten klikker på plass.

METALLBEHOLDEREN MÅ IKKE LEGGES I VANN

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Salmeterol/flutikasonpropionat 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 alltid å ha sin anfallsmedisin tilgjengelig til behandling ved et akutt astmaanfall.

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

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

Dersom pasienten må øke forbruket av anfallsmedisinen (bronkodilatorer med kort virketid), eller har redusert virkning av anfallsmedisinen, tyder dette på en forverring av sykdommen og pasientene bør vurderes av lege.

Plutselig og tiltagende forverring av astmasymptomene er potensielt livstruende og pasienten bør gjennomgå en umiddelbar medisinsk vurdering. Man bør vurdere å øke dosen av inhalert kortikosteroid.

Når kontroll av astmasymptomer oppnås, kan det vurderes å gradvis redusere dosen av salmeterol/flutikasonpropionat. Det er viktig å følge opp pasientene regelmessig ved nedtrapping av behandling. Den laveste dosen av salmeterol/flutikasonpropionat som gir effekt bør benyttes (se pkt. 4.2).

Behandling med salmeterol/flutikasonpropionat bør ikke avbrytes brått pga. fare for forverring. Behandlingen skal nedtitreres under tilsyn av lege.

Som ved annen inhalasjonsbehandling som inneholder kortikosteroider, bør salmeterol/flutikasonpropionat inntas med forsiktighet hos pasienter med aktiv eller sovende lungetuberkulose og sopp-, virus- eller andre infeksjoner i luftveiene. Hvis indisert, bør

nødvendig behandling iverksettes umiddelbart.

Salmeterol/flutikasonpropionat 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. Salmeterol/flutikasonpropionat bør brukes med forsiktighet til pasienter med alvorlige kardiovaskulære sykdommer, unormal hjerterytme, og til pasienter med diabetes mellitus, tyreotoksikose, ubehandlet hypokalemi eller pasienter som er predisponert for lave kaliumverdier i serum.

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.

Som ved annen inhalasjonsbehandling kan paradoksall bronkospasme inntreffe med umiddelbarøkende tung pust og andpustenhet etter dosering. Paradoksall bronkospasmer responderer på bronkodilator med raskt innsettende effekt og skal behandles omgående. Behandling med salmeterol/flutikasonpropionat bør avbrytes umiddelbart. Pasienten bør vurderes klinisk og gis alternativ behandling dersom det er nødvendig.

De farmakologiske bivirkningene av β_2 -agonistbehandling, som tremor, palpasjoner og hodepine, er som regel forbigående og avtagende ved jevnlig dosering.

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, Cushing-lignende trekk, binyrebarksuppresjon, redusert bentetthet, katarakt og glaukom og mer sjelden, ulike psykiatriske og atferdsrelaterte bivirkninger, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon (spesielt hos barn) (se undertittel «Pediatrik populasjon» nedenfor for informasjon om systemiske effekter av inhalerte kortikosteroider hos barn og ungdom). **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 binyrebarksuppresjon og akutt adrenenerg krise. Svært sjeldne tilfeller av binyrebarksuppresjon og akutt adrenenerg krise har også blitt beskrevet med doser av flutikasonpropionat mellom 500 og mindre enn 1000 mikrogram. Situasjoner som potensielt kan utløse en akutt adrenenerg krise omfatter traume, kirurgiske inngrep, infeksjon eller enhver rask dosereduksjon. Tilstedeværende symptomer er typisk veldig uklare og kan inkludere anoreksi, abdominale smerter, vekttap, trøtthet, hodepine, kvalme, oppkast, hypotensjon, nedsatt bevissthet, hypoglykemi og krampeanfall. Tillegg av systemisk kortikosteroidbehandling bør vurderes ved perioder med stress eller planlagte operasjoner.

Systemisk absorpsjon av salmeterol og flutikasonpropionat skjer hovedsakelig gjennom lungene. Siden bruk av inhalasjonskammer med en inhalator med tilmålte doser kan øke legemiddelleveransen til lungene, skal det bemerkes at dette potensielt kan føre til en risikoøkning for systemiske bivirkninger. Farmakokinetiske data ved enkeltdoser har vist at systemisk eksponering for salmeterol og flutikasonpropionat kan økes opp til to ganger når Volumatic inhalasjonskammer brukes sammen med Salmeterol/Fluticasone Cipla, sammenlignet med AeroChamber Plus inhalasjonskammer.

