

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Relanio 50 mikrogram/250 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos

Relanio 50 mikrogram/500 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje avdelad dos Relanio innehåller:

50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 250 mikrogram flutikasonpropionat.

50 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 500 mikrogram flutikasonpropionat.

Hjälpämne med känd effekt:

Relanio 50 mikrogram/250 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos innehåller 24,677 mg laktosmonohydrat.

Relanio 50 mikrogram/500 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos innehåller 24,427 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Inhalationspulver, avdelad dos.

Vitt pulver.

Relanio innehåller två läkemedel förpackade i två blisterbubblor i endosfolieremсор (dubbelblister). Dessa förvaras i inhalationsenheten Elpenhaler.

Varje dos är avdelad i ett dubbelblister.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Astma

Relanio är indicerad för regelbunden behandling av astma när kombinationsbehandling (långverkande β_2 -agonist och inhalationssteroid) är lämplig för:

- patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och 'vid behovs'-medicinering med inhaled kortverkande β_2 -agonist

eller

- patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande β_2 -agonist.

Kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Relanio är indicerad för symtomatisk behandling av patienter med KOL med ett FEV₁ <60 % av beräknat normalvärde (före bronkdilaterare) och med upprepade försämringsepisoder i sjukdomshistorien samt betydande symtom trots regelbunden behandling med bronkdilaterare.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Administreringsätt: Inhalation

För optimal behandlingseffekt skall patienten instrueras att Relanio skall användas dagligen, även vid symtomfrihet.

Patienten skall regelbundet kontrolleras av läkare för optimal inställning av dosstyrkan.

Doseringen skall endast ändras efter ordination av läkare.

Dosen ska titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås. När symtomkontroll bibehålls med den lägsta styrkan två gånger dagligen kan nästa steg vara ett försök med enbart kortikosteroider. Som alternativ kan de patienter som behöver en långverkande β_2 -stimulerare titreras till Relanio givet en gång dagligen när detta bedöms bibehålla effektiv symtomkontroll. Vid engångsdosering ges dosen företrädesvis på kvällen vid nattliga besvär, respektive på morgonen till de patienter som har mest besvär under dagtid.

Dosen av Relanio skall anpassas till lämplig dos flutikasonpropionat med hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad. Om enskilda patienter skulle behöva dosering utöver rekommenderade doser, skall lämplig dos av β_2 -agonist och/eller kortikosteroid ordineras.

Rekommenderad dosering:

Astma

Vuxna:

En inhalation av 50 mikrogram salmeterol och 250 mikrogram flutikasonpropionat två gånger dagligen

eller

En inhalation av 50 mikrogram salmeterol och 500 mikrogram flutikasonpropionat två gånger dagligen

Relanio kan prövas under kort tid som initial underhållsbehandling till vuxna eller ungdomar med medelsvår kontinuerlig astma (definierat som dagliga symtom, dagligt behov av kortverkande bronkdilaterare och med en medelsvår/svår obstruktivitet), när det är angeläget att få snabb symtomkontroll av astman. I dessa fall rekommenderas som initial dos en inhalation av 50 mikrogram salmeterol och 100 mikrogram flutikasonpropionat två gånger dagligen. När väl symtomkontroll av astman har uppnåtts, bör ny bedömning göras om behandlingen kan trappas ner till enbart inhaled kortikosteroid. Det är viktigt att patienten följs upp regelbundet efter hand som behandlingen trappas ner.

Någon klar fördel har inte visats vid jämförelse med enbart inhaled flutikasonpropionat när ett eller två kriterier för medelsvår astma saknas. Vanligtvis är inhalationssteroider förstahandsval för de flesta patienter. Relanio är inte avsett som initial behandling vid mild astma. Salmeterol/Flutikasonpropionat i styrkan 50 mikrogram/100 mikrogram lämpar sig inte för behandling av vuxna med svår astma; anpassning till lämplig dos av inhaled kortikosteroid rekommenderas innan en fast kombination ges till patienter med svår astma.

KOL

Vuxna:

En inhalation av 50 mikrogram salmeterol och 500 mikrogram flutikasonpropionat två gånger dagligen

Speciella patientgrupper:

Ingen dosändring krävs till äldre eller till patienter med nedsatt njurfunktion.. Erfarenhet av behandling av patienter med nedsatt leverfunktion saknas.

Barn och ungdomar

Relanio ska inte användas av barn eller ungdomar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Försämrad sjukdom

Relanio är inte avsett för behandling av akuta astmasymtom, då en snabb och kortverkande bronkdilaterare skall användas. Patienten skall instrueras att alltid ha sin anfallskuperande inhalator tillgänglig för att behandla akuta astmasymtom.

Behandling med Relanio ska inte påbörjas under en akut svår astmaexacerbation, eller vid en akut eller markant försämring av astman.

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med Relanio. Patienten ska uppmanas att fortsätta med behandlingen, men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med Relanio.

Ökat behov av användning symtomlindrande läkemedel (kortverkande bronkdilatorer) eller minskad respons för symtomlindrande läkemedel tyder på försämrad kontroll, varför patienten bör undersökas av läkare.

Plötslig och progressiv försämrad astmakontroll är potentiellt livshotande, varför patienten då skall uppmanas att omedelbart kontakta läkare för bedömning.

Behandling med ökad dos kortikosteroider bör övervägas.

När symtomen är under kontroll bör man överväga en gradvis nedtrappning av dosen av Relanio. Regelbunden uppföljning av patienterna även under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen av Relanio skall användas (se avsnitt 4.2).

För KOL-patienter med exacerbationer, är behandling med systemiska kortikosteroider vanligtvis indicerat, varför patienter bör instrueras att söka läkare om symtomen försämras med Relanio.

Behandling med Relanio skall inte avbrytas abrupt hos astmapatienter på grund av risk för exacerbationer. Nedtrappning bör ske under läkarkontroll. Symtomförsämring kan också ses hos patienter med KOL när behandlingen avbryts, varför detta bör ske under läkarkontroll.

