

Flutide® Evohaler®

M R F

GlaxoSmithKline

Inhalationsspray, suspension 50 mikrog/dos
(inhalationsspray)

Inflammationshämmande medel för inhalation vid astma och KOL

Aktiv substans:

Flutikasonpropionat

ATC-kod:

R03BA05

Läkemedel från GlaxoSmithKline omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Flutide® Evohaler® inhalationsspray, suspension 50 mikrog/dos
och 125 mikrog/dos

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2021-11-12.

Indikationer

Bronkialastma.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot flutikasonpropionat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Flutide Evohaler är endast avsedd för oral inhalation.

Patienten ska göras medveten om att behandlingen med Flutide Evohaler är förebyggande och för att uppnå optimal behandlingseffekt ska patienten instrueras att använda Flutide Evohaler dagligen, även vid symtomfrihet.

Om patienten upplever att effekten av kortverkande bronkvidgande behandling blir mindre eller att det behövs fler inhalationer än vanligt måste läkare uppsökas.

Dosen ska titreras tills symtomkontroll uppnås eller reduceras till den lägsta effektiva dosen, beroende på individuell respons.

Vid förskrivning till astmatiker bör det beaktas att flutikasonpropionat är lika effektivt som andra inhalationssteroider vid ungefär halva dagliga dosen uttryckt i mikrogram, t ex 100 mikrogram flutikasonpropionat motsvarar ungefär 200 mikrogram beklometasonpropionat (inhalationsspray med freoner) eller budesonid.

Doseringen är individuell.

Vuxna och ungdom över 16 år

Dygnsdos 100-1000 mikrogram fördelat på 2 administreringstillfällen.

Barn 4 år och äldre

Dygnsdos 100-400 mikrogram fördelat på 2 administreringstillfällen.

Barn 1 – 4 år

Dygnsdos 200 mikrogram fördelat på 2 administreringstillfällen tillsammans med en andningsbehållare med ansiktsmask.

Inhalationsbehandling med flutikasonpropionat har visat sig vara effektivt för att uppnå kontroll av frekventa och ihållande astmasymtom hos yngre barn.

Data från kliniska studier på barn 1-4 år har visat att 100 mikrogram 2 gånger dagligen fordras för att uppnå optimal kontroll av astmasymtomen när det administrerats med en andningsbehållare med ansiktsmask för barn.

För att få bättre terapeutisk effekt hos de patienter (speciellt mindre barn) som har svårigheter att koordinera inhalation och sprayavtryck, rekommenderas att Flutide Evohaler används tillsammans med en andningsbehållare (se avsnitt Varningar och försiktighet).

För patienter med svår astma och i samband med exacerbationer kan, som alternativ till orala steroider, en tillfällig doshöjning behövas (hos vuxna upp till 2000 mikrogram/dygn). Behandlingseffekten ska följas upp och för underhållsbehandling ska lägsta effektiva dos eftersträvas.

Behandlingen med Flutide Evohaler kan i vissa fall ersätta oral steroidbehandling eller i många fall möjliggöra reduktion av den orala steroiddosen.

Undertryckt hypofys-binjurebarkfunktion kan restitueras efter en tids behandling med Flutide Evohaler sedan orala steroider seponerats.

För patienter, som är beroende av orala steroider rekommenderas att Flutide Evohaler ges under 10 dagar tillsammans med den tidigare använda orala steroiddosen. Därefter reduceras den orala dosen successivt med t ex 2,5 mg prednisolon eller motsvarande per månad till lägsta möjliga nivå.

Vid akut försämring, särskilt i samband med ökad viskositet och slempluggar, bör behandlingen kompletteras med en kortvarig oral steroidkur.

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

Bruksanvisning:

Det är viktigt att patienten instrueras om rätt inhalationsteknik (se bipacksedel och bruksanvisningen).