Fordelene ved inhalasjonsbehandling med flutikasonpropionat bør redusere behovet for orale steroider, men pasienter som bytter over fra orale steroider kan fremdeles ha risiko for svekket binyrereserve i lang tid. Disse pasientene skal derfor behandles med spesiell forsiktighet, og binyrebarkfunksjonen skal overvåkes regelmessig. Pasienter som tidligere har hatt behov for øyeblikkelig hjelp med høye doser kortikosteroider, kan også være utsatt for risiko. Denne muligheten for gjenværende svekkelse skal alltid være med i vurderingen ved akutte og elektive situasjoner som kan gi stress, og hensiktsmessig behandling med kortikosteroider må vurderes. Det kan være nødvendig med råd fra spesialist før planlagte prosedyrer for å vurdere graden av nedsatt binyrefunksjon.

Ritonavir kan i betydelig grad øke konsentrasjonen av flutikasonpropionat i plasma. Derfor bør samtidig bruk unngås, med mindre den potensielle fordelene 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 CYP3A-hemmere (se pkt. 4.5).

Pneumoni hos kolspasienter

Det var økt rapportering av nedre luftveisinfeksjoner (særlig pneumoni og bronkitt) i en 3-årlig studie av kolspasienter som tar salmeterol og flutikasonpropionat som fast dosekombinasjon administrert via Diskus/Accuhaler sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8). I en 3-årig kolsstudie hadde eldre pasienter, pasienter med lavere kroppsmasseindeks ($<25 \text{ kg/m}^2$) og pasienter med svært alvorlig sykdom ($\text{FEV}_1 < 30\%$ forventet) størst risiko for å utvikle pneumoni uavhengig av behandling. Leger bør være på vakt for mulig utvikling av pneumoni og andre nedre luftveisinfeksjoner hos kolspasienter, da kliniske kjennetegn på slike infeksjoner kan ligne symptomer på eksaserbasjoner ved kols. Hvis en pasient med alvorlig kols har utviklet pneumoni, skal behandlingen med Salmeterol/Fluticasone Cipla revurderes. Sikkerheten til og effekten av Salmeterol/Fluticasone Cipla er ikke etablert hos kolspasienter, og derfor er ikke Salmeterol/Fluticasone Cipla indisert for bruk i behandlingen av kolspasienter.

Samtidig bruk av systemisk ketokonazol fører til en betydelig økning i systemisk eksponering for salmeterol. Dette kan føre til en økning i forekomsten av systemiske effekter (f.eks. forlengelse av QTc-intervallet og palpitasjoner). Samtidig behandling med ketokonazol eller andre potente CYP3A4-hemmere bør derfor unngås, med mindre fordelene oppveier den potensielle økte risikoen for systemiske bivirkninger av salmeterolbehandling (se pkt. 4.5).

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom < 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 over lengre perioder. Mulige systemiske bivirkninger inkluderer Cushings syndrom, Cushing-lignende trekk, binyrebarksuppresjon, akutt adrenegrikrise og veksthemming hos barn og unge og mer sjelden, ulike psykiatriske og atferdsrelaterte bivirkninger, inkludert psykomotorisk hyperaktivitet, søvnforstyrrelser, angst, depresjon eller aggresjon. Det bør vurderes å henvise barnet eller ungdommen til en pediatrisk spesialist i lungesykdommer.

Det anbefales at høyden hos barn som behandles med kortikosteroider til inhalasjon overvåkes regelmessig.

Dosen av kortikosteroider til inhalasjon bør reduseres til laveste dose som opprettholder en effektiv astmakontroll.