Som med övriga inhaleda kortikosteroider skall Relanio ges med försiktighet till patienter med aktiv eller vilande lungtuberkulos och fungala, virala eller andra infektioner i luftvägarna. Om nödvändigt bör lämplig behandling omedelbart sättas in.

Kardiovaskulära effekter

I sällsynta fall kan Relanio orsaka hjärtarytmier, t ex supraventrikulär takykardi, extrasystolier, förmaksflimmer och en lätt övergående minskning av serumkalium vid högre terapeutiska doser. Relanio ska ges med försiktighet till patienter med svårare kardiovaskulär sjukdom eller rytmrubbningar i hjärtat och till patienter med diabetes mellitus, tyreotoxikos, obehandlad hypokalemi eller till patienter som är predisponerade för låga serumnivåer av kalium.

Hyperglykemi

I mycket sällsynta fall har förhöjda blodglukosnivåer rapporterats (se avsnitt 4.8). Detta bör beaktas vid förskrivning till patienter med känd diabetes mellitus.

Paradoxal bronkospasm

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsande andning omedelbart och andnöd omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på kortverkande bronkdilatorer och bör behandlas omedelbart. Relanio skall då omedelbart sättas ut. Relanio-behandlingen skall då omedelbart avbrytas. Patienten skall bedömas kliniskt och alternativ terapi ges när det är nödvändigt.

De farmakologiska biverkningarna av β_2 agonist behandling som tremor, palpitationer och huvudvärk har rapporterats men tenderar att vara övergående och minska med regelbunden behandling.

Hjälpämnen

Relanio innehåller laktos. Mängden orsakar vanligtvis inga problem hos laktosintoleranta personer. Hjälpämnet laktos innehåller små mängder av mjölkproteiner som kan orsaka allergiska reaktioner.

Systemiska kortikosteroideffekter

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med alla kortikosteroider, särskilt efter höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges per os. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, minskad bentäthet, katarakt och glaukom och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn). **Det är därför angeläget att patienten följs regelbundet och att dosen av kortikosteroid i inhalation minskas till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll av astman uppnås.**

Långtidsbehandling med inhalationssteroider i höga doser kan leda till binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris. I mycket sällsynta fall har binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris inträffat vid doser mellan 500 och 1 000 mikrogram flutikasonpropionat. Akut binjurebarkkris kan utlösas av t ex trauma, kirurgi, infektion eller snabb reduktion av dosen. Debutsymtomen är vanligen okaraktäristiska och kan omfatta anorexi, magsmärtor, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, hypotension, nedsatt medvetandegrad, hypoglykemi och kramper. Tillägg av perorala kortikosteroider bör övervägas vid olika stressituationer eller vid elektiva kirurgiska ingrepp.

Inhalationsbehandling med flutikasonpropionat minskar normalt behovet av orala steroider, men för patienter som överförs från orala steroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjurereserv under avsevärd tid. Denna patientgrupp bör därför behandlas med försiktighet och binjurebarkfunktionen monitoreras regelbundet. Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer kan också vara i riskzonen.

Möjligheten av undertryckt binjurfunktion bör alltid beaktas vid olika stressituationer, så att adekvat kortikosteroidbehandling insätts. Bedömning av omfattningen av den försämrade binjurfunktionen kan kräva specialistkonsultation före elektiva ingrepp.

Ritonavir kan kraftigt förhöja plasmanivåerna av flutikasonpropionat. Samtidig användning ska därför undvikas såvida inte nyttan för patienten överväger risken för systembiverkningar av kortikosteroiden i vilket fall patienten ska övervakas för systembiverkningar av kortikosteroid. Risken för systembiverkningar ökar också när flutikasonpropionat kombineras med andra potenta CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel innehållande kobicistat (se avsnitt 4.5).

Pneumoni hos patienter med KOL

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalerade kortikosteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhalerade kortikosteroider när det gäller pneumoniriskens storleksordning.

Läkare bör vara fortsatt vaksamma när det gäller möjlig utveckling av pneumoni hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på sådana infektioner överlappar symtomen på KOL-exacerbationer.

Riskfaktorer för pneumoni hos patienter med KOL inkluderar nuvarande rökning, hög ålder, lågt kroppsmasseindex (BMI) och allvarlig KOL.

Interaktioner med potenta CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av ketokonazol med systemisk effekt ger en signifikant ökad systemisk exponering av salmeterol. Detta kan leda till ökade systemiska effekter (t.ex. förlängd QTc-intervall och palpitationer). Samtidig behandling med ketokonazol eller andra potenta

CYP3A4-hämmare bör undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av salmeterolbehandling (se avsnitt 4.5).

Synrubbnings

Synrubbnings kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbnings bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar som central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Pediatrisk population

Relanio är inte indicerat för användning hos barn och ungdomar under 18 år.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

β adregena blockerare kan både försvaga eller förstärka effekten av salmeterol. Både selektiva och icke-selektiva β blockerare skall undvikas såvida ej tvingande skäl föreligger. Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid β_2 agonist behandling. Särskild försiktighet rekommenderas vid akut svår astma eftersom denna effekt kan förstärkas av samtidig behandling med xantinderivat, steroider och diuretika.

Samtidig användning av andra β -adrenerga läkemedel kan ha en potentiell additiv effekt.

Flutikasonpropionat

Under normala förhållanden uppnås endast låga plasmakoncentrationer av inhalerat flutikasonpropionat på grund av höggradig första passage metabolism och högt systemiskt clearance genom metabolism av cytokrom CYP3A4 i tarm och lever. Betydelsefulla kliniska interaktioner är därför osannolika.

En interaktionsstudie på friska individer med intranasalt flutikasonpropionat visade att ritonavir (ett höggradigt potent cytokrom CYP3A4-hämmande läkemedel) 100 mg två gånger dagligen, ökade plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat flera hundra gånger. Som en följd av detta minskade serumkortisolkoncentrationen markant. Information om denna interaktion saknas för inhalerat flutikasonpropionat, men kraftigt förhöjda plasmanivåer av flutikasonpropionat kan förväntas. Fall av Cushings syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats. Kombinationen bör undvikas såvida inte nyttan överväger den förhöjda risken för systembiverkningar av glukokortikoiden.

