

Airflusal Forspiro

M R F

Sandoz AS

Inhalationspulver, avdelad dos 50 mikrogram/500 mikrogram/dos

(Vitt, homogent pulver. Pulvret finns i en folieremsa i avdelade doser och inhaleras ur en lila torrpulverinhalator av plast.)

Adrenergika och övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar, salmeterol och övriga medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Flutikasonpropionat

Salmeterol

ATC-kod:

R03AK06

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Airflusal Forspiro inhalationspulver, avdelad dos 50 mikrogram/250 mikrogram/dos och 50 mikrogram/500 mikrogram/dos

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2021-04-19.

Indikationer

Astma

Airflusal Forspiro är indicerad för regelbunden behandling av bronkialastma, när kombinationsbehandling (långverkande β_2 -agonist och inhalationssteroid) är lämplig för:

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

eller

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

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Airflusal Forspiro är indicerad för symtomatisk behandling av patienter med KOL med ett $FEV_1 < 60\%$ av beräknat normalvärde (före bronkdilaterare) och med upprepade försämringsepisoder i sjukdomshistorien samt betydande symtom trots regelbunden behandling med bronkdilaterare.

Kontraindikationer

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

Dosering

Administreringssätt

Airflusal Forspiro är endast avsedd för inhalation.

För optimal behandlingseffekt ska patienten instrueras att Airflusal Forspiro ska användas dagligen, även vid symtomfrihet.

Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare för optimal inställning av dosstyrkan. Doseringen ska endast ändras efter ordination av läkare.

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

Dosering

Rekommenderade doser:

Astma

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre:

1 inhalation av 50 mikrogram salmeterol + 250 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen eller

1 inhalation av 50 mikrogram salmeterol + 500 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen.

Dosen skall 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 inhaleda kortikosteroider.

Som alternativ kan de patienter som behöver en långverkande β_2 -agonist titreras till Airflusal Forspiro givet en gång om dagen när detta bedöms bibehålla effektiv symtomkontroll. Vid engångsdosering ges dos en företrädesvis på kvällen vid nattliga besvär, respektive på morgonen till de patienter som har mest besvär under dagtid.

Airflusal Forspiro kan provas under kort tid som inledande underhållsbehandling till vuxna eller ungdomar med medelsvår långvarig astma (definierat som dagliga symtom, dagligt behov av kortverkande bronkdilaterare och medelsvår eller svår obstruktivitet), när det är angeläget att få snabb symtomkontroll av astman. I dessa fall är den rekommenderade inledningsdosen 1 inhalation av 50 mikrogram salmeterol + 100 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen.

När symtomkontroll av astma har uppnåtts, bör ny undersökning göras för att bedöma om behandlingen kan trappas ner till enbart inhalerad 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 inhalerat flutikasonpropionat som inledande underhållsbehandling när en eller två kriterier för medelsvår astma saknas. Vanligtvis är inhalationssteroider förstahandsval för de flesta patienter. Airflusal Forspiro är inte avsett som inledande behandling vid mild astma.

Salmeterol/flutikasonpropionat i styrkan 50 mikrogram/100 mikrogram lämpar sig inte för behandling av vuxna och barn med svår astma; anpassning till lämplig dos av inhalerad kortikosteroid rekommenderas innan en fast kombination ges till patienter med svår astma.

För doser som inte kan uppnås med Airflusal Forspiro finns andra salmeterol/flutikason-preparat i andra styrkor.

KOL

Vuxna:

1 inhalation av 50 mikrogram salmeterol + 500 mikrogram flutikasonpropionat 2 gånger dagligen.

Speciella patientgrupper:

Ingen dosjustering krävs hos äldre eller patienter med nedsatt njurfunktion. Erfarenhet av behandling av patienter med nedsatt leverfunktion saknas.

Pediatrisk population:

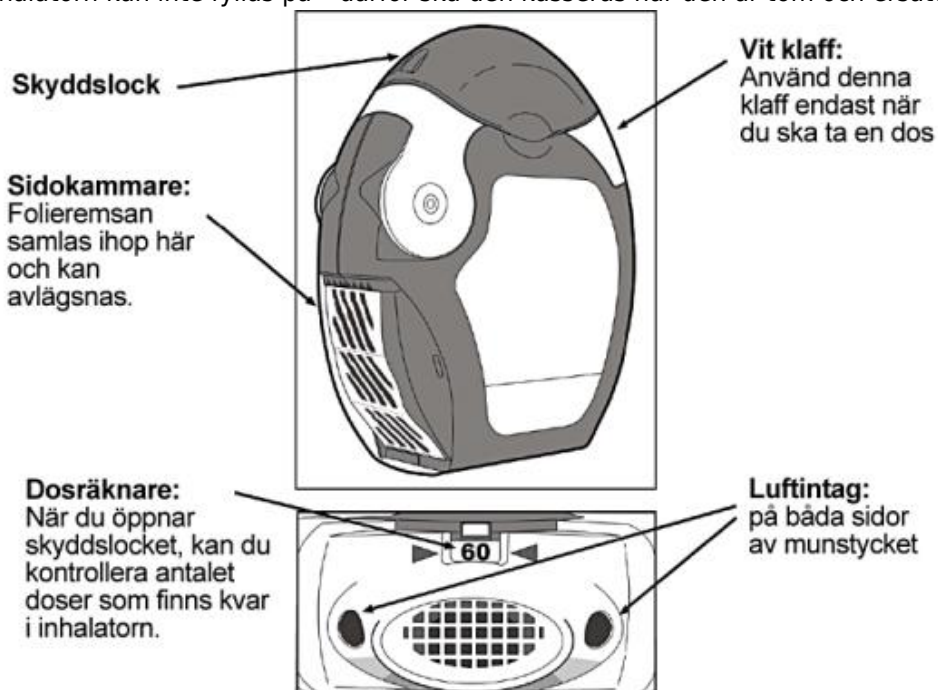
Airflusal Forspiro ska inte användas till barn.

Bruksanvisning:

Patienter ska visas hur inhalatorn ska användas och användningen ska kontrolleras regelbundet.

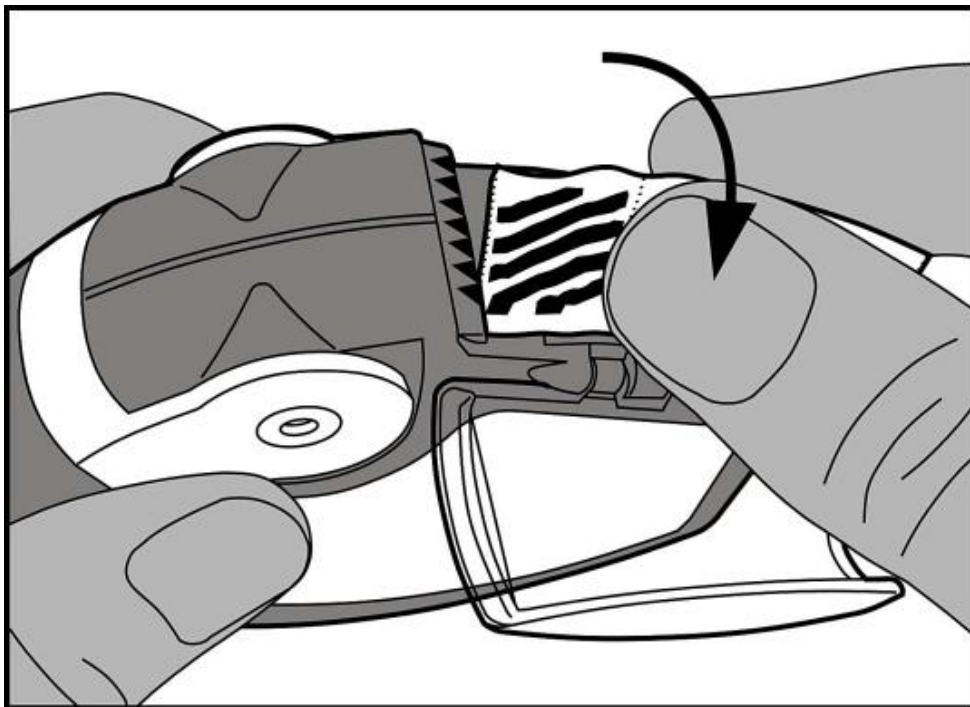
Inhalatorn innehåller 60 doser i pulverform i en hoprullad folieremsa. Inhalatorn har en dosräknare som räknar ner från 60 till 0 och visar hur många doser som finns kvar. När antalet kvarvarande doser är 10 eller mindre, anges siffrorna mot röd bakgrund.