Synsforstyrrelser

Synsforstyrrelser kan rapporteres ved bruk av systemiske og topikale kortikosteroider. Hvis en pasient får symptomer som tåkesyn eller andre synsforstyrrelser, skal pasienten vurderes for henvisning til øyelege for evaluering av mulige årsaker. Dette kan omfatte grå stær, grønn stær eller sjeldne sykdommer som sentral serøs chorioretinopati (CSCR) som er blitt rapportert etter bruk av systemiske og topikale kortikosteroider.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

β -adrenerge blokkere kan svekke effekten av salmeterol eller ha antagonistisk effekt. Både selektive og ikke-selektive β -blokkere bør unngås hos pasienter med astma, med mindre det er svært tungtveiende grunner for bruk av disse. Behandling med β_2 -agonister kan føre til potensielt alvorlig hypokalemi. Særlig forsiktighet bør utvises ved akutt, alvorlig astma da denne effekten kan forsterkes ved samtidig behandling med xantinderivater, steroider og diuretika.

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

Flutikasonpropionat

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

I en interaksjonsstudie med intranasal flutikason hos friske frivillige, førte en dose på 100 mg ritonavir (en høypotent hemmer av cytokrom CYP3A4) to ganger daglig til en flere hundre ganger økning i plasmakonsentrasjonen av flutikasonpropionat, som resulterte i en markert redusert serumkonsentrasjon av kortisol. Informasjon om denne interaksjonen er mangelfull for flutikasonpropionat til inhalasjon, men en markert økning i plasmakonsentrasjonen er forventet. Samtidig behandling med CYP3A4-hemmere, inkludert produkter som inneholder kobicistat, forventes å øke risikoen for systemiske bivirkninger. Tilfeller av Cushings syndrom og binyrebarksuppresjon er rapportert. Kombinasjonen bør unngås med mindre fordelen oppveier den økte risikoen for systemiske bivirkninger av glukokortikoider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske bivirkninger av kortikosteroider.

I en liten studie hos friske frivillige økte eksponeringen etter en enkeltdose 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 itraconazol og legemidler med kobicistat, og moderate CYP 3A-hemmere, slik som erytromycin, er også forventet å øke den systemiske eksponeringen for flutikasonpropionat og risiko for systemiske bivirkninger. Kombinasjoner bør unngås med mindre fordelen oppveier den potensielt økte risikoen for systemiske bivirkninger av kortikosteroider. I slike tilfeller skal pasienten overvåkes for systemiske bivirkninger av kortikosteroider.

Salmeterol

Potente CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av ketokonazol (400 mg oralt én 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 forekomst av andre systemiske effekter av salmeterolbehandling (f.eks. forlenget QTc-intervall og palpitasjoner), sammenlignet med salmeterol eller ketokonazolbehandling alene (se pkt. 4.4). Kliniske signifikante effekter ble ikke sett på blodtrykk, hjerterefrekvens, eller glukose- og kaliumnivå i blodet. Samtidig bruk av ketokonazol ga verken økt halveringstid eller økt akkumulering av salmeterol ved gjentatt dosering. Samtidig bruk av ketokonazol økte ikke elimineringshalveringstiden av salmeterol eller akkumulasjonen av salmeterol ved gjentatt dosering.

Samtidig bruk av ketokonazol bør unngås, med mindre fordelene oppveier den potensielle økte risikoen for systemiske bivirkninger av salmeterolbehandling. Det vil sannsynligvis være en tilsvarende 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} 1,4 og 1,2 ganger AUC). Samtidig bruk av erytromycin var ikke assosiert med noen alvorlige bivirkninger.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde data (utfallet av over 1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet knyttet til salmeterol eller flutikasonpropionat. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet etter administrasjon av β 2-adrenoreseptoragonister og glukokortikosteroider (se pkt. 5.3).

Administrasjon av salmeterol/flutikasonpropionat til gravide kvinner 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 brukes hos gravide kvinner.

Amming

Det er ikke kjent om salmeterol og flutikasonpropionat metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Studier har vist at salmeterol og flutikasonpropionat, og metabolitter av disse, utskilles i melk hos diegivende rotter.

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med salmeterol/flutikasonpropionat skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det foreligger ingen data hos mennesker. Dyrestudier viser imidlertid ingen effekter av salmeterol og flutikasonpropionat på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter bør få informasjon om at de kan oppleve tåkesyn under behandling med salmeterol/flutikasonpropionat. Det bør derfor anbefales å utvise forsiktighet ved kjøring av bil eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Da Salmeterol/Fluticasone Cipla inneholder både salmeterol og flutikasonpropionat, kan samme type og samme alvorlighetsgrad av bivirkninger forventes som er rapportert for hver av forbindelsene. Samtidig administrering av de to forbindelsene har ikke gitt andre bivirkninger.