1. Tag av skyddshuven genom att samtidigt trycka lätt på dess båda sidor.

2. Kontrollera att inhalator och munstycke är rent på in- och utsidan och fritt från främmande föremål.

3. Inhalationssprayen ska omskakas väl så att sprayinnehållet blandas och eventuella främmande (lösa) föremål avlägsnas.

Innan den används för första gången eller om inhalatorn inte använts på en vecka det viktigt att testspraya två gånger i luften för att kontrollera att sprayen fungerar.

4. Håll inhalatorn upprätt mellan tumme och pekfinger, med tummen på inhalatorns bas, bakom munstycket.

5. Patienten ska andas ut så djupt som känns bekvämt, och sedan sätta inhalatorn i munnen mellan tänderna och sluta läpparna ordentligt om munstycket. Patienten ska instrueras att inte bita i munstycket.

6. Strax efter att patienten börjar andas in genom munnen, sprayas en dos genom att trycka ned metallbehållaren med pekfingret samtidigt som patienten fortsätter att andas in lugnt och djupt.

7. Sprayen tas bort från munnen och fingret från sprayens övre del, medan patienten håller andan så länge som det känns bekvämt.

8. Om ytterligare en dos ska tas, håll sprayen upprätt och efter ungefär en halv minut upprepas behandlingen från punkt 3 till 7.

9. Skölj munnen efteråt med vatten. Spotta ut.

10. Skyddshuven ska alltid sättas tillbaka efter användning som skydd mot damm och ludd.

Ett knäpp hörs när skyddshuven trycks på plats.

Viktigt:

Att inte skynda igenom punkterna 5, 6 och 7.

Att patienten börjar andas in så sakta och lugnt som möjligt innan sprayen trycks av.

Att kontrollera tekniken framför en spegel de första gångerna. Om det pyser från övre delen av sprayen eller ut genom sidorna av munnen, bör patienten upprepa från punkt 2.

Rengöring:

Inhalatorn bör rengöras minst en gång i veckan

1. Tag av skyddshuven.
2. Torka av in- och utsidan av munstycket och plastinhalatorn med en torr duk eller pappersservett.
3. Sätt tillbaka skyddshuven.

Tag inte bort metallbehållaren från plastinhalatorn.

LÄGG INTE METALLBEHÅLLAREN I VATTEN.

Varningar och försiktighet

Innan medicineringen påbörjas ska eventuell bronkkonstriktion behandlas, eftersom effekten annars kan bli sämre än förväntat.

Flutide Evohaler är inte avsett för behandling av akuta astmasymtom, då en snabb och kortverkande bronkdilaterare ska användas, utan för rutinmässig långtidsbehandling. Patienten ska instrueras att alltid ha sin anfallskuperande medicinering tillgänglig för att behandla akuta astmasymtom.

Ökad användning av kortverkande bronkdilaterare för att lindra astmasymtom tyder på försämrad astmakontroll. I dessa fall bör patientens behandlingsplan utvärderas, varför patienten bör undersökas av läkare.

Plötslig och progressiv försämrad astmakontroll är potentiellt livshotande, varför patienten då ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare för bedömning. Behandling med ökad dos kortikosteroider bör övervägas. För patienter i riskzonen bör dagliga lungfunktionsmätningar sättas in.

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges peroralt. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet 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 dosen av kortikosteroid i inhalation titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll av astman uppnås (se avsnitt Biverkningar).

Synrubbningar kan rapporteras vid systemisk och topikal användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbningar 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 topikala kortikosteroider.

Patienter som får högre doser än rekommenderat ska noggrant monitoreras och doseringen gradvis reduceras.

Regelbunden kontroll av längdtillväxt hos barn som står på långtidsbehandling med kortikosteroider i inhalationsform rekommenderas.

Med anledning av risken för nedsatt binjurebarksfunktion, ska patienter som överförs från orala steroider till inhalerat flutikasonpropionat behandlas med särskild försiktighet, och binjurebarksfunktionen monitoreras regelbundet.

Efter påbörjad behandling med Flutide Evohaler, ska utsättande av systemisk terapi ske gradvis och patienter uppmuntras att bära ett kort med information om att tilläggsterapi kan krävas under stress.