Inhalatorn kan inte fyllas på – därför ska den kasseras när den är tom och ersättas med en ny inhalator.



Innan inhalatorn används

- Den genomskinliga luckan till sidokammaren ska öppnas.
- Stycket av folieremsa som finns i sidokammaren ska avlägsnas genom att försiktigt riva av hela remsan mot "tänderna" på kammarens sida. Se bilden nedan. Man får inte **dra eller rycka** i remsan.

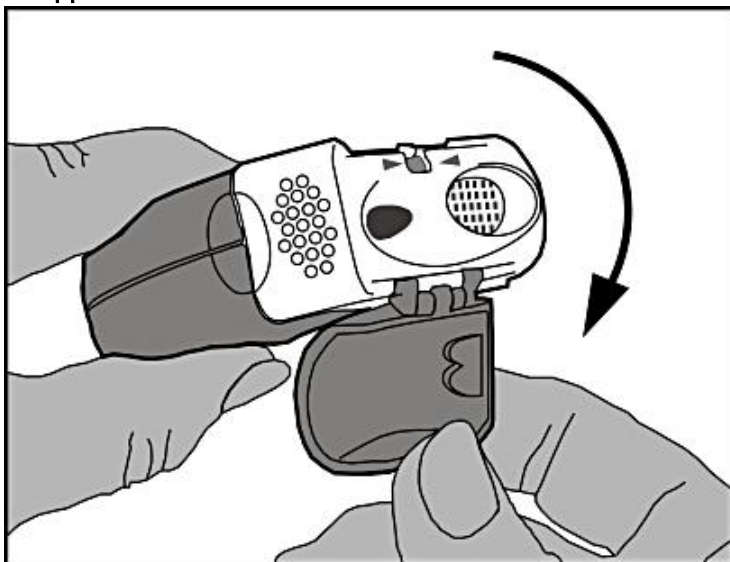


- Luckan till sidokammaren ska stängas och den använda folieremsan ska kasseras.
Obs: När inhalatorn används, kommer sidokammaren småningom att fyllas av använd folieremsa. Folieremorna märkta med **svarta linjer innehåller inget läkemedel**. Småningom kommer sifferförsedda avsnitt av folieremsan att synas i sidokammaren. **Fler än 2 avsnitt av folieremsan får inte samlas** i sidokammaren. Annars kan inhalatorn stockas. Remsan ska rivas av försiktigt såsom bilden ovan visar och kasseras på ett säkert sätt.

Hur inhalatorn används

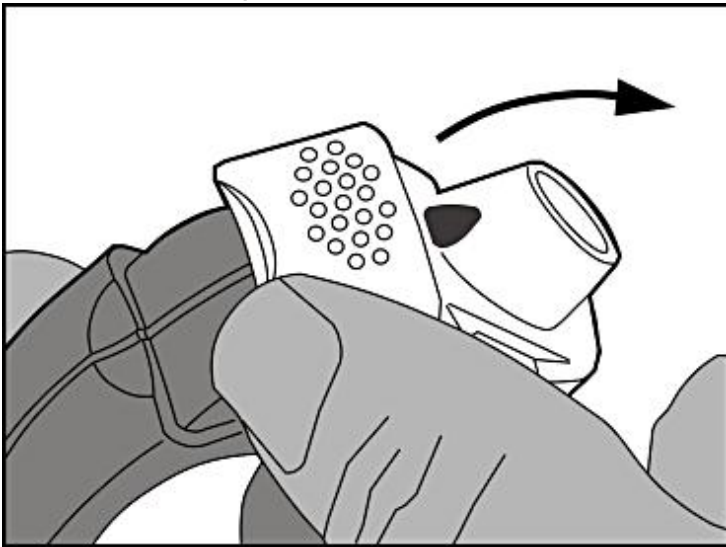
Inhalatorn ska hållas i handen såsom bilderna visar.

1. Öppna

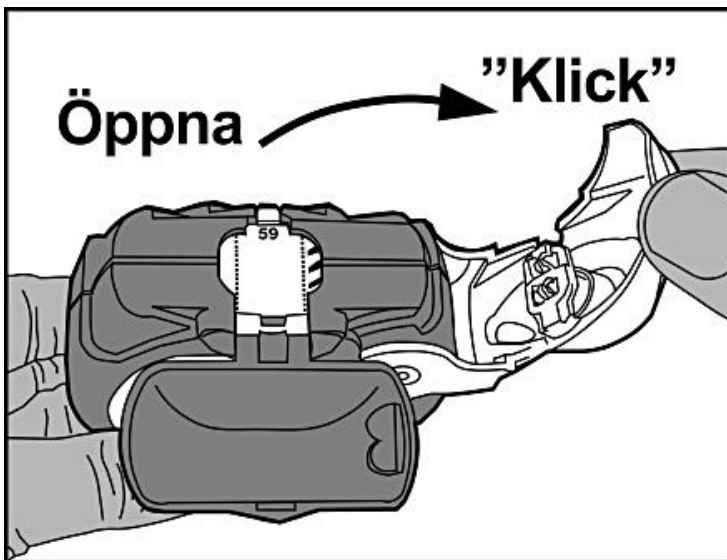


- Skyddslocket ska öppnas **nedåt** för att munstycket ska komma fram.
- Dosräknaren ska kontrolleras för att se hur många doser som finns kvar i inhalatorn.

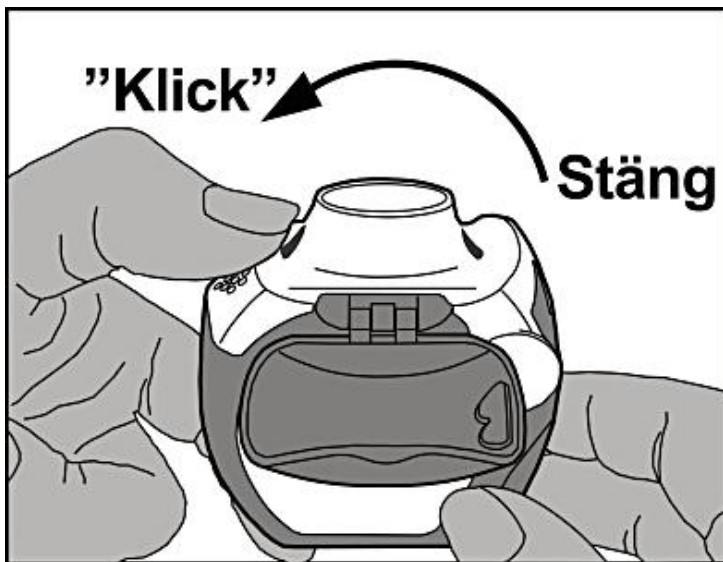
2. Förbered doseringen



- Ändan av den **vita klaffen ska lyftas upp**. Sidokammaren ska vara stängd.
Obs: Den vita klaffen får öppnas endast när patienten är beredd att inhalera en dos av läkemedlet i inhalatorn. Om patienten leker med den vita klaffen kommer han/hon att förlora läkemedelsdoser.



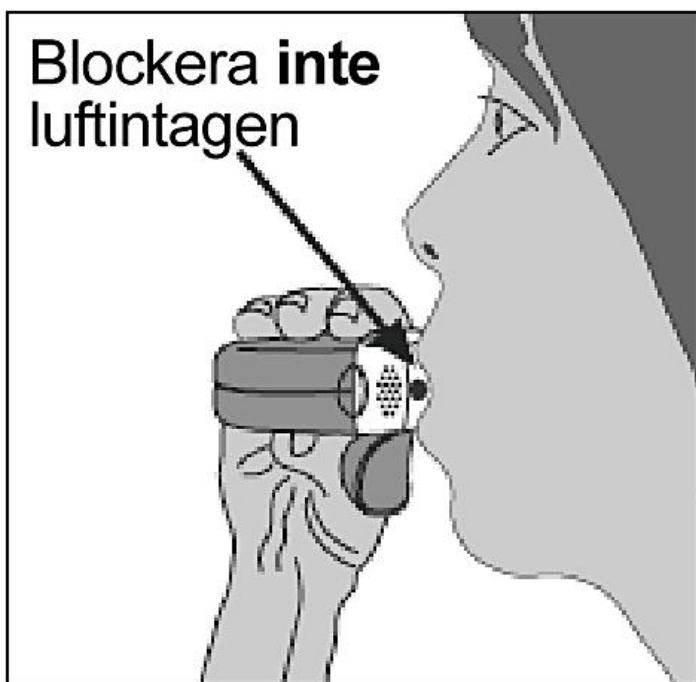
- **Öppna:** Den vita klaffen ska vridas till ytterläget **ända tills ett klick hörs**. Denna rörelse flyttar en ny läkemedelsdos i rätt position med siffran uppåt.



