

Seretide[®] Evohaler[®] mite

M R F

GlaxoSmithKline

Inhalationsspray, suspension 25 mikrogram/50 mikrogram/dos
(Vit till benvit suspension.)

Adrenergika i kombination med kortikosteroider eller övriga medel exkl. antikolinergika.

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Flutikasonpropionat
Salmeterol

ATC-kod:

R03AK06

Läkemedel från GlaxoSmithKline omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2023-11-09.

Indikationer

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

eller

Kontraindikationer

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

Dosering

Dosering

Administreringssätt: Inhalation.

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

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

Doseringen skall endast ändras efter ordination av läkare. **Dosen skall titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll bibehålls. När symtomkontroll bibehålls med Seretide Evohaler mite 25 mikrogram/50 mikrogram två gånger dagligen kan nästa steg vara ett försök med enbart kortikosteroider.** Som alternativ kan de patienter som behöver en långverkande β_2 -stimulerare titreras till Seretide givet en gång om dagen när detta bedöms bibehålla effektiv symtomkontroll. Vid engångsdosering ges dosen företrädesvis på kvällen vid nattliga besvär, respektive på morgonen till de patienter som har mest besvär under dagtid.

Dosen av Seretide skall anpassas till lämplig dos flutikasonpropionat med hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad. Seretide Evohaler mite 25 mikrogram/50 mikrogram lämpar sig inte för behandling av vuxna och barn med svår astma.

Om enskilda patienter skulle behöva dosering utöver rekommenderade doser, skall lämplig dos av β_2 -agonist och/eller kortikosteroid ordineras.

Rekommenderad dosering:

Vuxna och ungdomar 12 år och äldre:

2 inhalationer (25 mikrogram salmeterol + 50 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen.

Seretide kan provas under kort tid som initial underhållsbehandling till vuxna eller ungdomar med medelsvår kontinuerlig astma (definierat som dagliga symtom, dagligt behov av kortverkande bronkdilaterare och med en medelsvår/svår obstruktivitet), när det är angeläget att få snabb symtomkontroll av astman. I dessa fall rekommenderas en initial dos, 2 inhalationer (25 mikrogram salmeterol + 50 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen. När väl symtomkontroll av astman har uppnåtts, bör ny bedömning göras om behandlingen kan trappas ner till enbart inhaled kortikosteroid. Det är viktigt att patienten följs upp regelbundet efter hand som behandlingen trappas ner.

Någon klar fördel har inte visats vid jämförelse med enbart inhaled flutikasonpropionat när en eller två kriterier för medelsvår astma saknas. Vanligtvis är inhalationssteroider förstahandsval för de flesta patienter. Seretide är inte avsett som initial behandling vid mild astma. Seretide 25 mikrogram/50 mikrogram lämpar sig inte för behandling av vuxna och barn med svår astma; anpassning till lämplig dos av inhaled kortikosteroid rekommenderas innan en fast kombination ges till patienter med svår astma.

Pediatrisk population

Barn 4 år och äldre:

2 inhalationer (25 mikrogram salmeterol + 50 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen.

Högsta godkända dos flutikasonpropionat till barn är 100 mikrogram 2 gånger dagligen när det ges i Seretide Evohaler.

Säkerhet och effekt för Seretide Evohaler hos barn under 4 år har inte fastställts (se avsnitt Farmakodynamik).

Barn yngre än 12 år kan ha svårigheter att koordinera sprayavtryck och inhalation. De patienter som har svårt, eller troligen kommer att ha svårigheter att koordinera inhalation och sprayavtryck rekommenderas att använda Seretide Evohaler tillsammans med en andningsbehållare. En nyligen genomförd klinisk studie har visat att barn som använt andningsbehållare fick en likartad exponering som vuxna som inte använt andningsbehållare och barn som använt Diskus. Det bekräftar att andningsbehållare kompenserar för undermålig inhalationsteknik (se avsnitt Farmakokinetik).

Andningsbehållare kan användas. Patienten ska instrueras i hur inhalator och andningsbehållare används och sköts på rätt sätt och patientens inhalationsteknik ska kontrolleras för att försäkra sig om att patienten får optimal dosleverans av inhalerat läkemedel till lungorna. **Patienten bör hålla sig till samma typ av andningsbehållare eftersom byte mellan olika sorters andningsbehållare kan ge upphov till olika upptag av läkemedlet i lungorna (se avsnitt Varningar och försiktighet).**

Försök att ytterligare minska dosen till lägsta effektiva dos bör göras på nytt efter det att patienten börjat med andningsbehållare eller bytt till annan typ av andningsbehållare.