Bivirkninger forbundet med salmeterol/flutikasonpropionat angis nedenfor, klassifisert etter organklasse og frekvens. Frekvensene er definert som følgende: 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 ($< 1/10\,000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Frekvenser er beregnet etter data fra kliniske studier. Forekomsten for placebo er ikke tatt med i betraktning.

Organklasser	Bivirkning	Hyppighet
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Candidainfeksjoner i munn og svelg Pneumoni Bronkitt Candidainfeksjon i øsofagus	Vanlige Vanlige ^{1,3} Vanlige ^{1,3} Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitetsreaksjoner med følgende manifestasjoner: Kutane hypersensitivitetsreaksjoner Respirasjonssymptomer (dyspné) Angioødem (hovedsakelig ødem i ansikt og svelg) Respirasjonssymptomer (bronkospasme) Anafylaktiske reaksjoner inkludert anafylaktisk sjokk	Mindre vanlige Mindre vanlige Sjeldne Sjeldne Sjeldne
Endokrine sykdommer	Cushings syndrom, Cushing-lignende trekk, binyrebarksuppresjon, vekstretardasjon hos barn og ungdom Redusert bentetthet	Sjeldne ⁴
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypokalemi Hyperglykemi	Vanlige ³ Mindre vanlige ⁴
Psykiatriske lidelser	Angst Søvnforstyrrelser Atferdsendringer inkludert psykomotorisk hyperaktivitet og irritabilitet (hovedsakelig hos barn)	Mindre vanlige Mindre vanlige Sjeldne

Organklasser	Bivirkning	Hyppighet
	Depresjon, aggresjon (hovedsakelig hos barn)	Ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine Tremor	Svært vanlige ¹ Mindre vanlige
Øyesykdommer	Katarakt Glaukom Tåkesyn (se pkt. 4.4)	Mindre vanlige Sjeldne ⁴ Ikke kjent ⁴
Hjertesykdommer	Palpitasjoner Takykardi Atrieflimmer Angina pectoris Arytmier inkludert supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler	Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Sjeldne
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Nasofaryngitt Halsirritasjon Heshet/dysfoni Sinusitt Paradoksall bronkospasme	Svært vanlige ^{2,3} Vanlige Vanlige Vanlige ^{1,3} Sjeldne ⁴
Hud- og underhudssykdommer	Kontusjoner	Vanlige ^{1,3}
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelkramper Traumatiske frakturer Artralgi Myalgi	Vanlige Vanlige ^{1,3} Vanlige Vanlige

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Farmakologiske bivirkninger av beta-2-agonistbehandling som tremor, hodepine og palpitasjoner er som regel forbigående og avtagende ved jevnlig dosering.

Som ved annen inhalasjonsbehandling kan paradoksall bronkospasme inntreffe med umiddelbar økende tung pust og andpustenhet etter dosering. Paradoksale bronkospasmer responderer på bronkodilator med rask innsettende effekt og skal behandles omgående. Behandling med salmeterol og flutikasonpropionat bør avbrytes umiddelbart. Pasienten bør vurderes klinisk og gis alternativ behandling dersom det er nødvendig.

På grunn av innhold av flutikasonpropionat kan det oppstå heshet og candidainfeksjon (trøske) i munnen og halsen og sjeldent i spiserøret hos noen pasienter. Både heshet og candidainfeksjon i munn og hals kan forebygges ved skylling av munnen med vann og/eller pusse tennene etter bruk av legemidlet. Symptombegleitende candidainfeksjon av munn og hals kan behandles med fungicider til lokal bruk, samtidig som behandling med salmeterol/flutikasonpropionat fortsetter.