I en liten studie på friska frivilliga visades att den något mindre potenta CYP3A-hämmaren ketokonazol ökade expositionen med 150% efter en singeldos inhalerat flutikasonpropionat. Som en följd av detta sågs en markant minskning av plasmakortisol jämfört med enbart flutikasonpropionat. Samtidig behandling med andra potenta CYP3A-hämmare, såsom itraconazol och läkemedel innehållande kobicistat, och måttliga CYP3A-hämmare, såsom erytromycin, förväntas också öka den systemiska exponeringen för flutikasonpropionat och risken för systembiverkningar. Kombinationer ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den potentiellt förhöjda risken för systembiverkningar av kortikosteroider och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systembiverkningar av kortikosteroider.

Salmeterol

Potenta CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av ketokonazol (400 mg peroralt en gång dagligen) och salmeterol (inhalation à 50 mikrogram två gånger dagligen) till 15 friska frivilliga under 7 dagar resulterade i en signifikant ökning i plasmakoncentrationen av salmeterol (1,4-faldig ökning i $c_{\max}$ och 15-faldig ökning i AUC). Detta kan leda till en ökad incidens av andra systemiska effekter av salmeterolbehandling (t.ex. förlängning av QTc-intervallet och palpitationer) jämfört med behandling med salmeterol eller ketokonazol var för sig (se avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta effekter sågs inte på blodtryck, hjärtrytm, blodglukos eller kaliumnivåer i blodet. Samtidig administrering med ketokonazol ökade inte elimineringshalveringstiden för salmeterol eller gav ökad ackumulering av salmeterol med upprepad dosering.

Samtidig administrering av ketokonazol bör undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av salmeterolbehandling. Det finns sannolikt en liknande risk för interaktion med andra potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. itraconazol, telitromycin, ritonavir).

Måttliga CYP 3A4-hämmare

Samtidig administrering av erytromycin (500 mg peroralt tre gånger dagligen) och salmeterol (inhalation à 50 mikrogram 2 gånger dagligen) till 15 friska frivilliga under 6 dagar resulterade i en liten men icke-statistisk signifikant ökning i plasmakoncentrationen för salmeterol (1,4-faldig ökning i $c_{\max}$ och 1,2-faldig ökning i AUC). Samtidig administrering av erytromycin associerades inte med någon annan allvarlig biverkan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga data på människa. Djurstudier har emellertid inte visat några effekter av salmeterol eller flutikasonpropionat på fertiliteten.

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonataltoxicitet relaterad till salmeterol eller flutikasonpropionat. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter efter administrering av β_2 -agonister och glukokortikosteroider (se avsnitt 5.3).

Gravida kvinnor skall endast behandlas med Relanio då den förväntade nyttan för modern överväger varje tänkbar risk för fostret.

Vid behandling av gravida kvinnor bör alltid lägsta effektiva dos av flutikasonpropionat eftersträvas samtidigt som risken med ett försämrat astmatillstånd måste beaktas.

Amning

Det är okänt om salmeterol och flutikasonpropionat/metaboliter utsöndras i bröstmjölken.

Studier har visat att salmeterol och flutikasonpropionat samt deras metaboliter utsöndras i bröstmjölken hos digivande råttor.

En risk för ammande nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med salmeterol/flutikasonpropionat efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Salmeterol/flutikasonpropionat har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner..

4.8 Biverkningar

Eftersom Relanio innehåller både salmeterol och flutikasonpropionat kan samma typ och samma svårighetsgrad av biverkningar förväntas som finns rapporterade för respektive substans. Samtidig administrering av de två substanserna har inte bidragit till ytterligare förekomst av biverkningar.

Biverkningar som har relaterats till salmeterol/flutikasonpropionat anges nedan och är klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvensintervallen är definierade som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10,000$ till $< 1/1000$), ingen känd frekvens (kan inte fastställas utifrån tillgänglig data). Frekvenserna har härletts från kliniska försöksdata.

Förekomst för placebo har inte beaktats.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Candidainfektion i munhåla och svalg Pneumoni (hos KOL-patienter) Bronkit Candidainfektion i esofagus	Vanliga Vanliga ^{1, 3, 5} Vanliga ^{1, 3} Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner i form av: Kutana överkänslighetsreaktioner Angioödem (huvudsakligen i ansikte, munhåla och svalg) Andningssymtom (dyspné) Andningssymtom (bronkospasm) Anafylaktiska reaktioner, inkl anafylaktisk chock	Mindre vanliga Sällsynta Mindre vanliga Sällsynta Sällsynta
Endokrina störningar	Cushings syndrom, Cushingliknande symtom, binjurebarksuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet	Sällsynta ⁴
Metabolism och nutrition	Hypokalemi Förhöjda blodglukosnivåer	Vanliga ³ Mindre vanliga ⁴
Psykiska störningar	Oro Sömnsvårigheter Beteendestörningar, inklusive psykomotorisk hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn) Depression, aggression (främst hos barn)	Mindre vanliga Mindre vanlig Sällsynta Ingen känd frekvens

Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Tremor	Mycket vanliga ¹ Mindre vanliga
Ögon	Katarakt, Glaukom Dimsyn	Mindre vanliga Sällsynta ⁴ Ingen känd frekvens ⁴
Hjärtat	Palpitationer Takykardi Hjärtarytmi (inklusive supraventrikulär takykardi och extrasystolier) Förmaksflimmer Angina pectoris	Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta Mindre vanliga Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Nasofaryngit Halsirritation Heshet/dysfoni Sinusit Paradoxal bronkospasm	Mycket vanliga ^{2,3} Vanliga Vanliga Vanliga ^{1, 3} Sällsynta ⁴
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Vanliga ^{1,3}
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramp Frakturer Artralgi Myalgi	Vanliga Vanliga ^{1,3} Vanliga Vanliga

¹ Rapporteras också frekvent i placebogrupperna

² Rapporteras också mycket frekvent i placebogruppen

³ Rapporteras under 3-årsperiod i en KOL-studie

⁴ Se avsnitt 4.4

⁵ Se avsnitt 5.1

Beskrivning av utvalda biverkningar

Farmakologiska biverkningar av β_2 -agonister såsom tremor, palpitationer och huvudvärk har rapporterats men är ofta övergående och minskar vid regelbunden behandling.