- **Stäng:** Sedan ska den **vita klaffen stängas** helt så att den går tillbaka i sitt ursprungsläge med ett klick. Nu är inhalatorn färdig för omedelbar användning.

3. Inhalera

- Patienten ska andas ut så mycket som känns bekvämt. Utandningen ska ske med munnen borta från munstycket. Patienten får **aldrig andas ut genom** inhalatorn, eftersom detta kan påverka doseringen.
- Inhalatorn ska hållas så att **skyddslocket pekar neråt**.
- Läpparna ska slutas tätt kring munstycket.
- Patienten ska andas in jämnt och djupt genom inhalatorn, inte genom näsan.



- Inhalatorn ska tas bort från munnen och **andan ska hållas i 5–10 sekunder** eller så länge som känns bekvämt.
- Patienten ska sedan andas ut långsamt, **men inte genom inhalatorn**.
- Skyddslocket ska stängas över munstycket.
- Munnen ska sköljas med vatten som sedan ska spottas ut. Detta minskar risken för svampinfektion i munnen och heshet.

Rengöring

- Utsidan av munstycket ska vid behov torkas av med en ren, torr duk.
- Inhalatorn får inte plockas isär för rengöring eller något annat ändamål!
- Inhalatordelarna får aldrig rengöras med vatten eller fuktiga dukar, eftersom fukt kan påverka doseringen!
- Nålar eller andra vassa föremål får aldrig stickas in i munstycket eller någon annan del av inhalatorn, eftersom inhalatorn kan skadas!

Varningar och försiktighet

Försämrad sjukdom

Airflusal Forspiro är inte avsedd för behandling av akuta astmasymtom, då en snabb och kortverkande bronkdilaterare ska användas. Patienten ska instrueras att alltid ha sin anfallskuperande medicinering tillgänglig för att behandla akuta astmasymtom.

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

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

Ökat behov av användning symtomlindrande läkemedel (kortverkande bronkdilaterare) 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 ska uppmanas att kontakta läkare för bedömning. Behandling med ökad dos kortikosteroider bör övervägas.

När astmasymtomen är under kontroll kan en gradvis nedtrappning av dosen Airflusal Forspiro övervägas. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen salmeterol/flutikason ska användas (se avsnitt Dosering och administrationssätt).

Patienter med KOL-exacerbationer ska vanligen behandlas med systemiska kortikosteroider. Därför ska patienter uppmanas att kontakta läkare om symtomen försvåras under behandling med Airflusal Forspiro. Behandling med Airflusal Forspiro ska inte avbrytas plötsligt 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 inhalede kortikosteroider ska Airflusal Forspiro 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 Airflusal Forspiro orsaka hjärtarytmier, t.ex. supraventrikulär takykardi, extrasystolier, förmaksflimmer, och en lätt övergående minskning av serumkalium vid högre terapeutiska doser. Airflusal Forspiro ska ges med försiktighet till patienter med svår kardiovaskulär sjukdom eller rytmrubbningar i hjärtat och till patienter med diabetes mellitus, tyreotoxikos, obehandlad hypokalemi eller benägenhet för låga serumnivåer av kalium.

Hyperglykemi

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

Paradoxal bronkospasm

Som vid övrig inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsande andning och andnöd omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på kortverkande bronkdilaterare och bör behandlas omedelbart. Airflusal Forspiro-behandlingen ska då omedelbart avbrytas. Patienten ska bedömas kliniskt och alternativ behandling ges vid behov.

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

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 peroralt. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, minskad bentäthet, katarakt och glaukom och mera sällan en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn) (se underrubriken Pediatrisk population nedan för information om de systemiska effekterna av inhalede kortikosteroider hos barn och ungdomar). **Det är därför viktigt att patienten följs upp regelbundet och att dosen av kortikosteroid i inhalationsform minskas till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll av astman uppnås.**

Långtidsbehandling med inhalationssteroider i höga doser kan leda till binjuresuppression och akut binjurebarkkris. I mycket sällsynta fall har binjuresuppression och akut binjurebarkkris inträffat vid doser mellan 500 och 1000 mikrogram flutikasonpropionat. Akut binjurebarkkris kan utlösas av t.ex. trauma, kirurgi, infektion eller snabb dosminskning. Debutsymtomen är vanligen vaga och kan omfatta aptitlöshet, magsmärtor, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, hypotension, nedsatt medvetandegrad, hypoglykemi och kramper. Tillägg av kortikosteroider med systemisk effekt 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 binjurefunktion bör alltid beaktas vid olika stressituationer. Adekvat kortikosteroidbehandling bör alltid övervägas i dessa situationer. Bedömning av omfattningen av den nedsatta binjurefunktionen 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. Risken för systembiverkningar ökar också när flutikasonpropionat kombineras med andra potenta CYP3A-hämmare (se avsnitt Interaktioner).

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 inhalede 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 för salmeterol. Detta kan leda till ökade systemiska effekter (t.ex. förlängt OTc-intervall och palpitationer).

Samtidig behandling med ketokonazol eller andra potenta CYP3A4-hämmare bör därför undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av salmeterolbehandling (se avsnitt Interaktioner).

Synrubbing

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

Pediatrisk population

Barn och ungdomar < 16 år som får höga doser av flutikasonpropionat (vanligen $\geq$ 1000 mikrogram/dag) kan vara vid särskild risk. Systempåverkan kan uppkomma, särskilt vid höga doser under långa perioder. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, akut binjurebarkkris samt hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar och mera sällan en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression. Det bör övervägas att remittera barnet eller ungdomen till en pediatrisk andningsspecialist.

Regelbunden kontroll av längdtillväxt hos barn som får långtidsbehandling med kortikosteroider i inhalationsform rekommenderas. **Dosen av kortikosteroider i inhalationsform bör minskas till den lägsta dos en som ger effektiv symtomkontroll av astman.**

Hjälpämnen

Airflusal Forspiro innehåller laktos upp till 11,57 mg/dos. Denna mängd orsakar normalt inga problem för laktosintoleranta personer. Hjälpämnet laktos innehåller små mängder mjölkprotein, vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

Interaktioner

β -adregena blockerare kan både försvaga eller förstärka effekten av salmeterol. Både selektiva och icke-selektiva β -blockerare ska undvikas om inte tvingande skäl föreligger.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid β_2 -agonistbehandling. 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 hög första passagemetabolism och högt systemiskt clearance genom metabolism av cytokrom CYP3A4 i tarm och lever. Betydelsefulla kliniska interaktioner med flutikasonpropionat är därför osannolika.

En interaktionsstudie med friska individer med intranasalt flutikasonpropionat visade att ritonavir (en mycket potent hämmare av cytokrom CYP3A4) 100 mg 2 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 binjuresuppression har rapporterats. Kombinationen bör undvikas såvida inte nyttan överväger den förhöjda risken för systembiverkningar av glukokortikoiden.

I en liten studie med friska frivilliga visades att den något mindre potentia cytokrom P450 3A4- hämmaren ketokonazol, ökade exponeringen med 150 % efter en engångsdos inhalerat flutikasonpropionat. Detta ledde till en markant minskning av plasmakortisol jämfört med enbart flutikasonpropionat. Samtidig behandling med andra potenta CYP3A-hämmare såsom itraconazol och läkemedel som innehåller kobicistat, och måttliga CYP3A-hämmare som erytromycin förväntas också öka den systemiska exponeringen för flutikasonpropionat och risken för systembiverkningar. Kombinationer ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Salmeterol

Potentia CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av ketokonazol (400 milligram peroralt en gång dagligen) och salmeterol (inhalation à 50 mikrogram 2 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 förekomst av andra systemiska effekter vid salmeterolbehandling (t.ex. förlängt QTc-intervall och palpitationer) jämfört med behandling med salmeterol eller ketokonazol var för sig (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Kliniskt signifikanta effekter sågs inte på blodtryck, hjärtrytm, blodglukos eller kaliumnivåer i blodet. Samtidig administrering med ketokonazol ökade inte elimineringshalveringstiden för salmeterol och gav inte 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 CYP3A4-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 biverkning.