Möjligheten av undertryckt binjurefunktion bör alltid beaktas vid olika stressituationer inklusive kirurgi och stressande elektiva situationer, speciellt för patienter som har tagit en hög dos under en lång tid, så att adekvat kortikosteroidbehandling insätts (se avsnitt Överdoserings). Bedömning av omfattningen av den försämrade binjurefunktionen kan kräva specialistkonsultation före elektiva ingrepp.

Likaså kan utbyte av systemisk steroidbehandling mot inhalerad behandling avslöja allergier såsom allergisk rinit eller eksem som

tidigare kontrollerats av det systemiska läkemedlet. Dessa patienter kan också initialt få trötthet, huvudvärk, muskel- och ledvärk samt någon gång illamående och kräkningar. Detta är tecken på minskad generell steroidpåverkan.

Behandling med Flutide Evohaler ska inte avbrytas abrupt hos astmapatienter på grund av risk för exacerbationer. Nedtrappning bör ske under läkarkontroll.

Flutide Evohaler ska ges med försiktighet till patienter med aktiv eller inaktiv lungtuberkulos.

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

Det har förekommit rapporter om kliniskt signifikanta interaktioner hos patienter som behandlas med flutikasonpropionat och den starka CYP3A4 hämmaren ritonavir, vilket resulterat i systemiska, kortikosteroida effekter inklusive Cushing's syndrom och binjurebarksuppression. 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).

Paradoxal bronkospasm kan inträffa med en ökad väsande andning omedelbart efter dosering. Detta bör behandlas omedelbart med

en snabbverkande inhalerad bronkdilaterare. Behandlingen med flutikasonpropionat ska avbrytas omedelbart och patienten utvärderas, vid behov ska alternativ behandling sättas in.

Försiktighet bör iakttas vid överföring av patienter till Flutide Evohaler, särskilt om försämrad binjurefunktion efter tidigare systemisk steroidbehandling kan misstänkas.

Långtidsbehandling med inhalationssteroider i höga doser kan leda till binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris. Barn och ungdom under 16 år som får höga doser av flutikasonpropionat (vanligen ≥ 1000 mikrogram per dag) är en speciell riskgrupp. I mycket sällsynta fall har binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris inträffat vid doser mellan 500 och 1000 mikrogram flutikasonpropionat. Akut binjurebarkkris kan utlösas av t ex trauma, kirurgi, infektion eller snabb reducering 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.

Eftersom den systemiska absorptionen sker huvudsakligen via lungorna, kan användning av andningsbehållare öka upptaget i lungorna. Detta kan möjligen leda till ökad risk för systemeffekter.

Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer kan också vara i riskzonen.

Ett ökat antal rapporterade fall med pneumoni har setts i studier med KOL-patienter som fick flutikasonpropionat 500 mikrogram (se avsnitt Biverkningar). Läkaren bör vara observant på eventuell utveckling av pneumoni hos patienter med KOL, eftersom de kliniska tecknen på pneumoni och exacerbationer ofta sammanfaller.

Patientens inhalationsteknik bör kontrolleras för att säkerställa att aktiveringen av inhalatorn är synkroniserad med inandningen för att säkerställa optimal tillförsel av läkemedlet till lungorna.

Interaktioner

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 i friska individer visade att ritonavir (ett höggradigt potent cytokrom CYP3A4-hämmande läkemedel) kraftigt ökade plasmakoncentrationen av flutikasonpropionat, och som en följd av detta minskade serumkortisolkoncentrationen markant. Det har förekommit kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner hos patienter som fått intranasalt eller inhalerat flutikasonpropionat tillsammans med ritonavir, med systemiska kortikosteroida effekter inklusive Cushing's syndrom och binjurebarksuppression som följd. Samtidig användning ska därför undvikas såvida inte nyttan för patienten överväger risken för systembiverkningar av kortikosteroiden.