Speciella patientgrupper:

Ingen dosändring krävs till äldre patienter eller till patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns inga tillgängliga data för användning av Seretide hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Hantering:

Det är viktigt att patienten instrueras om rätt inhalationsteknik (se bipacksedel och bruksanvisning). Under inhalation bör patienten helst sitta eller stå. Inhalationssprayen har utformats att användas i vertikalt läge.

Test av inhalatorn:

Innan Seretide Evohaler används för första gången är det viktigt att patienten kontrollerar att den fungerar genom att ta av skyddshuven och trycka lätt på dess båda sidor, skaka inhalatorn väl, hålla inhalatorn upprätt mellan fingrarna och tummen, med tummen på inhalatorns bas, under munstycket, och spraya i luften tills dosräknaren visar 120. Inhalatorn ska omskakas omedelbart före varje spraydos. Om inhalatorn inte har använts på en vecka eller mer, ska patienten ta av skyddshuven, skaka inhalatorn och spraya två gånger i luften. Varje gång inhalatorn aktiveras, räknar dosräknaren ner 1 steg.

Bruksanvisning:

1. Patienten ska ta av skyddshuven genom att samtidigt trycka lätt på dess båda sidor.

2. Patienten ska kontrollera inhalatorns insida och utsida inklusive munstycket för att se att inte några lösa föremål finns där.
3. Patienten ska skaka inhalatorn väl för att bli försäkrad om att eventuella lösa föremål avlägsnas och att inhalatorns innehåll blandas väl.
4. Patienten ska hålla inhalatorn upprätt mellan fingrarna och tummen, med tummen på inhalatorns bas, under munstycket.
5. Patienten ska andas ut så djupt som känns bekvämt, och sedan sätta munstycket i munnen mellan tänderna och sluta läpparna ordentligt om det. Patienten ska instrueras att inte bita i munstycket.
6. Strax efter att patienten börjar andas in genom munnen, sprayas en dos genom att bestämt trycka ned på toppen av inhalatorn samtidigt som patienten fortsätter att andas in lugnt och djupt.
7. Inhalatorn tas bort från munnen och fingret från toppen av inhalatorn, medan patienten håller andan. Patienten ska fortsätta hålla andan så länge som det känns bekvämt.
8. För att ta ytterligare en dos, ska patienten hålla inhalatorn upprätt och vänta ungefär en halv minut innan stegen från punkt 3-7 upprepas.
9. Patienten ska alltid sätta tillbaka skyddshuven direkt efter användning genom att bestämt, men utan att forcera kraft, trycka och knäppa skyddshuven på plats.

VIKTIGT

Att patienten inte skyndar igenom punkterna 5, 6 och 7.

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

Att patienten kontrollerar tekniken framför en spegel de första gångerna. Om det pyser från övre delen av inhalatorn eller ut genom sidorna av munnen, bör patienten upprepa från punkt 3.

Patienten bör skölja ur munnen med vatten och spotta ut, och/eller borsta tänderna efter varje dos av läkemedel, i syfte att minimera risken för orofaryngeal candidiasis och heshet.

Att patienten bör se till att ha en ny inhalationsspray till hands när dosräknaren visar 020. Dosräknaren slutar att fungera när den visar 000 och alla doser har använts. Ersätt med en ny inhalator när dosräknaren visar 000.

Att patienten inte försöker ändra numren i dosräknaren eller ta av dosräknaren från metallbehållaren. Dosräknaren som är fäst på metallbehållaren kan inte återställas.

Rengöring (finns också detaljerat i bipacksedeln):

Inhalatorn bör rengöras minst en gång i veckan

1. Tag av skyddshuven.
2. Tag inte bort metallbehållaren från plastinhalatorn.
3. Torka av in- och utsidan av munstycket och plastinhalatorn med en torr duk eller servett.

4. Skyddshuven ska alltid sättas tillbaka direkt efter användning genom att bestämt, men utan att forcera kraft, trycka och knäppa skyddshuven på plats.

LÄGG INTE METALLBEHÅLLAREN I VATTEN.

Varningar och försiktighet

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

Behandling med Seretide ska inte påbörjas under en exacerbation, eller vid en akut eller markant försämring av astman.

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

Ökat behov av "vid behovs" läkemedel (kortverkande bronkdilaterare) eller minskad respons för symtomlindrande läkemedel tyder på försämrad astmakontroll, varför patienten bör undersökas av läkare.