Graviditet

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1000 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 Prekliniska uppgifter).

Gravida kvinnor ska endast behandlas med Airflusal Forspiro om den förväntade nyttan för modern överväger varje tänkbar risk för fostret.

Vid behandling av gravida kvinnor bör alltid lägsta effektiva dos av flutikasonpropionat som ger adekvat symtomkontroll av astman användas.

Amning

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

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

En risk för ammade nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Läkaren måste besluta om amningen eller behandlingen med Airflusal Forspiro ska avbrytas med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

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

Trafik

Airflusal Forspiro har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Eftersom Airflusal Forspiro 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 lett 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 ($> 1/10$), vanliga ($> 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($> 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($> 1/10\,000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Frekvensen har hämtats från kliniska studier. Förekomsten för placebo togs inte med i beräkningen.

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Candidainfektion i munhåla och svalg Lunginflammation (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 (andnöd) Andningssymtom (bronkospasm) Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	Mindre vanliga Sällsynta Mindre vanliga Sällsynta Sällsynta
Endokrina systemet	Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet	Sällsynta ⁴
Metabolism och nutrition	Hypokalemi Hyperglykemi	Vanliga ³ Mindre vanliga ⁴
Psykiska störningar	Oro Sömnsvårigheter Beteendestörningar inkl psykomotorisk hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn) Depression, aggression (främst hos barn)	Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Darrningar	Mycket vanliga ¹ Mindre vanliga
Ögon	Katarakt Glaukom	Mindre vanliga Sällsynta ⁴

[illegible]

	Dimsyn (se även avsnitt Varningar och försiktighet)	~
Hjärtat	Palpitationer Takykardi Hjärtarytmi (inklusive supraventrikulär takykardi och extrasystolier) Förmaksflimmer Kärlekkramp	Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta Mindre vanliga Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Nasofaryngit Halsirritation Heshet/dysfoni Sinuit 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 Ledvärk Muskelvärk	Vanliga Vanliga ^{1, 3} Vanliga Vanliga

	Dimsyn (se även avsnitt Varningar och försiktighet)	~
Hjärtat	Palpitationer Takykardi Hjärtarytmi (inklusive supraventrikulär takykardi och extrasystolier) Förmaksflimmer Kärklkramp	Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta Mindre vanliga Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Nasofaryngit Halsirritation Heshet/dysfoni Sinuit 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 Ledvärk Muskelvärk	Vanliga Vanliga ^{1, 3} Vanliga Vanliga

¹ Rapporterades frekvent i placebogrupporna

² Rapporterades mycket frekvent i placebogrupporna

³ Rapporterades under en 3-årsperiod i en KOL-studie

⁴ Se avsnitt Varningar och försiktighet

⁵ Se avsnitt Farmakodynamik

Beskrivning av utvalda biverkningar

Farmakologiska biverkningar av β_2 -agonister såsom darrningar, 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 Airflusal Forspiro ska avbrytas omedelbart och patienten utvärderas, vid behov ska alternativ behandling sättas in.

På grund av flutikasonpropionatkomponenten kan heshet och candidainfektion (torsk) i munhåla och svalg och sällsynt i esofagus förekomma hos vissa patienter. Både heshet och förekomst av candidainfektion kan lindras genom att skölja munnen med vatten och/eller borsta tänderna efter att

salmeterol/flutikasonpropionat använts. Symtomgivande candidainfektion i munhåla och svalg kan behandlas med lokalt verkande svampmedel under fortsatt behandling med Airflusal Forspiro.

Pediatriska populationen

Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression och hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar (se avsnitt Varningar och försiktighet). Barn kan också uppleva oro, sömnsvårigheter och beteendestörningar, 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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Data från kliniska studier angående överdosering med salmeterol/flutikasonpropionat saknas. Överdoser med respektive substans beskrivs nedan:

Tecken och symtom på överdosering med salmeterol är yrsel, ökat systoliskt blodtryck, darrningar, huvudvärk och takykardi. Om behandling med Airflusal Forspiro måste avbrytas på grund av överdosering av β -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 binjuresuppression. Detta kräver inte några akuta åtgärder, eftersom binjurefunktionen återhämtar sig inom några dagar, vilket kan kontrolleras med plasmakortisolmätningar.

Kronisk överdosering med inhalerat flutikasonpropionat: 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 avsnitt Varningar och försiktighet risk för binjuresuppression.

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt:

Airflusal Forspiro 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".

Den bronkdilaterande effekten av salmeterol varar längre än effekten av rekommenderade doser av konventionella kortverkande β_2 -agonister, d.v.s. minst 12 timmar.

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

Kliniska studier vid astma

I en 12-månadersstudie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) med 3416 vuxna och ungdomar med långvarig astma jämfördes effekt och säkerhet av salmeterol/flutikasonpropionat med 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 fram till en välkontrollerad vecka 16 dagar för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med 23 dagar för inhalerad kortikosteroid.

De totala studieresultaten visade:

Andel patienter som uppnådde välkontrollerad (WC)* och totalkontrollerad (TC)** astma under 12 månader				
Behandling före studien	Salmeterol/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Inga ICS (SABA enbart)	78 %	50 %	70 %	40 %
Lågdos ICS (≤ 500 mikrogram BDP eller liknande dagligen)	75 %	44 %	60 %	28 %
Medeldos ICS (> 500 –1000 mikrogram BDP eller liknande dagligen)	62 %	29 %	47 %	16 %
Sammanställda resultat av de 3 behandlingsnivåerna	71 %	41 %	59 %	28 %

ICS = inhalerade kortikosteroider, SABA = kortverkande β_2 -agonister, BDP = beklometasondipropionat, FP = flutikasonpropionat

* Välkontrollerad 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 behandling.

**** Totalkontrollerad astma:** inga symtom, ingen användning av kortverkande β_2 -agonist, lungfunktion ≥ 80 % av beräknat morgon peak expiratory flow (PEF) värde, inga uppvaknanden nattetid, inga exacerbationer och inga biverkningar som föranledde ändrad behandling.

Resultaten från denna studie tyder på att salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/100 mikrogram 2 gånger dagligen kan övervägas som inledande underhållsbehandling till patienter med medelsvår långvarig astma, när det är viktigt att få en snabb symtomkontroll av astman (se avsnitt Dosering och administrationssätt).

I en dubbelblind randomiserad studie i parallella grupper med 318 patienter från 18 år med långvarig astma, utvärderades säkerhet och tolerabilitet efter administrering av 2 doser 2 gånger dagligen (dubbel dos) av salmeterol/flutikasonpropionat under 2 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 (darrningar 1 patient [1 %] mot 0; palpitationer 6 [3 %] mot 1 [< 1 %]; muskelkramp 6 [3 %] mot 1 [< 1 %] och en liknande förekomst av biverkningar i samband med inhalede kortikosteroider (t.ex. candidainfektion i munhåla och svalg 6 [6 %] mot 16 [8 %]; heshet 2 [2 %] mot 4 [2 %]) jämfört med 1 dos 2 gånger om dagen. Den ringa ökningen av β -agonistrelaterade biverkningar bör beaktas om en dubbling av Airflusal Forspiro-dosen övervägs när vuxna patienter behöver tilläggsmedicinering med inhalede kortikosteroider under en kort period (högst 14 dagar).

Kliniska studier vid KOL

TORCH är en studie som pågick under tre år för att utvärdera effekten av behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50 mikrogram/500 mikrogram 2 gånger dagligen, salmeterol 50 mikrogram 2 gånger dagligen, flutikasonpropionat 500 mikrogram 2 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 dubbelblind medicinering. Under studien var ordinarie KOL-behandling tillåten med undantag för andra inhalede kortikosteroider, långverkande bronkdilaterare och långtidsbehandling med systemiska kortikosteroider. Treårs överlevnad fastställdes för alla patienter oavsett om studiemedicineringen avbrutits eller inte. Det primära resultatmålet var minskad 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) p-värde	N/A	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00) 0,052 ¹
Hazard ratio salmeterol/FP 50/500 vs enskilda komponenter (KI) p-värde	N/A	0,932 (0,77, 1,13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A
FP = flutikasonpropionat, KI = konfidensintervall				
¹ Icke-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 med placebo under treårsperioden; emellertid uppnåddes inte den statistiska signifikansnivån $p < 0,05$.