I en liten studie på friska frivilliga visades att den något mindre potenta cytokrom CYP3A4-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 läkemedel som innehåller itrakonazol och kobicistat förväntas också öka den systemiska expositionen för flutikasonpropionat och risken för systembiverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Försiktighet bör därför iakttas och långtidsbehandling med denna typ av läkemedel bör om möjligt undvikas. Studier har även visat att erytromycin ger en försumbar ökning av systemexpositionen för flutikasonpropionat utan någon nämnvärd minskning av serumkortisolkoncentrationen.

Graviditet

Det finns begränsad data på gravida kvinnor. Under graviditet bör flutikasonpropionat ges endast då nyttan för mamman överväger de tänkbara riskerna för fostret. Lägsta effektiva dos av flutikason ska eftersträvas samtidigt som risken för ett försämrat astmatillstånd beaktas.

Resultat från en retrospektiv epidemiologisk studie visade inte på en ökad risk för större medfödda missbildningar efter exponering av flutikasonpropionat jämfört med andra inhalede kortikosteroider under graviditetens första trimester.

Reproduktionsstudier på djur har endast visat på effekter som är karaktäristiska för glukokortikosteroider vid en systemisk exponering som överskrider den man ser vid inhalation av rekommenderade terapeutiska doser.

Amning

Utsöndring av flutikasonpropionat i bröstmjolk hos människa har inte studerats.

Vid mätbara plasmanivåer hos digivande råttor efter subkutan administrering, fanns även indikationer på flutikasonpropionat i mjölken. Efter inhalation av flutikasonpropionat i rekommenderade doser förväntas dock plasmanivåerna hos patienter vara låga.

Mammans behov av behandling med Flutide Diskus och fördelarna med amning måste vägas mot de potentiella riskerna för barnet.

Fertilitet

Det finns inga data på humanfertilitet. Djurstudier indikerar ingen effekt av flutikasonpropionat på manlig eller kvinnlig fertilitet.

Trafik

Specifika studier över om Flutide Evohaler påverkar förmågan att köra bil eller handha maskiner saknas. Det är dock osannolikt att flutikasonpropionat har någon sådan påverkan.

Biverkningar

Biverkningarna är klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvensintervallen är definierade som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar har hämtats från kliniska prövningar. Incidensen för placebo togs inte med i beräkningen. Mycket sällsynta biverkningar har hämtats från spontant rapporterade fall efter marknadsgodkännande.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Candidainfektion i munhåla och svalg	Mycket vanliga
	Pneumoni	*Vanliga
	Candidainfektion i esofagus	Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner i form av:	
	Kutana överkänslighetsreaktioner	
	Angioödem (huvudsakligen i ansikte, munhåla och svalg), andningssymtom (dys	Mindre vanliga Mycket sällsynta

	pné och/eller bronkos pasm). Anafylaktiska reaktioner	
Endokrina systemet	Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppressio n, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet	Mycket sällsynta
Metabolism och nutrit ion	Förhöjda blodglukosnivåer	Mycket sällsynta
Psykiska störningar	Oro, sömnstörningar och beteendestörningar inklusive hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn) Depression, aggression (främst hos barn)	Mycket sällsynta Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstkorg och medias tinum	Halsirritation Heshet/dysfoni Paradoxal bronkospas m	Vanliga Vanliga Mycket sällsynta

	Epistaxis	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	**Vanliga
Ögon	Katarakt och glaukom Dimsyn (se även avsnitt Varningar och försiktighet)	Mycket sällsynta Ingen känd frekvens

*Pneumoni har rapporterats i studier på KOL-patienter (se avsnitt Varningar och försiktighet).

**Blåmärken har rapporterats under 3 år i en KOL-studie

Både heshet och förekomst av candidainfektion kan lindras genom gurgling med vatten efter att Flutide Evohaler använts.

Symtomgivande candidainfektion kan behandlas med lokalt verkande fungicida läkemedel under fortsatt behandling med Flutide Evohaler.

Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt och glaukom (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Förhöjda blodglukosnivåer har rapporterats i mycket sällsynta fall (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

uppmannas 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

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 normalt inte några akuta åtgärder, eftersom binjurefunktionen återhämtar sig inom några dagar, vilket kan verifieras med plasmakortisolmätningar.