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med en ökad väsande andning omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande bronkdilaterare och bör behandlas omedelbart. Behandlingen med Relanio ska avbrytas omedelbart och patienten utvärderas, vid behov ska alternativ behandling sättas in.

På grund av flutikasonpropionat-komponenten kan heshet och candidainfektion (torsk) i munhåla och svalg och sällsynt i esofagus förekomma hos vissa patienter. Både heshet och förekomst av candidainfektion i munhåla och svalg kan lindras genom att skölja munnen med vatten och/eller borsta tänderna efter användning av produkten. Symtomgivande candidainfektion i munhåla och svalg kan behandlas med lokalt verkande fungicida läkemedel under fortsatt behandling med Relanio.

Pediatrika populationen

Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression och hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.4). Barn kan också uppleva oro, sömnsvårigheter och förändringar i beteendet, inklusive hyperaktivitet och irritabilitet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Data från kliniska studier angående överdosering med Relanio.
Överdoser med respektive substans beskrivs nedan:

Tecken och symtom på överdosering med salmeterol är yrsel, ökat systoliskt blodtryck, tremor, huvudvärk och takykardi. Om behandling med Relanio måste avbrytas på grund av överdosering av beta-agonistkomponenten, bör ersättning med lämplig steroidterapi övervägas. Dessutom kan hypokalemi förekomma och därför bör serumkaliumnivåerna övervakas. Kaliumbehandling bör övervägas.

Akut överdosering: doser som vida överstiger rekommenderade doser av flutikasonpropionat och som inhaleras under kort tid kan leda till tillfällig suppression av binjurefunktionen. Detta fordrar inte några akuta åtgärder, eftersom binjurefunktionen återhämtar sig inom några dagar, vilket kan verifieras med plasmakortisolmätningar.

Kronisk överdosering med flutikasonpropionat i inhalation:

Binjurefunktionen bör övervakas och behandling med systemisk kortikosteroid kan bli nödvändig. När patienten är stabil bör behandling fortsätta med rekommenderad dos av inhalerad kortikosteroid. Se under avsnitt 4.4: risk för binjurebarksuppression.

Vid fall med både akut och kronisk överdosering med flutikasonpropionat bör behandling med Relanio fortsätta i lämplig dos för symptomkontroll.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller övriga medel, exkl. antikolinergika
ATC-kod: R03AK06

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt:

Relanio innehåller salmeterol och flutikasonpropionat som har olika verkningsmekanismer.

Verkningsmekanismen för respektive substans beskrivs nedan:

Salmeterol:

Salmeterol är en selektiv långverkande (12 timmar) β_2 -adrenoceptoragonist med en lång sidokedja som binder till receptorns "exo-site".

Salmeterol har en bronkdilaterande effekt under en längre tid, minst 12 timmar, än rekommenderade doser av konventionella kortverkande β_2 -agonister.

Flutikasonpropionat:

Flutikasonpropionat som inhaleras i rekommenderade doser har en antiinflammatorisk glukokortikoid effekt i lungorna som leder till minskade symtom och astmaexacerbationer utan de biverkningar som ses vid systemiskt givna kortikosteroider.

Klinisk effekt och säkerhet

Salmeterol/flutikasonpropionat i kliniska prövningar vid astma

I en 12-månadersstudie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) på 3416 vuxna och ungdomar med kontinuerliga astmabesvär jämfördes effekt och säkerhet med salmeterol mot behandling med enbart inhalerad kortikosteroid (flutikasonpropionat) för att fastställa om det var möjligt att uppnå målen med astmabehandling. Behandlingen trappades upp var 12:e vecka tills

'Total kontroll' ** åstadkoms eller högsta dosen av studiemedicinen uppnåddes.

GOAL visade att fler patienter som behandlades med salmeterol/flutikasonpropionat uppnådde astmakontroll än patienter som behandlades enbart med inhalerad kortikosteroid, och denna kontroll uppnåddes med en lägre kortikosteroiddos.

Välkontrollerad astma uppnåddes snabbare med salmeterol/flutikasonpropionat än med enbart inhalerad kortikosteroid. Behandlingstiden för 50 % av deltagarna att uppnå en första välkontrollerad vecka var 16 dagar för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med 37 dagar för inhalerad kortikosteroid. I subgruppen steroidnaiva astmatiker var tiden till fram en välkontrollerad vecka 16 dagar för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med 23 dagar för inhalerad kortikosteroid.

De totala studieresultaten visar:

Antal patienter (i procent) som uppnådde *Väl-kontrollerad (WC) och **Total- kontrollerad (TC) astma under 12 månader				
Behandling före studien	Salmeterol/flutikasonpropionat		Flutikasonpropionat	
	WC	TC	WC	TC
Inga ICS (SABA enbart)	78 %	50 %	70 %	40 %
Lågdos ICS (≤500 mikrogram BDP eller liknande/dag)	75 %	44 %	60 %	28 %
Medeldos ICS (>500 till 1 000 mikrogram BDP eller liknande/dag)	62 %	29 %	47 %	16 %
Poolade resultat av de 3 behandlings-nivåerna	71 %	41 %	59 %	28 %

* Väl-kontrollerad astma; ≤ 2 dagar med symptom score över 1 (symptom score 1 definieras som "symptom under en kort period av dagen), eller tillfällig användning av kortverkande beta-2-agonist under ≤ 2 dagar och ≤ 4 tillfällen/vecka, eller lungfunktion ≥ 80 % av beräknat morgon peak expiratory flow (PEF) värde samt inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som föranledde ändrad terapi.

** Total-kontrollerad astma: inga symtom, ingen användning av kortverkande beta-2-agonist, lungfunktion ≥ 80 % av beräknat morgon peak expiratory flow (PEF) värde, inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som föranledde ändrad terapi.

Resultaten från denna studie tyder på att salmeterol/flutikasonpropionat 50/100 mikrogram två gånger dagligen kan övervägas som initial underhållsbehandling till patienter med medelsvåra kontinuerliga astmabesvär, när det är angeläget att få en snabb symptomkontroll av astman (se avsnitt 4.2).