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

Det genomsnittliga antalet medelsvåra till svåra exacerbationer per år minskade signifikant med salmeterol/flutikasonpropionat-behandling jämfört med salmeterol, flutikasonpropionat och placebo (i medeltal i salmeterol/flutikasonpropionat-gruppen 0,85 jämfört med 0,97 i salmeterolgruppen, 0,93 i flutikasonpropionatgruppen och 1,13 i placebogruppen). Detta motsvarar en minskning av antal medelsvåra till svåra exacerbationer med 25 % (95 % KI: 19–31 %; $p < 0,001$) jämfört med placebo, 12 % jämfört med salmeterol (95 % KI: 5–19 %, $p = 0,002$) och 9 % jämfört med flutikasonpropionat (95 % KI: 1–16 %, $p = 0,024$). Salmeterol och flutikasonpropionat minskade signifikant antalet exacerbationer jämfört med placebo. Minskningen var 15 % (95 % KI: 7–22 %; $p < 0,001$) respektive 18 % (95 % KI: 11–24 %; $p < 0,001$).

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

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

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

Studierna SCO40043 och SCO100250 var randomiserade, dubbelblinda, replikatstudier i parallella grupper 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 medelsvåra/svåra exacerbationer hos KOL-patienter med ett FEV1 50 % mindre än förväntat och exacerbationer i anamnesen. Medelsvåra/svåra exacerbationer definierades som förvärrade symtom som krävde behandling med orala kortikosteroider och/eller antibiotika eller sjukhusvård.

Studierna hade en inkörningsperiod på 4 veckor, under vilken alla patienter fick märkt salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 för att standardisera KOL-behandlingen och stabilisera sjukdom innan randomisering till blindad studiemedicinering under 52 veckor. Patienterna randomiserades 1:1 till salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 (totalt ITT $n = 776$) eller salmeterol (totalt ITT $n = 778$). Före inkörningsperioden avbröt patienterna tidigare KOL-medicinering med undantag av kortverkande bronkdilaterare. Användning av samtida inhalede 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 medelsvåra/svåra exacerbationer jämfört med salmeterol (SCO40043: 1,06 respektive 1,53 per patient per år, rate ratio på 0,70, 95 % KI: 0,58–0,83, $p < 0,001$). SCO100250: 1,10 respektive 1,59 per patient per år, rate ratio på 0,70, 95 % KI: 0,58–0,83, $p < 0,001$). Resultaten för de sekundära effektivitetsmått (tid till första medelsvåra/svåra exacerbationen, årliga antalet exacerbationer som krävde orala kortikosteroider och FEV1 på morgonen före dosering) gynnade signifikant salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gånger dagligen framför salmeterol. Biverkningsprofilen var liknande med undantag av en högre förekomst lunginflammationer och kända biverkningar (candidainfektion och dysfoni) i gruppen som behandlades med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gånger dagligen jämfört med salmeterol. Lunginflammationsrelaterade händelser rapporterades för 55 (7 %) patienter i gruppen som behandlades med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gånger dagligen och 25 (3 %) patienter i gruppen som behandlades med salmeterol. Den ökade förekomsten av rapporterade lunginflammationer med salmeterol/flutikasonpropionat 50/250 mikrogram 2 gånger dagligen verkar vara av liknande omfattning som förekomsten som rapporterades efter behandling med salmeterol/flutikasonpropionat 50/500 mikrogram 2 gånger dagligen i TORCH.

Astma

Salmeterol Multi-Center Asthma Research Trial (SMART)

Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial (SMART) var en 28-veckors amerikansk studie som utvärderade säkerheten för salmeterol jämfört med placebo som tillägg till vanlig behandling hos vuxna och ungdomar. Trots att det inte fanns några signifikanta skillnader i primär effektvariabel av kombinerat antal andningsrelaterade dödsfall och andningsrelaterade livshotande tillstånd, visade studien en signifikant ökning av astma-relaterade dödsfall hos patienter som fick salmeterol (13 dödsfall av 13 176 patienter behandlades med salmeterol jämfört med 3 dödsfall av 13 179 patienter på placebo). Studien var inte designad för att bedöma effekterna av samtidig inhalation av kortikosteroider, och endast 47% av patienterna rapporterade att de använde inhalerade kortikosteroider vid baslinjen.

Säkerhet och effekt av salmeterol-flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat vid astma

Två 26 veckor långa multicenterstudier utfördes för att jämföra säkerhet och effekt för salmeterol-flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat, en på vuxna och ungdomar (AUSTRI-studien), och den andra på barn i åldern 4-11 år (VESTRI-studien). Till båda studierna rekryterades patienter med måttlig till svår persisterande astma med astmarelaterad sjukhusvistelse eller astmaexacerbationer under föregående år. Det primära syftet med båda studierna var att fastställa om tillägg av långverkande β_2 -agonist till inhalerad kortikosteroid-behandling (salmeterol-flutikasonpropionat) var minst lika bra (non-inferiority) som enbart inhalerade kortikosteroider (flutikasonpropionat) avseende risk för allvarliga astmarelaterade händelser (astmarelaterad sjukhusvistelse, endotrakealtub eller död). En sekundär effektvariabel i studierna var att undersöka om inhalerade kortikosteroider/långverkande β_2 -agonist (salmeterol-flutikasonpropionat) var bättre än behandling med enbart inhalerade kortikosteroider (flutikasonpropionat) avseende allvarlig astmaexacerbation (definierat som försämrast astma som krävde användning av systemiska kortikosteroider i minst 3 dagar eller inläggning på sjukhus eller besök på akutmottagning på grund av astma som krävde systemiska kortikosteroider).

Totalt randomiserades och behandlades 11 679 deltagare i AUSTRI-studien och 6 208 deltagare i VESTRI-studien. Avseende den primära effektvariabeln uppnåddes non-inferiority i båda studierna (se nedanstående tabell).

Allvarliga astmarelaterade händelser i 26-veckorsstudierna AUSTRI och VESTRI

c	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-flutikason-propionat (n=5 834)	Enbart flutikason-propionat (n = 5 845)	Salmeterol- flutikason-propionat (n = 3 107)	Enbart flutikason-propionat (n = 3 101)
Sammansatta effektvariabler (astmarelaterad sjukhusinläggning, endotrakealtub eller död)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Risikkvot salmeterol-flutikasonpropionat/ flutikasonpropionat (95 % KI)	1,029 (0,638-1,662) ^a		1,285 (0,726-2,272) ^b	
Död	0	0	0	0
Astmarelaterad sjukhusvistelse	34	33	27	21
Endotrakealtub	0	2	0	0

^a Om resulterande övre 95-procentigt KI-estimat för den relativa risken understeg 2,0 förelåg non-inferiority.

^b Om resulterande övre 95-procentigt KI-estimat för den relativa risken understeg 2,675 förelåg non-inferiority.

Avseende den sekundära effektvariabeln sågs kortare tid till första astmaexacerbation för salmeterol-flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat i båda studierna, dock med statistisk signifikans endast i AUSTRI-studien:

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 5 834)	Enbart flutikason-propionat (n = 5 845)	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 3 107)	Enbart flutikason-propionat (n = 3 101)
Antal deltagare med astmaexacerbation	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Risikkvot salmeterol-flutikasonpropionat/ flutikasonpropionat (95 % KI)	0,787 (0,698; 0,888)		0,859 (0,729; 1,012)	

Pediatrisk population:

I studien SAM101667 med 158 barn i åldrarna 6 till 16 år med symtomatisk astma, var kombinationen av salmeterol/flutikasonpropionat lika effektiv som den dubbla dosen av flutikasonpropionat gällande symtomkontroll och lungfunktion. Studien var inte utformad för att undersöka effekten på exacerbationer.

I en 12 veckors studie på barn, i åldrarna 4 till 11 år [n = 257], som behandlades antingen med salmeterol/flutikasonpropionat 50/100 eller med salmeterol 50 mikrogram + flutikasonpropionat 100 mikrogram två gånger dagligen. Bägge behandlingsarmarna upplevde en 14 % ökning av toppexspirationsflödet samt förbättrad symtompöäng och vid behovsanvändning av salbutamol. Det fanns inga skillnader mellan de två behandlingsarmarna. Det fanns inga skillnader i säkerhetsparametrar mellan de två behandlingsarmarna.