Pediatrisk populasjon

Mulige systemiske effekter omfatter Cushings syndrom, Cushing-lignende trekk, binyrebarksuppresjon og veksthemming hos ungdom (se pkt. 4.4). Ungdom kan også oppleve angst, søvnforstyrrelser og atferdsendringer, 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 salmeterol/flutikasonpropionat, men data på overdosering med hvert av virkestoffene er angitt nedenfor:

Salmeterol

Tegn og symptomer på overdosering av salmeterol er svimmelhet, økt systolisk blodtrykk, tremor, hodepine og takykardi. Dersom behandling med salmeterol/flutikasonpropionat må avbrytes pga. overdosering av β -agonistkomponenten, bør hensiktsmessig behandling med kortikosteroider vurderes. I tillegg kan hypokalemi oppstå, og serumkaliumnivåene bør derfor overvåkes. Kaliumtilskudd bør vurderes.

Flutikasonpropionat

Akutt overdose

Akutt inhalasjon av flutikasonpropionat i høyere doser enn det som er godkjent 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

Binyrebarkfunksjonen bør overvåkes, og systemisk kortikosteroidbehandling kan være nødvendig. Etter stabilisering bør behandlingen fortsette med en inhalasjonssteroid i den anbefalte doseringen. Se pkt. 4.4, risiko for binyrebarksuppresjon.

Overvåkning av binyrebarkfunksjonen kan være nødvendig. Ved både akutt og kronisk overdosering med flutikasonpropionat bør behandling med salmeterol/flutikasonpropionat likevel kunne fortsette ved en hensiktsmessig dosering som kan gi symptomkontroll.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe:

Midler ved obstruktiv luftveissykdom, adrenergika i kombinasjon med kortikosteroider eller andre midler, ekskl. antikolinergika

ATC-kode: R03A K06

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Salmeterol/flutikasonpropionat inhalasjonsaerosol, suspensjon inneholder salmeterol og flutikasonpropionat som har ulike virkningsmekanismer.

De respektive virkningsmekanismene for begge legemidlene beskrives nedenfor.

Salmeterol

Salmeterol er en selektiv langtidsvirkende (12 timer) β_2 -adrenoseptoragonist med en lang sidekjede som binder seg utvendig ("exo-site") til reseptoren.

Salmeterol produserer en lenger varighet av bronkodilatasjonen, som varer i minst 12 timer, enn anbefalte doser av konvensjonelle β_2 -agonister med kort virketid.

Flutikasonpropionat

Flutikasonpropionat, gitt ved inhalasjon i anbefalte doser, har en glukokortikoid effekt i lungene som fører til reduserte symptomer og eksaserbasjoner av astma med færre bivirkninger, enn hvis kortikosteroidene blir administrert systemisk.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kliniske studier av astma med salmeterol/flutikasonpropionat

En 12-måneders studie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) hos 3416 voksne og pasienter i tenårene med vedvarende astma sammenlignet sikkerhet og effekt av Salmeterol/flutikasonpropionat og inhalert kortikosteroid (flutikasonpropionat) 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 studielegemiddel ble benyttet. GOAL viste at flere pasienter behandlet med salmeterol/flutikasonpropionat oppnådde astmakontroll, enn pasienter behandlet med inhalert kortikosteroid (ICS) alene, og at denne kontrollen ble oppnådd med en lavere dose kortikosteroid.

*Velkontrollert astma ble oppnådd hurtigere med Salmeterol/flutikasonpropionat, enn for inhalert kortikosteroid (ICS) alene. Behandlingstiden for å oppnå den første enkelte velkontrollerte uken for 50 % av forsøkspersonene var 16 dager for Salmeterol/flutikasonpropionat, sammenlignet med 37 dager for ICS-gruppen. I undergruppen av steroidnaive astmatikere var tiden til en enkelt velkontrollert uke 16 dager i gruppen med Salmeterol/flutikasonpropionat, sammenlignet med 23 dager etter behandling med ICS.