I en dubbelblind, randomiserad parallellgruppstudie med 318 patienter från 18 år med kontinuerlig astma, utvärderades säkerhet och tolerabilitet efter administrering av två doser två gånger dagligen (dubbel dos) av salmeterol/flutikasonpropionat under två veckor. Studien visade att en dubbling av dosen av salmeterol/flutikasonpropionat i alla styrkor, i upp till 14 dagar, ger en liten ökning av β -agonistrelaterade biverkningar (tremor: 1 patient [1 %] mot 0; palpitationer: 6 [3 %] mot 1 [<1 %]; muskelkramp: 6 [3 %] mot 1 [<1 %]) och en liknande incidens av inhalerade kortikosteroidrelaterade biverkningar (t.ex. candidainfektion i munhåla och svalg: 6 [6 %] mot 16 [8 %]; heshet: 2 [2 %] mot 4 [2 %]) jämfört med en dos två gånger om dagen. Den lilla ökningen av beta-agonistrelaterade biverkningar bör tas med i läkarens bedömning om en dubbling av dosen av salmeterol/flutikasonpropionat övervägs när vuxna patienter behöver tilläggsmedicinering med inhalerade kortikosteroider under en kort period (upp till 14 dagar).

Salmeterol/flutikasonpropionat i kliniska studier vid KOL

TORCH är en studie som pågick under tre år för att utvärdera effekten av behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 mikrogram två gånger dagligen, salmeterol 50 mikrogram två gånger dagligen, flutikasonpropionat (FP) 500 mikrogram två gånger dagligen eller placebo på total dödlighet hos KOL-patienter. KOL-patienter med ett utgångsvärde (före bronkdilaterare) på $FEV_1 < 60$ % av förväntat normalvärde randomiserades till dubbelblindmedicinering. Under studien var ordinarie KOL-terapi tillåten med undantag för andra inhalerade kortikosteroider, långverkande bronkodilaterare och långtidsbehandling med systemiska kortikosteroider. Treårsöverlevnadsstatus fastställdes för alla patienter oavsett om studiemedicineringen avbrutits eller inte. Primär effektvariabel (primary endpoint) var reducerad mortalitet oavsett orsak efter tre år för salmeterol/flutikasonpropionat mot placebo.

	Placebo N=1524	Salmeterol 50 N=1521	FP 500 N=1534	Salmeterol/FP 50/500 N=1533
Alla dödsfall efter 3 år				
Antal dödsfall (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Hazard Ratio vs Placebo (KI)	N/A	0,879 (0,73, 1,06)	1,060 (0,89, 1,27)	0,825 (0,68, 1,00)
p-värde		0,180	0,525	0,052 ¹
Hazard Ratio	N/A	0,932	0,774	N/A

Relanio 50/500 vs aktiva substanser (KI)		(0,77, 1,13)	(0,64, 0,93)	
p-värde		0,481	0,007	
¹ Ej signifikant p-värde efter justering för 2 interimanalyser av den primära effektjämförelsen från en log-rankningsanalys stratifierad för rökvanor				

En trend mot förlängd överlevnad sågs hos dem som behandlats med salmeterol/flutikasonpropionat jämfört mot placebo under treårsperioden; emellertid uppnåddes inte den statistiska signifikansnivån $p \leq 0,05$.

Antal patienter som dog inom 3 år på grund av KOL-relaterade orsaker var 6,0 % för placebo, 6,1 % för salmeterol, 6,9 % för FP och 4,7 % för salmeterol/flutikasonpropionat.

Antalet medelsvåra till svåra exacerbationer per år reducerades signifikant med salmeterol/flutikasonpropionat-behandling jämfört med salmeterol, FP och placebo (i medeltal för salmeterol/flutikasonpropionat-gruppen 0,85 jämfört mot 0,97 i salmeterolgruppen, 0,93 i FP-gruppen och 1,13 för placebo). Detta motsvarar en minskning av antal medelsvåra till svåra exacerbationer med 25 % (95 % CI: 19 % till 31 %; $p < 0,001$) jämfört mot placebo, 12 % jämfört mot salmeterol (95 % CI: 5 % till 19 %, $p = 0,002$) och 9 % jämfört mot FP (95 % CI: 1 % till 16 %, $p = 0,024$). Salmeterol och FP reducerade signifikant antalet exacerbationer jämfört mot placebo med 15 % (95 % CI: 7 % till 22 %; $p < 0,001$) respektive 18 % (95 % CI 11 % till 24 %; $p < 0,001$).

Hälsorelaterad livskvalitet, mätt med St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), förbättrades av alla aktiva behandlingsregimer jämfört mot placebo. Den genomsnittliga förbättringen under de tre åren var för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört mot placebo -3,1 enheter (95 % CI: -4,1 till -2,1; $p < 0,001$), jämfört mot salmeterol -2,2 enheter ($p < 0,001$) och jämfört mot FP -1,2 enheter ($p = 0,017$). En minskning med 4 enheter betraktas som kliniskt relevant.

Under 3-årsperioden uppskattades sannolikheten att pneumoni skulle rapporteras som biverkning till 12,3 % för placebo, 13,3 % för salmeterol, 18,3 % för FP och 19,6 % för salmeterol/flutikasonpropionat (Hazard ratio för salmeterol/flutikasonpropionat mot placebo: 1,64, 95 % CI: 1,33 till 2,01, $p < 0,001$). Ingen ökning av antal dödsfall sågs som relaterades till pneumoni; antal dödsfall under behandlingstiden som pneumoni bedömdes vara primärorsaken var 7 för placebo, 9 för salmeterol, 13 för FP och 8 för salmeterol/flutikasonpropionat. Det fanns inte någon signifikant skillnad i fraktureförekomst (5,1 % placebo; 5,1 % salmeterol; 5,4 % FP och 6,3 % salmeterol/flutikasonpropionat. Hazard ratio för salmeterol/flutikasonpropionat mot placebo: 1,22, 95 % CI: 0,87 till 1,72, $p = 0,248$).