I en 12 veckors studie på barn, i åldrarna 4 till 11 år [n = 203] med bestående astma och som var symtomatisk på inhalerad kortikosteroid. Barnen randomiserades i parallella studiegrupper och säkerhet var det primära målet. Barnen fick antingen salmeterol/flutikasonpropionat (50/ 100 mikrogram) eller enbart flutikasonpropionat (100 mikrogram) två gånger dagligen. Två barn på salmeterol/flutikasonpropionat och fem barn på flutikasonpropionat avbröt på grund av förvärrad astma. Efter 12 veckor hade inga barn i någon av behandlingsgrupperna onormalt låg 24 timmars urinkortisolutsöndring. Det fanns inga andra skillnader i säkerhetsprofilen mellan behandlingsarmarna

Användning av flutikasonpropionat-innehållande astmaläkemedel under graviditet:

En retrospektiv epidemiologisk observationell kohortstudie där man använde sig av elektroniska journaler från Storbritannien utfördes för att undersöka risken för allvarliga medfödda missbildningar efter exponering under första trimestern för enbart inhalerat flutikasonpropionat och salmeterol-flutikasonpropionat jämfört med inhalerade kortikosteroider utan innehåll av flutikasonpropionat. Ingen placebokomparator användes i studien.

I astmakohorten bestående av 5 362 graviditeter som exponerats för inhalerade kortikosteroider under den första trimestern konstaterades 131 allvarliga medfödda missbildningar. 1 612 (30 %) hade exponerats för flutikasonpropionat eller salmeterol-flutikasonpropionat och hos dessa konstaterades 42 allvarliga medfödda missbildningar. Justerad oddskvot för allvarliga medfödda missbildningar som diagnostiserades under år 1 var 1,1 (95 % KI: 0,5-2,3) för flutikasonpropionat-exponerade jämfört med kvinnor som inte exponerats för inhalerat flutikasonpropionat med måttlig astma och 1,2 (95 % KI: 0,7-2,0) för kvinnor med betydande till svår astma. Ingen skillnad i risken för allvarlig medfödd missbildning kunde identifieras efter exponering under första trimestern för enbart flutikasonpropionat jämfört med salmeterol-flutikasonpropionat. Den absoluta risken för allvarlig medfödd missbildning för samtliga svårighetsgrader av astma varierade mellan 2,0 och 2,9 per 100 flutikasonpropionat-exponerade graviditeter, vilket är jämförbart med resultaten från en studie av 15 840 graviditeter utan exponering för astmabehandling i databasen General Practice Research (2,8 allvarliga medfödda missbildnings-händelser per 100 graviditeter).

Farmakokinetik

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. Vidare finns endast begränsad farmakokinetisk data 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:

Absorption:

Den absoluta biotillgängligheten efter en engångsdos inhalation av flutikasonpropionat hos friska personer varierar mellan 5-11 % av den nominella dosen beroende på vilken inhalator som används.

Hos astmatiker och KOL-patienter har en lägre grad av systemexponering observerats efter inhalation av flutikasonpropionat.

Den systemiska absorberingen sker huvudsakligen via lungorna och är initialt snabb men sedan utdragen. Den del av dosen som sväljs efter inhalation bidrar endast till en låg systemexponering. Den orala biotillgängligheten är mindre 1 % på grund av låg vattenlöslighet och hög första passagemetabolism. Systemexponeringen ökar linjärt med ökad inhaled dos.

Distribution:

Fördelningen av flutikasonpropionat karaktäriseras av högt plasma clearance (cirka 1150 ml/min), en stor distributionsvolym vid steady state (cirka 300 l) och en terminal halveringstid på ungefär 8 timmar. Plasmaproteinbindningen är 91 %.

Metabolism:

Flutikasonpropionat elimineras snabbt ur systemkretsloppet. Detta sker främst genom metabolism av cytokrom P450 CYP 3A4-enzym till en inaktiv karboxylsyremetabolit. Metaboliter med okänd struktur har också återfunnits i feces.

Eliminering:

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

Prekliniska uppgifter

Den enda säkerhetsaspekten för användning hos människor som framkommit vid djurstudier, där salmeterolxinafoat och flutikasonpropionat administrerats var för sig, är effekter som orsakas av förstärkta farmakologiska aktiviteter.

I reproduktionsstudier med djur har glukokortikosteroider visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspaltor, skelettmissbildningar). Dessa resultat av djurstudier förefaller inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Djurstudier har visat embryo/fostertoxisk effekt endast vid exponering för höga nivåer salmeterolxinafoat. Vid samtidig administrering av båda substanserna ökade förekomsten av transposition av navelartär och ofullständig ossifiering av occipitalbenet hos råttor vid doser som medförde kända glukokortikoidinducerade missbildningar. Varken salmeterolxinafoat eller flutikasonpropionat har visat någon potential för genetisk toxicitet.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

50 mikrogram/250 mikrogram:

Varje avdelad dos Airflusal Forspiro 50 mikrogram/250 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos innehåller:

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

Detta motsvarar en inhaled dos på:

45 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 233 mikrogram flutikasonpropionat.

Hjälpämne med känd effekt

Varje avdelad dos innehåller 11,57 mg laktos (som monohydrat).

50 mikrogram/500 mikrogram:

Varje avdelad dos Airflusal Forspiro 50 mikrogram/500 mikrogram/dos inhalationspulver, avdelad dos innehåller:

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

Detta motsvarar en inhalerad dos på:

45 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 465 mikrogram flutikasonpropionat.

Hjälpämne med känd effekt

Varje avdelad dos innehåller 11,33 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för flutikasonpropionat är framtagen av företaget GlaxoSmithKline för Flutide®, Flutide® Diskus®, Flutide® Evohaler®, Flutide® Nasal, Flutivate®, Seretide® Diskus®, Seretide® Diskus® forte, Seretide® Diskus® mite, Seretide® Evohaler®, Seretide® Evohaler® forte, Seretide® Evohaler® mite, Viani Diskus, Viani Diskus forte, Viani Diskus mite, Viani Evohaler, Viani Evohaler forte, Viani Evohaler mite

Miljörisk: Användning av flutikasonpropionat har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Flutikasonpropionat är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Flutikasonpropionat har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 1.6 \times 10^{-3} \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 11.6695 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation).

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference 1)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae:

No data

Water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) > 500 µg/L (TAD 3.11/OECD 202) (Reference 3)

Chronic toxicity

No data

Fish (Pimephales promelas):

Acute toxicity

No data

Chronic toxicity

LOEC 116 days > 0.58 µg/L (OECD 210/234) (Reference 9)

NOEC = 0.58 µg/L

Other ecotoxicity data:

Microorganisms in activated sludge:

EC50 3 h (inhibition) > 1,000,000 µg/L @ 3 hrs (OECD 209) (Reference 4)

Earthworm (Eisenia foetida):

LC50 28 days (lethality) > 1000 mg/kg (TAD 4.12) (Reference 8)

$PNEC = 0.58/10 = 0.058 \text{ µg/L}$

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor applied for one long-term NOECs but where there is a high degree of confidence that the dataset includes the most sensitive species (fish) and addresses the specific mode of action (endocrine activity). On this basis the NOEC for fish has been used in the calculation.

PNEC Justification

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of Fluticasone propionate is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) is below the action limit 0.01 µg/L.

However, Fluticasone propionate is a glucocorticoid and, as such, is considered as a potential endocrine active substance. Fluticasone propionate is a generic drug but the related compound Fluticasone furoate (exclusive GSK pharmaceutical) was investigated for potential endocrine activity in an appropriate chronic vertebrate test system with relevant end points. Accordingly, GSK has conducted a fish early life-stage test, as per OECD 210, as a range-finder to set concentrations for an extended early life-stage test, exposing newly fertilised embryos until they reached sexual maturity (OECD 234). This study concluded that no statistically significant effects were observed between the controls and any of the test concentrations in terms of hatching success, post-hatch survival, growth, spawning ability or secondary sexual characteristics. Due to the mode of action of fluticasone furoate and its potential to act as an endocrine active substance there is a high degree of confidence that fish is the most sensitive species and on that basis there is a strong justification for applying an AF of 10 (Reference 1).