De samlede studieresultatene viste:

Prosentandel av pasienter som oppnådde *velkontrollert (WC) og **totalkontrollert (TC) astma i løpet av 12 måneder				
	Salmeterol/ flutikasonpropionat		Flutikasonpropionat	
Behandling for studien	WC	TC	WC	TC

Prosentandel av pasienter som oppnådde *velkontrollert (WC) og **totalkontrollert (TC) astma i løpet av 12 måneder

Behandling for studien	Salmeterol/ flutikasonpropionat		Flutikasonpropionat	
	WC	TC	WC	TC
Ingen ICS (SABA alene)	78 %	50 %	70 %	40 %
Lavdose ICS (≤ 500 mikrogram BDP eller tilsvarende/dag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Middeldose ICS (≤ 500 mikrogram BDP eller tilsvarende/dag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Samlede resultater over 3 behandlingsnivåer	71 %	41 %	59 %	28 %

* Velkontrollert astma; mindre enn eller lik 2 dager med symptomscore større enn 1 (symptomscore 1 definert som "symptomer i en kort periode i løpet av dagen") bruk av korttidsvirkende bronkodilator (SABA) ved mindre enn eller lik 2 dager og mindre enn eller lik 4 ganger/uke, større enn eller lik 80 % av forventet toppverdi for ekspirasjonsflow om morgenen, ingen nattlige oppvåkninger, ingen eksaserbasjoner og ingen bivirkninger som framtvinger endring i behandlingen.

** Totalkontrollert astma; ingen symptomer, ingen bruk av korttidsvirkende bronkodilator (SABA), ekspirasjonsflow om morgenen lik eller større enn 80 % av forventet toppverdi, ingen nattlige oppvåkninger, ingen eksaserbasjoner og ingen bivirkninger som framtvinger endring i behandlingen.

Resultatene av denne studien antyder at 50/100 mikrogram av Salmeterol/Fluticasone Cipla to ganger daglig kan vurderes som innledende vedlikeholdsbehandling hos pasienter med vedvarende astma hvor hurtig astmakontroll er vurdert som svært viktig (se pkt. 4.2).

En dobbeltblindet, randomisert, parallell gruppestudie hos 318 pasienter med vedvarende astma (alder ≥ 18 år) evaluerte sikkerheten og toleransen ved å gi 2 inhalasjoner 2 ganger daglig (dobbel dose) av salmeterol/flutikasonpropionat i 2 uker. Studien viste at dosedobling av hver av styrkene av salmeterol/flutikasonpropionat i opptil 14 dager førte til en liten økning i β -agonist-relaterte bivirkninger (tremor; 1 pasient [1 %] versus 0, palpitasjoner; 6 [3 %] versus 1 [< 1 %], muskelkramper; 6 [3 %] versus 1 [< 1 %]) og en tilsvarende forekomst av bivirkninger relatert til inhalerte kortikosteroider (f.eks. oral candidainfeksjon; 6 [6 %] versus 16 [8 %], heshet; 2 [2 %] versus 4 [2 %]), sammenlignet med én inhalasjon to ganger daglig. Den lille økningen i bivirkninger relatert til β -agonister skal tas med i vurderingen hvis legen vurderer en dobling av dosen med salmeterol/flutikasonpropionat hos voksne pasienter som trenger ytterligere korttidsbehandling (opptil 14 dager) med inhalerte kortikosteroider.

Astma

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART) var en 28-ukers amerikansk studie som evaluerte sikkerheten til salmeterol sammenlignet med placebo i tillegg til vanlig behandling hos voksne og ungdommer. Selv om det var ingen signifikante forskjeller i det primære endepunktet for det totale antallet av luftveisrelaterte dødsfall og luftveisrelaterte livstruende opplevelser, viste studien en signifikant økning i astmarelaterte dødsfall hos pasienter som fikk salmeterol (13 dødsfall hos 13 176 pasienter som ble behandlet med salmeterol versus 3 dødsfall hos 13 179 pasienter med placebo). Studien var ikke designet til å vurdere betydningen av medvirkende inhalerte kortikosteroider, og kun 47 % av pasientene rapporterte inhalerte kortikosteroider ved baseline.