Placebokontrollerade kliniska studier under 6 och 12 månader har visat att regelbunden användning av salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 mikrogram förbättrar lungfunktionen och minskar andfåddhet samt minskar vid behovsmedicinering för att lindra symtom.

Studierna SCO40043 och SCO100250 var randomiserade, dubbelblinda, parallellgrupperade replikatstudier i vilka effekten av salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gånger dagligen (en dos som inte är godkänd för behandling av KOL inom EU) jämfördes med salmeterol 50 mikrogram 2 gånger dagligen med avseende på årliga frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer hos KOL-patienter med ett FEV₁ 50 % mindre än förväntat och en historia av exacerbationer. Måttliga/svåra exacerbationer definierades som förvärrade symtom som krävde behandling med orala kortikosteroider och/eller antibiotika eller hospitalisering av patient.

Studierna hade en run-in period på 4 veckor, under vilken alla patienter fick märkt salmeterol/FP 50/250 för att standardisera KOL-terapin och stabilisera sjukdom innan randomisering till blindad studiemedicinering under 52 veckor. Patienter randomiserades 1:1 för salmeterol/FP 50/250 (totalt ITT n=776) eller salmeterol (totalt ITT n=778). Innan run-in, avbröt patienterna tidigare KOL-medicinering med undantag av kortverkande bronkdilaterare. Användning av samtidig inhalerade långverkande bronkdilaterare (β_2 -agonister och antikolinergika), kombinationsprodukter med ipratropium/salbutamol, orala β_2 -agonister och teofyllinpreparat var inte tillåtna under behandlingsperioden. Orala kortikosteroider och antibiotika var tillåtna för akut behandling av KOL-exacerbationer med specifika riktlinjer för användning. Patienter använde salbutamol vid behov under hela studierna.

Resultaten av båda studierna visade att behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 resulterade i en signifikant lägre årlig frekvens av måttliga/svåra exacerbationer jämfört med salmeterol (SCO40043: 1.06 och 1.53 per objekt per år, respektive, rate ratio på 0.70, 95 % KI: 0.58 till 0.83, $p<0.001$). SCO100250: 1,10 och 1,59 per objekt per år, respektive, rate ratio på 0.70, 95 % KI: 0.58 till 0.83, $p<0.001$). Resultaten för de sekundära effektivitetsmåten (tid till första måttliga/svåra exacerbationer, årliga antalet exacerbationer som krävde orala kortikosteroider och fördosering på morgonen FEV₁) gynnade signifikant salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram två gånger dagligen framför salmeterol. Biverkningsprofilen var liknande med undantag av en högre incidens pneumonier och kända bieffekter (candidias och dysfoni) i gruppen som behandlades med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gånger dagligen jämfört med salmeterol. Pneumoni-relaterade händelser rapporterades för 55 (7 %) patienter i gruppen som behandlades med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram två gånger dagligen och 25 (3 %) patienter i gruppen som behandlades med salmeterol. Den ökade incidensen av rapporterade pneumonier med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram två gånger dagligen verkar vara av liknande omfattning som incidensen som rapporterades efter behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 mikrogram två gånger dagligen i TORCH.

Astma

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART)

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) var en amerikansk studie som pågick under 28 veckor och som utvärderade säkerheten av salmeterol jämfört med placebo som tillägg till den vanliga behandlingen hos vuxna och ungdomar. Även om det inte fanns några signifikativa skillnader i det primära effektmåttet för det kombinerade antalet andningsrelaterade dödsfall och andningsrelaterade livshotande tillstånd, visade studien en signifikativ ökning av astmarelaterade dödsfall hos patienter som tog salmeterol (13 dödsfall av 13 176 patienter som behandlades med salmeterol jämfört med 3 dödsfall av 13 179 patienter med placeboeffekt. Studien var inte utformad för att bedöma effekterna av konkurrerande inhalering av kortikosteroider och endast 47 % av deltagarna angav att de inhalerade kortikosteroider vid studiens början.

Säkerhet och effektivitet vid inhalering av salmeterol-FP jämfört med bara FP vid astma
Två 26 veckor långa studier utförda på flera center genomfördes för att jämföra säkerheten och effektiviteten av salmeterol-FP jämfört med bara FP, en på vuxna och ungdomar (AUSTRI-försöket) och en på barn mellan 4-11 år (VESTRI-försöket). I båda studierna hade deltagarna måttliga till svåra astmabesvär med astmarelaterade sjukhusvistelser eller astmaexacerbation under föregående år. Det primära syftet med studien var att fastställa om behandling med inhalerade kortikosteroider kompletterad med LABA (salmeterol-FP), är sämre än inhalering av enbart kortikosteroider (FP), med avseende på risken för allvarliga astmarelaterade händelser (astmarelaterade sjukhusvistelser, endotrakeal intubation och dödsfall). Det sekundära effektivitetssyftet med dessa studier var att bedöma om inhalerade

kortikosteroider/LABA (salmeterol-FP) var bättre än endast behandling med inhalerade kortikosteroider (FP) avseende svår astmaexacerbation (definierat som försämring av astmabesvär som kräver systemisk användning av kortikosteroider i minst 3 dagar eller inläggning på sjukhus eller besök på akuten på grund av astmabesvär som krävde systemiska kortikosteroider).

Totalt 11 679 och 6 208 deltagare valdes ut slumpmässigt och fick behandling i AUSTRI-respektive VESTRI-försöken. För det primära effektmåttet för säkerhet, var det inte sämre i någon av studierna (se tabellen nedan).

Svåra astmarelaterade händelser i de 26 veckor långa AUSTRI- och VESTRI-försöken

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n=5 834)	Enbart FP (n=5 845)	Salmeterol-FP (n=3 107)	Enbart FP (n=3 101)
Sammanfattat effektmått (astmarelaterad sjukhusvistelse, endotrakeal intubation eller dödsfall)	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	
Dödsfall	0	0	0	0
Astmarelaterad sjukhusvistelse	34	33	27	21
Endotrakeal intubation	0	2	0	0

^a Om den övre KI-skattningen med 95 % konfidensgrad, avseende den relativa risken var mindre än 2,0 konstaterades att den inte var sämre.