Proposed Read across between Fluticasone furoate and Fluticasone propionate

While these are distinct molecules there is nevertheless an appreciable similarity between the structural and physicochemical properties of both substances which warrants consideration when evaluating the suitability of a read across – see Table 1. Structurally, these compounds are similar and share many physiochemical properties. They differ only in the nature of the 17-α ester, having either a propionate or a furoate ester. It has been recognised that it is this ester that is important in determining activity at the

glucocorticoid receptor. EC50 values for glucocorticoid receptor binding of fluticasone propionate and fluticasone furoate have been reported to be 1775 and 2989 respectively, which demonstrate while values are within the same order of magnitude, fluticasone furoate binds with greater affinity (Reference 11). The log K_{ow} values for both compounds are almost identical (2.78 and 2.61 for fluticasone propionate and fluticasone furoate, respectively) indicating uptake in the fish would be very similar.

In a GSK Non-Clinical studies a comparison of the in vitro pharmacology of fluticasone propionate and fluticasone furoate, in a number of assays, has been reported and the EC50 values shown to be in the same order of magnitude. In mammalian reproduction studies, although, different routes of exposure were used (subcutaneous and inhalation), both compounds show responses, in general, between 50-100 µg/kg/day dose ranges. However, NOAEL values were not provided for all studies to make more detailed comparisons.

To provide additional rationale, for the testing of one compound, both compounds have been run through ECOSAR to derive QSAR data for ecotoxicological species. The data generated show a high similarity in the predicted effect concentrations between the two compounds, for common species used in ecotoxicology. While ECOSAR, of itself, is not sufficient support in favour of read across, it nonetheless indicates there are structural motifs and similarities between the two compounds which suggest that the rationale underpinning read across is not without foundation.

From the scientific peer-reviewed literature, Kugathas et al. (Reference 10) have shown, in vitro and in vivo, for a selected number of glucocorticoids, similar responses in fish in terms of plasma glucose concentrations and anti-inflammatory responses, with effect concentrations being as low as 0.1 µg/L. Currently, the PEC values based on IMS 2015 for Fluticasone furoate (0.00013 µg/L) and Fluticasone propionate (0.004 µg/L) in the European Union are known to be less than the action limit (0.01 µg/L) for both compounds.

In summary, both Fluticasone furoate and Fluticasone propionate have similarities in their structures and in their physiochemical properties. In vivo and in vitro responses are in the same order of magnitude, as are the predicted effect concentrations for ecotoxicity species. Findings in the published literature, testing nine of the most commonly synthetic glucocorticoids prescribed in the UK in 2006, have shown EC50 glucocorticoid receptor binding values within an order of magnitude, with Fluticasone furoate displaying greater receptor affinity. Importantly, the enhanced receptor sensitivity of Fluticasone furoate compared with Fluticasone propionate represents a more conservative endpoint for assessing environmental protection whilst minimizing additional testing on vertebrates. Accordingly, it is concluded that the results of the Fluticasone furoate extended life cycle fish study are applicable to the assessment of Fluticasone propionate.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 1.6 \times 10^{-3} / 0.0058 = 0.28$, i.e. ≤ 0.1 $PEC/PNEC \leq 1$ which justifies the phrase "Use of fluticasone propionate has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

< 1.50% degradation in 28 days (TAD 3.11) (Reference 6)

Inherent degradability:

No Data

Soil Metabolism:

9-50% degradation in 64 days (OECD 307) (Reference 7)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

No data

Photolysis:

No data

Justification of chosen degradation phrase:

Fluticasone propionate is not readily degradable or inherently degradable but it is slowly degraded in soil. The phrase "fluticasone propionate is potentially persistent" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Kow = 2.80 at pH 7 (TAD 3.02). (Reference 5)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Kow < 4 at pH 7, the substance has a low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Fluticasone propionate does not persist in any tissue, and does not bind to melanin. The major route of metabolism is hydrolysis of the S-fluoromethyl carbothioate group, to yield a carboxylic acid (GR36264), which has very weak glucocorticoid or anti-inflammatory activity. In all test animal species, the route of excretion of radioactivity is independent of the route of administration of radiolabelled fluticasone propionate. Excretion is predominantly faecal and is essentially complete within 48 hours.

In man too, metabolic clearance is extensive, and elimination is consequently rapid. Thus drug entering the systemic circulation via the skin, will be rapidly inactivated. Oral bioavailability approaches zero, due to poor absorption and extensive first-pass metabolism. Therefore systemic exposure to any ingestion of the topical formulation will be low (Reference 2).

PBT/vPvB assessment

Fluticasone propionate does not fulfil the criteria for PBT and/or vPvB

All three properties i.e. 'P', 'B' and 'T' are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1).

Fluticasone propionate does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on log Pow < 4.

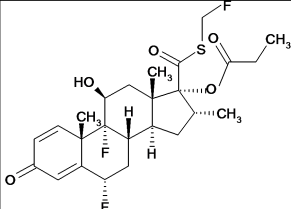
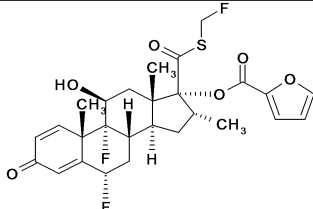
Please, also see Safety data sheets on <http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp>.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. Pharmacokinetic properties: Metabolism and Elimination. Summary of Product Characteristics Cutivate Cream (fluticasone propionate). GlaxoSmithKline, May 2012.
3. LeLievre MK. Fluticasone propionate: Acute Toxicity to Daphnids. (*Daphnia pulex*) Under Static Conditions. Report No. 91-10-3943. Springborn Laboratories inc., February 1993.
4. Hartley DA. Fluticasone propionate: Activated Sludge Respiration Inhibition. Report No. 91-7-3824. Springborn Laboratories inc., November 1991.

5. Hartley DA. Fluticasone propionate: Determination of the n-Octanol-Water Partition Coefficient. Report No. 9-19-3927. Springborn Laboratories inc., December 1992.
6. Weeden DM. Fluticasone propionate: Aerobic Biodegradation in Water. Report No. 9-28-4382. Springborn Laboratories inc. August 1994.
7. Carter JN. CCI18781: Aerobic Biodegradation i Soil. Report No. GXO 509/931840. Huntington Research Centre, December 1993.
8. Carter JN. CCI18781: 28-Day Subacute Toxicity to the Earthworm. Report No. GXO 506/931457. Huntington Research Centre, January 1994.
9. GlaxoSmithKline Report Number 2016N274822_00. Fluticasone Furoate: Extended Fish Early Life Stage Test (*Pimephales promelas*) March 2016
10. Kugathas S, Sumpter JP. Synthetic glucocorticoids in the environment: first results on their potential impacts on fish. *Environ Sci Technol*, 2011, 45: 2377-2383.
11. GlaxoSmithKline Report Number SR2006/00001/01. The in vitro pharmacology of GW685698X, a potent and selective Glucocorticoid Receptor agonist. March 2006.