Sikkerhet til og effect av salmeterol-FP versus FP alene ved astma

Det ble utført to multisenter, 26-ukers studier for å sammenligne sikkerheten til og effekten av salmeterol-FP versus FP alene, én hos voksne og ungdommer (AUSTRI-studien), og én hos barn i alderen 4–11 år (VESTRI-studien). I begge studiene hadde pasientene moderat til alvorlig vedvarende astma med tidligere astmarelatert sykehusinnleggelse eller astmaeksaserbasjon i løpet av det siste året. Det primære målet med hver av studiene var å fastsette om tilføring av LABA i ICS-behandling (salmeterol-FP) var ikke-underlegen ICS (FP) alene når det gjelder risikoen for alvorlig astmarelaterte hendelser (astmarelatert sykehusinnleggelse, endotrakeal intubasjon og dødsfall). Et sekundært effektmål med disse studiene var å evaluere om ICS/LABA (salmeterol-FP) var overlegen ICS-behandling alene (FP) når det gjelder alvorlig astmaeksaserbasjon (definert som forverret astma med behov for å bruke systemiske kortikosteroider i minst 3 dager eller sykehusinnleggelse eller besøk på akuttmottak på grunn av astma som krevde systemiske kortikosteroider).

Totalt 11 679 og 6 208 pasienter ble randomisert og behandlet i henholdsvis AUSTRI- og VESTRI-studiene. For det primære sikkerhetsendepunktet ble ikke-underlegenhet oppnådd for begge studiene (se tabellen nedenfor).

Alvorlige astmarelaterte hendelser i de 26-ukers AUSTRI- og VESTRI-studiene

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n = 5 834)	FP alene (n = 5 845)	Salmeterol-FP (n = 3 107)	FP alene (n = 3 101)

Sammensatt endepunkt (astmarelatert sykehusinnleggelse, endotrakeal intubasjon eller dødsfall)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	27 (0,7 %)
Salmeterol-FP/FP Risikoforhold (95 % KI)	1,029 (0,638–1,662) ^a		1,285 (0,726–2,272) ^b	
Death	0	0	0	0
Astmarelatert sykehusinnleggelse	34	33	27	21
Endotrakeal intubasjon	0	2	0	0

^a Hvis resultatet av øvre 95 % KI-estimat for relativ risiko var mindre enn 2,0, så ble det konkludert med ikke-underlegenhet.

^b Hvis resultatet for øvre 95 % KI-estimat for relativ risiko var mindre enn 2,675, så ble det konkludert med ikke-underlegenhet.

For det sekundære effektendepunktet ble det i begge studiene sett en reduksjon i tid til første astmaeksaserbasjon for salmeterol-FP i forhold til FP, men kun AUSTRI oppnådde statistisk signifikans.

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

Legemidler med flutikasonpropionat mot astma ved graviditet

Det ble utført en observerende, retrospektiv, epidemiologisk kohort-studie med elektroniske helsekort fra Storbritannia for å evaluere risikoen for MCMs etter eksponering i første trimester for inhalert FP alene og salmeterol-FP i forhold til ikke-FP med ICS. Ingen placebo-komparator ble inkludert i denne studien.

I astma-kohorten med 5362 ICS-eksponerte graviditeter i første trimester ble det identifisert 131 diagnostiserte MCMs; 1612 (30 %) ble eksponert for FP eller salmeterol-FP, der 42 diagnostiserte MCMs ble identifisert. Det justerte oddsforholdet for MCMs diagnostisert etter 1 år, var 1,1 (95 % KI: 0,5–2,3) for FP-eksponerte vs. ikke-FP ICS-eksponerte kvinner med moderat astma og 1,2 (95 % KI: 0,7–2,0) for kvinner med betydelig til alvorlig astma. Ingen forskjeller i risikoen for MCMs ble identifisert etter første trimester med eksponering for FP alene versus salmeterol-FP. Absolutt risiko for MCM på tvers av alvorlighetsgraden av astma rangerte fra 2,0 til 2,9 per 100 FP-eksponerte graviditeter, som er sammenlignbart med resultatene fra en studie av 15 840 graviditeter uten eksponering for astmabehandling i General Practice Research Database (2,8 MCM-hendelser per 100 graviditeter).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Når salmeterol og flutikasonpropionat ble inhalert samtidig, var farmakokinetikken til hver substans den samme som den som ble observert når legemidlene ble administrert hver for seg. I studiet av farmakokinetikken kan derfor substansene vurderes hver for seg.