Vid kronisk överdosering med flutikasonpropionat i inhalation finns risk för betydande binjurebarksuppression (se avsnitt Varningar och försiktighet). Det kan då bli nödvändigt att kontrollera binjurefunktionen. Mycket sällsynta rapporter har förekommit gällande akut binjurebarkskris hos barn som exponerats för högre doser än vad som är godkänt (vanligtvis 1000 mikrogram dagligen och mer), över längre perioder (flera månader eller år). Bland de reaktioner som observerats ingår hypoglykemi och följdtilstånd av minskad medvetenhet och/eller kramper. Situationer som skulle kunna utlösa en akut binjurebarkskris omfattar trauma, kirurgi, infektion eller snabb minskning av dosen.

Om överdosering skett med flutikasonpropionat kan behandling med Flutide Evohaler fortsätta i lämplig dos för symptomkontroll.

Farmakodynamik

Flutide Evohaler innehåller flutikasonpropionat, en glukokortikoid med antiinflammatorisk effekt.

Behandling med Flutide Evohaler är en profylaktisk terapi. Full effekt av Flutide uppnås först efter 4-7 dagars behandling.

Huvuddelen av partiklarna är mindre än 5 mikrometer.

Farmakokinetik

Den absoluta biotillgängligheten efter inhalation av flutikasonpropionat varierar hos friska personer ungefär 5-11% av den nominella dosen beroende på vilken inhalator som används. Hos astmatiker eller patienter med KOL 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 inhaled dos.

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%.

Flutikasonpropionat elimineras snabbt ur systemkretsloppet. Detta sker främst genom metabolism av CYP 3A4-enzymen 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.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och carcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I reproduktionstoxikologiska studier har glukokortikosteroider gett missbildningar av olika slag (gomspalt, skelettmissbildningar). Djurförsök har också visat att prenatal exponering för höga doser kortikosteroider medför en ökad risk för intrauterin tillväxthämning, hjärtsjukdom i vuxen ålder och permanenta förändringar i antalet glukokortikosteroidreceptorer och i neurotransmittoromsättning.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje dos innehåller 50 mikrogram eller 125 mikrogram flutikasonpropionat (uppmätt dos). Uttryckt som avgiven dos motsvaras detta av 44 eller 110 mikrogram flutikasonpropionat.

Förteckning över hjälpämnen

Drivgas norfluran (1,1,1,2-tetrafluoroethane, HFA134a)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Flutikasonpropionat

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:

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

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

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 $\mu\text{g/kg/day}$ dose ranges. However, NOAEL values were not provided for all studies to make more detailed comparisons.

To provide additional rational, 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 $\log Pow < 4$.

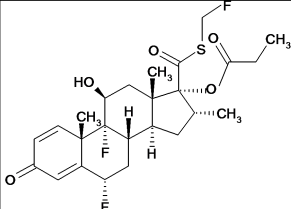
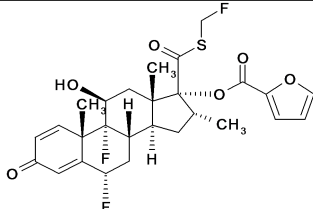
Please, also see Safety data sheets on <http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp>.

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, precoat 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

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Sätt tillbaka munstyckets skyddshuv med ett tryck tills ett knäpp hörs.

Som med de flesta inhalationssprayer finns risk för försämrad funktion och effekt, när inhalationssprayen är kall.

Förvaras vid högst 30°C.

Skyddas från frost och direkt solljus.

Innehållet i metallbehållaren är under tryck.

Utsätt den inte för temperaturer högre än 50°C.

Får inte punkteras, brännas eller utsättas för annan åverkan även om behållaren tillsynes är tom.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Inhalationsspray, suspension

Förpackningsinformation

Inhalationsspray, suspension 50 mikrog/dos inhalationsspray

120 dos(er) spraybehållare, 119:01, F

Inhalationsspray, suspension 125 mikrog/dos inhalationsspray

120 dos(er) spraybehållare, 182:20, F