Table 1 Comparison of fluticasone propionate with fluticasone furoate

	fluticasone propionate	fluticasone furoate
	CCI18781	GW685698
Structure		
Molecular formula	C25-H31-F3-O5-S	C27-H29-F3-O6-S
R phrases	R48/20/21/61/62	R48/20/21/61/62
Water solubility	0.0695 mg/l 25°C	0.3 mg/l measured
pH of aqueous solutions	Cannot be determined	4.4-4.5 at 10% suspension at 20°C
Hydrolysis	Chemically stable in water	Chemically stable in water
Biodegradation	Not readily biodegradable, but is inherently biodegradable. Not expected to persist in the env.	Not readily or inherently biodegradable and may persist in the env.
Aerobic	Ready: <44%, 28 day. Soil: 9-50%, 64 days	Inherent: 0% 28 days. Soil: 2-3%, 64 days
Log kow	2.78	2.61
Pharmacological effect	Selective glucocorticoid receptor agonist	Selective glucocorticoid receptor agonist
Oral toxicity:		
Acute: rat	LD50: >1000 mg/kg	LD50: >2000 mg/kg
Inhalation toxicity:		
Acute: rat		Lethal conc: >0.133 mg/L
Repeat dose: rat	NOAEL 0.2 mcg/L/day (28 day)	NOAEL 3 mcg/L/day (26 week)
Skin effects	Irritation not expected following direct skin contact	Irritation not expected following direct skin contact
Eye effects	Irritation not expected following direct eye contact	Irritation not expected following direct eye contact
Sensitisation	Allergic reactions might occur following repeated contact	No evidence of respiratory allergy from lab studies
Genetic toxicity	Not expected to be genotoxic	Not expected to be genotoxic
Carcinogenicity	Not listed as a carcinogen	Not listed as a carcinogen
Repro effects (human)	Known/presumed to cause toxicity to developing offspring	Known/presumed to cause toxicity to developing offspring
	Possible risk of impaired fertility to humans	Possible risk of impaired fertility to humans
Mammalian studies		
Reproduction	Mice, subcutaneous: 150 ug/kg/day maternally toxic dose. Reduction in maternal body weight gain, induction in cleft palate.	
	Rats: 100 ug/kg/day maternal toxicity, embryo growth retardation, omphalocele.	Female rats, inhalation: <91 ug/kg/day: No adverse effects on mating performance, precoital interval, fertility, major skeletal or visceral abnormalities. 91 ug/kg/day: adverse effects on maternal weight gain and food intake, higher incidence of prolonged oestrus cycles. Increased incidence of foetuses with incompletely ossified sternebra at high dose + lower foetal weight. No effects at 23 ug/kg/day.
	Male rats, subcutaneous: 50 ug/kg/day increase to 100 ug/kg/day did not affect fertility, mating performance in F0 and F1 generation. Dose related effects seen on growth	Male rats: No effects on fertility <29 ug/kg/day by inhalation.
	Rabbits, subcutaneous: <300 ug/kg/day incompatible with sustained pregnancy. Oral doses no effect	Rabbits, inhalation: 47 ug/kg/day and above = maternal weight loss and abortion. <8ug/kg/day in definitive study = initial maternal weight loss, but no adverse effects on embryofoetal development
Repro and dev	Rats, subcutaneous: <50 ug/kg/day. 50 ug/kg/day = reduction in maternal body weight gain. No effect on development of offspring.	Rats: 82, 94.4 and 94.9 ug/kg/day = foetal growth retardation. NOAEL for embryofoetal dev: 29.5 ug/kg/day
Ecotoxicity data:		
Activated sludge respiration	IC50: >1000 mg/l 3 hrs activated sludge	IC50: >1000 mg/l 3 hrs activated sludge (nominal)
Daphnid	No toxicity to daphnids, but upper range limited due to low water solubility	No toxicity to daphnids, but upper range limited due to low water solubility
Fish	EC50: >0.55 mg/l 48 hrs, static	EC50: >4.2 mg/l 48 hrs, static renewal; NOEC 4.2 mg/l
Earthworm	No data	EC50: >10 mg/l 96 hrs, QSAR estimate
	Not toxic to earthworms	Not toxic to earthworms
	EC50: >1000 mg/kg, 28 days	EC50: >1000 mg/kg, 28 days, NOEC 1000 mg/kg

Miljöinformationen för salmeterol är framtagen av företaget GlaxoSmithKline för Seretide® Diskus®, Seretide® Diskus® forte, Seretide® Diskus® mite, Seretide® Evohaler®, Seretide® Evohaler® forte, Seretide® Evohaler® mite, Serevent® Diskus®, Serevent® Evohaler®, Viani Diskus, Viani Diskus forte, Viani Diskus mite, Viani Evohaler, Viani Evohaler forte, Viani Evohaler mite

Miljörisk: Användning av salmeterol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Salmeterol är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Salmeterol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 2.10 \times 10^{-4} \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 1.39 kg (total sold amount API in Sweden year 2019, data from IQVIA). Reduction of A may be justified based on metabolism data.

R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green Algae (Scenedesmus subspicatus):

IC50 96h (inhibition) = 2,800 $\mu\text{g/L}$ (OECD 201) (Reference 3)

NOEC = 1,300 $\mu\text{g/L}$

Water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) = 13,800 $\mu\text{g/L}$ (OECD 202) (Reference 10)

Water flea (Ceriodaphnia dubia):

Chronic toxicity

NOEC 8 days (reproduction) = 1,100 $\mu\text{g/L}$ (USEPA 1002) (Reference 6)

Rainbow Trout (Oncorhynchus mykiss):

Acute toxicity

LC50 96 h (lethality) = 24,000 $\mu\text{g/L}$ (OECD 203) (Reference 5)

Fathead minnow, Pimephales promelas:

Chronic toxicity

No data

Other ecotoxicity data:

Microorganisms in activated sludge:

EC50 3 h (inhibition) > 688,000 $\mu\text{g/L}$ (OECD 209) (Reference 10)

Terrestrial toxicity

Manure worm (Eisenia foetida):

LC50 28d = 230,000 $\mu\text{g/kg}$ (TAD 4.12) (Reference 8)

$$\text{PNEC} = 1,100 / 50 = 22 \mu\text{g/L}$$

PNEC ($\mu\text{g/L}$) = lowest NOEC/50, where 50 is the assessment factor applied for two long-term NOECs. NOEC for water flea (= 1,100 $\mu\text{g/L}$) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 2.69 \times 10^{-4}/22 = 1.22 \times 10^{-5}$ i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of salmeterol has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

No data

Inherent degradability:

50% degradation in 12.80 days (TAD 3.11). (Reference 10)

Soil metabolism:

29.9 to 49.9% degradation in 64 days (OECD 304) (Reference 9)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

50% degradation > 1 year (TAD 3.09). (Reference 10)

Photolysis:

No data

Justification of chosen degradation phrase:

Salmeterol is not readily degradable but it is inherently primarily degradable in that removal of the parent API in the Sewage Treatment Plant is expected to a significant extent. The phrase "Salmeterol is potentially persistent" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Dow = 1.71 at pH 7 (TAD 3.02). (Reference 4)

Log Dow at pH 5 = 2.06

Log Dow at pH 7 = 1.71

Log Dow at pH 9 = 1.32

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Dow < 4 at pH 7, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Salmeterol is extensively metabolised to a pharmacologically inactive 17 metabolite 1-hydroxy-2-naphthoic acid (xinafoate). The major route of excretion of drug related material is via the faeces, 25%-60%. (Reference 2).

PBT/vPvB assessment

Salmeterol does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP.

All three properties, i.e. 'P', 'B' and 'T' are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1).

Please, also see Safety data sheets on <http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp>

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. Product Information: Serevent(R) Diskus(R), Salmeterol inhalation powder. GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, 2003a.
3. Vryenhoef V and McKenzie J. Salmeterol Xinafoate: Algal Inhibition Test. Report No. 1127/547. Safeparm Laboratories Limited, April 2005.
4. Hartley DR. Salmeterol hydroxynaphthoate: Determination of the n-Octanol/Water Partition Coefficient following FDA Technical Assistance Document 3.02. Report No. 92-2-4102. Springborn laboratories, Inc, April 1992.
5. Sewell IG and McKenzie J. Salmeterol Xinafoate: Acute Toxicity to Rainbow Trout. Report No. 1127/546. Safeparm Laboratories Limited, April 2005.
6. Wetton PM Salmeterol Xinafoate: Daphnid, Ceriodaphnia Dubia Survival and Reproduction Test. Report No. 1127/949. Safeparm Laboratories Limited, March 2006.
7. Sewell IG and McKenzie J. Salmeterol Xinafoate: Acute Toxicity to Rainbow Trout. Report No. 1127/546. Safeparm Laboratories Limited, April 2005.
8. Handley JW, Sewell IG and Bartlett AJ. GR33343G: Earthworm Subacute Toxicity Test. Report No. 303/678. Safeparm Laboratories Limited, May 1995.
9. Secker, RC. GR33343G: Biodegradation in Soil. Report No. WPT/94/243. Pharmaco LSR Ltd, February 1995.
10. Material Safety Data Sheet for Advair HFA. SDS number 126599. GlaxoSmithKline plc, November 2008.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Inhalationspulver, avdelad dos 50 mikrogram/250 mikrogram/dos Vitt, homogent pulver. Pulvret finns i en folieremsa i avdelade doser och inhaleras ur en lila torrpulverinhalator av plast.

60 dos(er) inhalator, 293:65, F

3 x 60 dos(er) inhalator, 785:23, F

Inhalationspulver, avdelad dos 50 mikrogram/500 mikrogram/dos Vitt, homogent pulver. Pulvret finns i en folieremsa i avdelade doser och inhaleras ur en lila torrpulverinhalator av plast.

60 dos(er) inhalator, 371:13, F

3 x 60 dos(er) inhalator, 1014:83, F