Salmeterol

Salmeterol virker lokalt i lungene, derfor er plasmanivåene ikke en indikator på terapeutisk effekt. I tillegg finnes det bare begrensede data på farmakokinetikken til salmeterol på grunn av tekniske vanskeligheter med å måle de svært lave plasmakonsentrasjoner som sees ved terapeutiske doser (ca. 200 pikogram/ml eller mindre) som oppnås etter inhalasjon.

Flutikasonpropionat

Absolutt biotilgjengelighet av én enkeltdose med flutikasonpropionat hos friske frivillige varierer mellom ca. 5 til 11 % av den nominelle dosen, avhengig av hvilket inhalasjonsutstyr som brukes. Det har vært observert mindre grad av systemisk eksponering av inhalert flutikasonpropionat hos pasienter med astma.

Systemisk absorpsjon skjer hovedsakelig gjennom lungene og er i begynnelsen rask, så langsommere. Restene av den inhalerte dosen svelges, men bidrar minimalt til systemisk eksponering pga. lav absorpsjon og høy førstepassasjemetabolisme 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.

Binding av plasmaprotein er 91 %.

Flutikasonpropionat elimineres veldig raskt fra den systemiske sirkulasjonen. Dette skjer hovedsakelig ved metabolisering til en inaktiv karboksylsyremetabolitt, via cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Andre uidentifiserte metabolitter gjenfinnes også i feces.

Renal clearance av flutikasonpropionat er ubetydelig. Mindre enn 5 % av dosen skilles ut i urinen, hovedsakelig som metabolitter.

Størstedelen av dosen skilles ut i feces som metabolitter og uforandret legemiddel.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Basert på dyrestudier av salmeterol og flutikasonpropionat, gitt hver for seg, var effekter forbundet med forsterkede farmakologiske hendelser eneste relevante funn med tanke på sikkerhet ved bruk hos mennesker.

I reproduksjonsstudier hos dyr er det vist at glukokortikosteroider induserer misdannelser (ganespalte, misdannelser i skjelettet). Disse eksperimentelle resultatene fra dyr synes imidlertid ikke å være relevante for mennesker ved anbefalte doser. Dyrestudier med salmeterol har bare vist embryoføtal toksisitet ved høye eksponeringsnivåer. Etter samtidig administrasjon ble det funnet økt antall tilfeller av forbygging av navlearterie og ufullstendig forbeining av hodeskallen hos rotter ved doser som er forbundet med kjente unormaliteter, induisert av glukokortikoider. Verken salmeterolxinafoat eller flutikasonpropionat har vist potensial for genetisk toksisitet.

Det er vist at drivgassen norfluran, som ikke er en KFK-gass, ikke har noen toksisk effekt, selv ved svært høye konsentrasjoner, langt høyere enn de kliniske doser, hos en rekke dyrearter som ble eksponert daglig i perioder på opptil 2 år.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Liste over hjelpestoffer

Drivgass: Norfluran (HFA 134a).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Etter bruk skal beskyttelseshetten settes på munnstykket igjen ved å trykke den på plass. Metallbeholderen inneholder væske under trykk.

Må ikke oppbevares over 25 ° C. Utsett ikke for temperaturer over 50 ° C. Beholderen må ikke punkteres, ødelegges eller brennes, selv om den tilsynelatende er tom.

I likhet med de fleste legemidler i trykkbeholdere kan effekten av dette legemidlet reduseres når metallbeholderen er kald.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Salmeterol/Fluticasone Cipla består av en aluminiumsbeholder med en tilpasset doseringsventil og en plastpumpe med doseteller og en beskyttelseshette mot støv i en aluminiumspose, som inneholder en pose med silika gel (fuktighetsabsorberende middel).

Hver inhalator er fylt for å avgi 120 tilmålte doser.

Salmeterol/Fluticasone Cipla leveres i pakningsstørrelse på 1 inhalator med 120 tilmålte doser.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Cipla Europe NV
De Keyserlei 58-60, Box-19,
2018 Antwerp,
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

25 mikrogram/125 mikrogram: 13-9659
25 mikrogram/250 mikrogram: 13-9660

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 03.11.2014
Dato for siste fornyelse: 04.08.2019

10. OPPDATERINGSDATO

15.05.2020