^b Om den övre KI-skattningen med 95 % konfidensgrad, avseende den relativa risken var mindre än 2, 675, konstaterades det att den inte var sämre.

För det sekundära effektmåttet för effektivitet förkortades tiden till första astmaexacerbationen för salmeterol-FP jämfört med FP i båda studierna, men bara i AUSTRI-försöket var det statistiskt signifikant.

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-FP (n=5 834)	Enbart FP (n=5 845)	Salmeterol-FP (n=3 107)	Enbart FP (n=3101)
Antal deltagare med astmaexacerbation	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)	

Astmaläkemedel som innehåller flutikasonpropionat under graviditet

En epidemiologisk retrospektiv observationell kohortstudie som använde sig av elektroniska hälsovårdsregister från Storbritannien genomfördes för att utvärdera risken för större medfödda missbildningar (MCM) efter att under den första delen av graviditeten exponerats för enbart inhalerad FP eller salmeterol-FP jämfört med inhalerade kortikosteroider som inte innehöll FP.

Ingen placebojämförelse inkluderades i studien.

Inom astmakohorten som bestod av 5 362 graviditeter exponerade för inhalerade kortikosteroider under den första delen av graviditeten, identifierades 131 diagnostiserade fall av MCM. 1 612 (30 %) hade exponerats för FP eller salmeterol-FP, av vilka 42 diagnostiserade fall av MCM identifierades. Det justerade oddsförhållandet för diagnostiserade MCM efter 1 år var 1,1 (95 % KI: 0,5-2,3) för de kvinnor med måttlig astma som exponerats för FP jämfört med de som inhalerat kortikosteroider utan FP och 1,2 (95 % KI: 0,7-2,0) för kvinnor med betydande till svår astma. Inga skillnader i risk för MCM identifierades efter den första delen av graviditeten vid exponering av enbart FP jämfört med salmeterol-FP. Absoluta risker för större medfödda missbildningar beroende på hur svåra astmabesvären var gick från 2,0 till 2,9 per 100 FP-exponerade graviditeter vilket kan jämföras med resultaten från en studie med 15 840 graviditeter från forskningsdatabasen General Practice Research Database, där ingen astmabehandling gavs (2,8 MCM-händelser per 100 graviditeter).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ur farmakokinetisk synvinkel kan substanserna bedömas var för sig:

Salmeterol:

Salmeterol verkar lokalt i lungan. Plasmanivåer kan därför inte utgöra ett mått på terapeutisk effekt.

Endast begränsad farmakokinetisk data finns för övrigt tillgänglig för salmeterol på grund av tekniska svårigheter att mäta substansen i plasma. Detta beror på de låga plasmakoncentrationerna vid terapeutiska doser (cirka 200 pikogram/ml eller mindre) som uppnås efter inhalation.

Flutikasonpropionat:

Den absoluta biotillgängligheten efter en singeldos inhalation av flutikasonpropionat varierar hos friska personer mellan 5 till 11 % av den nominella dosen beroende på vilken inhalator som används. Hos astmatiker eller KOL-patienter har en lägre grad av systemexposition observerats efter inhalation av flutikasonpropionat.

Den systemiska absorptionen sker huvudsakligen via lungorna och är initialt snabb, men sedan utdragen. Den del av dosen som sväljs efter inhalation bidrar endast till en låg systemexposition. Den orala biotillgängligheten är mindre än 1 % på grund av låg vattenlöslighet och höggradig första passage metabolism. Systemexpositionen ökar linjärt med ökad inhalerad dos.

Fördelningen av flutikasonpropionat karaktäriseras av högt plasma-clearance (1 150 mL/min), en stor distributionsvolym vid steady-state (cirka 300 L) och en terminal halveringstid på cirka 8 timmar.

Plasmaproteinbindningen är 91 %.

Flutikasonpropionat elimineras snabbt ur systemkretsloppet. Detta sker främst genom metabolism av CYP 3A4 enzymer till en inaktiv karboxylsyremetabolit. Metaboliter med okänd struktur har också återfunnits i feces.

Flutikasonpropionats renala clearance är negligerbart. Mindre än 5 % av dosen utsöndras i urinen, huvudsakligen som metaboliter. Större delen av dosen utsöndras i feces som metaboliter och oförändrat läkemedel.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den enda säkerhetsaspekten för humanbruk som framkommit vid djurstudier, där salmeterol och flutikasonpropionat som administrerats var för sig, är effekter beroende på förstärkta farmakologiska aktiviteter.

I djurförsök har kortikosteroider visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspalt, skelettmissbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Djurexperimentella data har visat embryo-/fostertoxisk effekt endast vid exponering för höga nivåer salmeterol. Vid samtidig administrering av båda substanserna ökade incidensen av transposition av navelartär och ofullständig ossifiering av occipitalbenet hos råttor vid doser som medförde kända glukokortikoid-inducerade missbildningar. Varken salmeterol eller flutikasonpropionat har visat sig vara en potentiell risk för genetisk toxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Relanio innehåller två läkemedel förpackade i två Al-blisterbubblor i endosfolieremсор (dubbelblister). Dessa förvaras i inhalationsenheten Elpenhaler.

Folien skyddar inhalationspulvret från påverkan av den omgivande luften.

Varje dos är avdelad i ett dubbelblister.

Varje kartong innehåller en inhalationsenhet Elpenhaler med 30 Al-dubbelblister.

(provförpackning) 30 doser per förpackning.

Varje kartong innehåller en inhalationsenhet Elpenhaler med 60 Al-dubbelblister. 60 doser per förpackning.

Varje kartong innehåller en inhalationsenhet Elpenhaler med 30 Al-dubbelblister och en extra behållare med ytterligare 30 Al-dubbelblister. 60 doser per förpackning.

Varje kartong innehåller tre inhalationsenheter Elpenhaler med 60 Al-dubbelblister i varje. 180 doser per förpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För att säkerställa korrekt administration av läkemedlet ska patienten instrueras i användning av inhalatorn av en läkare eller annan sjukvårdspersonal.