Plötslig och progressiv försämrad astmakontroll är potentiellt livshotande, varför patienten då skall uppmanas att omedelbart kontakta läkare för bedömning. Behandling med ökad dos kortikosteroider bör övervägas.

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

Behandling med Seretide skall p.g.a. risk för exacerbationer inte avbrytas abrupt. Behandlingen ska trappas ned under översyn av läkare.

Som med övriga inhalerade kortikosteroider skall Seretide 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.

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

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

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

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

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

Långtidsbehandling med inhalationssteroider i höga doser kan leda till binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris. I mycket sällsynta fall har binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris inträffat vid doser mellan 500 och 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 systemiska kortikosteroider bör övervägas vid olika stressituationer eller vid elektiva kirurgiska ingrepp.

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

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 binjurebarksfunktionen monitoreras regelbundet. Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer kan också vara i riskzonen. Möjligheten av undertryckt binjurfunktion bör alltid beaktas vid olika stressituationer, så att adekvat kortikosteroid-behandling insätts. Bedömning av omfattningen av den försämrade binjurfunktionen kan kräva specialistkonsultation före elektiva ingrepp.

Ritonavir kan kraftigt förhöja plasmanivåerna av flutikasonpropionat. Samtidig användning skall 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).

I en studie som pågick under tre år fann man en ökad rapportering av nedre luftvägsinfektioner (särskilt pneumoni och bronkit) hos patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som fick salmeterol och flutikasonpropionat som kombinationsbehandling administrerat med Diskus jämfört med placebo (se avsnitt Biverkningar). Den största risken att utveckla pneumoni oavsett behandling hade äldre patienter, patienter

med ett lägre BMI ($<25 \text{ kg/m}^2$) och patienter med mycket svår sjukdom ($\text{FEV}_1 < 30\%$ av beräknat normalvärde). Läkaren bör vara observant på eventuell utveckling av pneumoni och andra nedre luftvägsinfektioner hos patienter med KOL eftersom de kliniska tecknen på dessa infektioner och exacerbationer ofta sammanfaller. Om en patient med svår KOL haft pneumoni bör behandlande läkare göra en ny bedömning av behandlingen med Seretide. Säkerheten och effekten med Seretide Evohaler har inte fastställts hos patienter med KOL därför är Seretide Evohaler inte indicerat för behandling av patienter med KOL.

Samtidig användning av ketokonazol med systemisk effekt, ger en signifikant ökad systemisk exponering av salmeterol. Detta kan leda till ökade systemiska effekter (t ex. förlängt QTc-intervall och palpitationer). Samtidig behandling med ketokonazol eller andra potenta CYP3A4-hämmare bör undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av salmeterolbehandling (se avsnitt Interaktioner).

Synrubbingar

Synrubbingar kan rapporteras vid systemisk och topikal 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 som central serös koriorretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

Pediatrisk population

Barn och ungdomar <16 år som får höga doser av flutikasonpropionat (vanligen ≥ 1000 mikrogram/dag) är en speciell riskgrupp. Systempåverkan kan uppkomma, särskilt vid höga doser under långa perioder. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, akut binjurebarkkris samt hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression. Det bör övervägas att remittera barnet eller ungdomen till en pediatrik andningsspecialist.

Regelbunden kontroll av längdtillväxt hos barn som står på långtidsbehandling med kortikosteroider i inhalationsform rekommenderas. **Dosen av kortikosteroider i inhalationsform bör minskas till den lägsta dosen som ger en bibehållen effektiv kontroll av astman.**

Interaktioner

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

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

Flutikasonpropionat

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

En interaktionsstudie på friska individer med intranasalt flutikasonpropionat visade att ritonavir (ett högradigt potent cytokrom CYP3A4 hämmande läkemedel) 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 Cushing´s syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats. Kombinationen bör undvikas såvida inte nyttan överväger den förhöjda risken för systembiverkningar av glukokortikoiden.

I en liten studie på friska frivilliga visades att den något mindre potent CYP3A-hämmaren ketokonazol, ökade exponeringen 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 potent CYP3A-hämmare så som itraconazol och läkemedel som innehåller kobicistat samt måttliga CYP3A-hämmare så som erytromycin förväntas också öka den systemiska exponeringen för flutikasonpropionat och risken för systembiverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nyttan uppväger den potentiellt ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienterna övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider.

Salmeterol

Potent CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av ketokonazol (400 mg 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 incidens 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).

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

Samtidig administrering av ketokonazol bör undvikas såvida inte fördelarna överväger den potentiellt ökade risken för systemiska sideeffekter av salmeterolbehandling. Det finns sannolikt en liknande risk för interaktion med andra potent 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 exponering för salmeterol (1,4-faldig ökning i C_{max} och 1,2-faldig ökning i AUC). Samtidig administrering av erytromycin associerades inte med någon annan allvarlig biverkan.

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonataltoxicitet relaterad till Seretide. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter efter administrering av β -2-adrenoreceptoragonister och glukokortikosteroider (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

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

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

Amning

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

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

En risk för ammande nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Seretide efter att man tagit 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

Seretide Evohaler har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

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

Biverkningar som har relaterats till salmeterol/flutikasonpropionat anges nedan och är klassificerade efter organsystem och frekvens. Frekvensintervallen är definierade som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Frekvensen har hämtats från kliniska prövningar. Incidensen för placebo togs inte med i beräkningen.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Candidainfektion i munhåla och svalg	Vanliga
	Pneumoni	Vanliga ^{1,3}
	Bronkit	Vanliga ^{1,3}
	Candidainfektion i esofagus	Sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner i form av:	
	Kutana överkänslighetsreaktioner	Mindre vanliga
	Angioödem (huvudsakligen i ansikte, munhåla och svalg)	Sällsynta
	Andningssymtom (dyspné)	Mindre vanliga
	Andningssymtom (bronkospasm)	Sällsynta
		Sällsynta

	Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	
Endokrina systemet	Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet,	Sällsynta ⁴
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	Vanliga ³
	Förhöjda blodglukosnivåer	Mindre vanliga ⁴
Psykiska störningar	Oro	Mindre vanliga
	Sömnsvårigheter	Mindre vanliga
	Beteendestörningar inklusive psykomotorisk hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn)	Sällsynta
	Depression, aggression (främst hos barn)	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga ¹
	Tremor	Mindre vanliga
Ögon	Katarakt	Mindre vanliga
	Glaukom	Sällsynta ⁴
	Dimsyn	Ingen känd frekvens
Hjärtat	Palpitationer	Mindre vanliga
	Takykardi	Mindre vanliga
	Hjärtarytmi (inklusive supraventrikulär takykardi och extrasystolier)	Sällsynta
	Förmaksflimmer	Mindre vanliga
	Kärlkramp	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Nasofaryngit	Mycket vanliga ^{2,3}
	Halsirritation	Vanliga
	Heshet/dysfoni	Vanliga
	Sinuit	Vanliga ^{1,3}
	Paradoxal bronkospasm	Sällsynta ⁴
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Vanliga ^{1,3}
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Muskelkramp	Vanliga
	Traumatiska frakturer	Vanliga ^{1,3}
	Artralgi	Vanliga
	Myalgi	Vanliga

1. Rapporteras som frekvens vanliga i placebogrupperna
2. Rapporteras som frekvens mycket vanliga i placebogruppen
3. Rapporteras under 3 år i en KOL-studie
4. Se avsnitt Varningar och försiktighet

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

Hos vissa patienter, på grund av flutikasonpropionatkomponenten, kan heshet och candidainfektion (torsk) i munhåla, svalg och sällsynt i esofagus förekomma. Både heshet och förekomst av candidainfektion i munhåla och svalg kan lindras genom att skölja munnen med vatten och/eller borsta tänderna efter att Seretide använts. Symtomgivande candidainfektion i munhåla och svalg kan behandlas med lokalt verkande fungicida läkemedel under fortsatt behandling med Seretide Evohaler.

Pediatrisk populationen

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till 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 Seretide saknas. Överdoser med respektive substans beskrivs nedan:

Tecken och symptom på överdosering med salmeterol är yrsel, ökat systoliskt blodtryck, tremor, huvudvärk och takykardi. Om behandling med Seretide 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 suppression av binjurefunktionen. Detta fordrar inte några akuta åtgärder, eftersom binjurefunktionen återhämtar sig inom några dagar, vilket kan verifieras med plasmakortisolmätningar.

Kronisk överdosering med flutikasonpropionat i inhalation: Binjurefunktionen bör övervakas och behandling med systemisk kortikosteroid kan bli nödvändig. När patienten är stabil bör behandling fortsätta med

rekommenderad dos av inhalerad kortikosteroid. Se under avsnitt Varningar och försiktighet: risk för binjurebarksuppression. Vid fall med både akut och kronisk överdosering med flutikasonpropionat bör behandling med Seretide fortsätta i lämplig dos för symtomkontroll.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt:

Seretide innehåller salmeterol och flutikasonpropionat som har olika verkningsmekanismer.