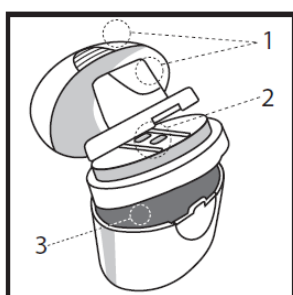
BRUKSANVISNING FÖR OCH HANTERING AV ELPENHALER

Följande är en patientinstruktion för korrekt inhalation av de två läkemedlen (salmeterol och flutikason) som är förpackade i de två blisterbubblorna i endosremsan (dubbelblistret) som förvaras i Elpenhaler.

BESKRIVNING

Elpenhaler är en enhet för samtidig inhalation av två läkemedel i form av pulver. Läkemedlen bildar en läkemedelskombination. Varje läkemedel är förpackat separat i en av de två blisterbubblorna i det specialutformade dubbelblistret.

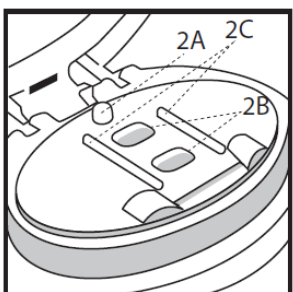
Dubbelblistret innehåller en (1) dos av läkemedelskombinationen.



Elpenhaler består av 3 delar:

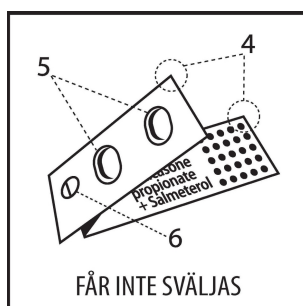
- Munstycket med locket **(1)**.
- Ytan **(2)** som dubbelblistret placeras på (läkemedlets stödyta).
- Behållaren **(3)** där dubbelblistret förvaras.

De tre delarna är sammankopplade och kan öppnas separat.



Läkemedlets stödyta består av:

- En fästpunkt **(2A)** där dubbelblistret fästs.
- Två håligheter **(2B)** där de två blisterbubblorna på dubbelblistret placeras.
- Två skenor **(2C)** som håller fast dubbelblistret i rätt läge på stödytan.

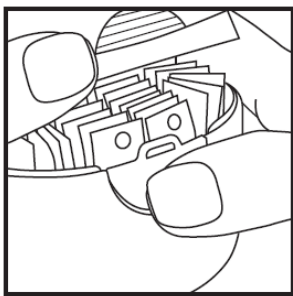


Dubbelblistret innehåller:

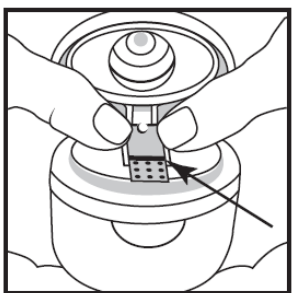
- Två folieblad av aluminium **(4)**
- Två blisterbubblor **(5)**, en som innehåller salmeterol och den andra flutikasonpropionat.
- Ett hål **(6)**.

ANVÄNDNING AV ELPENHALER

A. Förbereda enheten



Öppna behållaren genom att trycka som figuren visar, ta ut ett dubbelblister och stäng behållaren igen.



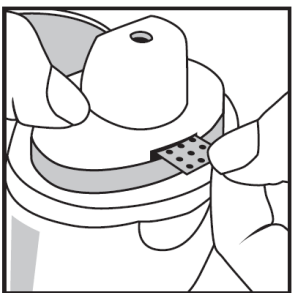
Ta ut munstycket helt genom att trycka lätt på remsområdet.

Lås upp och skjut munstycket bakåt för att blotta läkemedlets stödyta.

Håll dubbelblistret med den glansiga sidan uppåt, för att se det blå strecket som pilen visar i figuren. Remsans etikettyta ska vara vänd nedåt.

Placera remsans hål dubbelblistret på fästpunkten på läkemedlets stödyta. Genom att trycka lätt fäster du dubbelblistret ordentligt på fästpunkten.

De två blisterbubblorna på dubbelblistret passar in i håligheterna på läkemedlets stödyta och hållarna håller fast dubbelblistret i rätt läge.

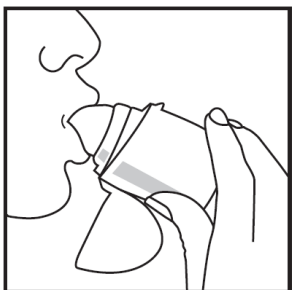


Stäng munstycket och dra i horisontell riktning bort den utstickande präglade delen av remsan så att den lossnar.

Dosen är nu redo att inhaleras.

B. Inhalation av dosen

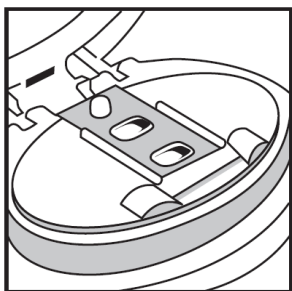
Håll undan enheten från munnen. Andas ut helt. Var noga med att inte andas ut på munstycket på enheten. Placera Elpenhaler i munnen med läpparna tätt runt munstycket.



Andas in djupt och långsamt genom munnen (och inte genom näsan) tills lungorna är fyllda.

Håll andan i cirka 5 sekunder eller så länge som du kan och avlägsna samtidigt enheten från munnen.

Andas ut och fortsätt att andas normalt.



Öppna munstycket. Du ser att du har andats in allt pulvret och att blisterbubblorna på dubbelblistret är tomma. Avlägsna det tomma dubbelblistret och fortsätt till steg C.

C. Rengöra enheten

Efter varje användningstillfälle torkar du av munstycket och läkemedlets stödyta med en torr duk eller en torr pappersservett. Använd inte vatten för att rengöra enheten. Stäng munstycket och locket.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ELPEN Pharmaceutical Co.Inc
95, Marathonos Ave., GR-19009 Pikermi, Attica
Grekland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50 mikrogram/ 250 mikrogram/dos: 44235
50 mikrogram /500 mikrogram/dos: 44236

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-04-26/2016-05-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-03-29