Verkningsmekanismen för respektive substans beskrivs nedan:

Salmeterol:

Salmeterol är en selektiv långverkande (12 timmar) β -2-adrenoreceptoragonist med en lång sidokedja som binder till receptorns "exo-site".

Salmeterol har en bronkdilaterande effekt under en längre tid, minst 12 timmar, än rekommenderade doser av konventionella kortverkande β -2-agonister.

Flutikasonpropionat:

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

Klinisk effekt och säkerhet

Seretide i kliniska prövningar vid astma

I en 12-månadersstudie (Gaining Optimal Asthma Control, GOAL) på 3416 vuxna och ungdomar med kontinuerliga astmabesvär jämfördes effekt och säkerhet med Seretide mot behandling med enbart inhalerad kortikosteroid (flutikasonpropionat) för att fastställa om det var möjligt att uppnå målen med astmabehandling. Behandlingen trappades upp var 12:e vecka tills 'total kontroll' ** åstadkoms eller högsta dosen av studiemedicinen uppnåddes.

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

*Välkontrollerad astma uppnåddes snabbare med Seretide än med enbart inhalerad kortikosteroid.

Behandlingstiden för 50% av deltagarna att uppnå en första välkontrollerad vecka var 16 dagar för Seretide jämfört med 37 dagar för inhalerad kortikosteroid. I subgruppen steroidnaiva astmatiker var tiden fram till en välkontrollerad vecka 16 dagar för Seretide jämfört med 23 dagar för inhalerad kortikosteroid.

De totala studieresultaten visar:

Antal patienter (i procent) som uppnådde *Väl-kontrollerad (WC) och **Total- kontrollerad (TC) astma under 12 månader		
	Salmeterol/FP	FP

Behandling före studien	WC	TC	WC	TC
Inga ICS (SABA enbart)	78%	50%	70%	40%
Lågdos ICS (≤ 500 mikrogram BDP eller liknande/dag)	75%	44%	60%	28%
Medeldos ICS (> 500 - 1000 mikrogram BDP eller liknande/dag)	62%	29%	47%	16%
Poolade resultat av de 3 behandlings-nivåerna	71%	41%	59%	28%

ICS (inhalerade kortikosteroider), SABA (kortverkande β -2-agonister, BDP (beklometasondipropionat), FP (flutikasonpropionat)

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

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

Resultaten från denna studie tyder på att Seretide 50/100 mikrogram 2 gånger dagligen kan övervägas som initial underhållsbehandling till patienter med medelsvåra kontinuerliga astmabesvär, när det är angeläget att få en snabb symtomkontroll av astman (se avsnitt Dosering).

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

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 persistent 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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol- flutikasonpropionat (n = 5 834)	Enbart flutikasonpropionat (n = 5 845)	Salmeterol- flutikasonpropionat (n = 3 107)	Enbart flutikasonpropionat (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 % CI)	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 CI-estimat för den relativa risken understeg 2,0 förelåg non-inferiority.

^b Om resulterande övre 95-procentigt CI-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 flutikasonpropionat (n = 5 845)	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 3 107)	Enbart flutikasonpropionat (n = 3 101)
Antal deltagare med astmaexacerbation	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)
Risikkvot salmeterol-flutikasonpropionat/flutikasonpropionat (95 % CI)	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 att den dubbla dosen av flutikasonpropionat gällande symtomkontroll och lungfunktion. Studien var inte utformad för att undersöka effekten på exacerbationer.

I en randomiserad studie på barn, i åldrarna 4 till 11 år [n = 428], jämfördes salmeterol/flutikasonpropionat DISKUS (50/100 mikrogram, en inhalation per dag) med salmeterol/flutikasonpropionat EVOHALER (25/50 mikrogram, två inhalationer per dag) under en 12-veckorsperiod. Den justerade genomsnittliga förändringen från baslinjen i genomsnittlig PEF på morgonen under veckorna 1-12 var för DISKUS-gruppen 37,7 l/min och för Evohaler-gruppen 38,6 l/min. För bägge behandlingsgrupperna sågs också förbättringar för "vid behovs" och symptomfria dagar och nätter.

En dubbelblind multicenterstudie som varade i 8 veckor utfördes för att undersöka säkerhet och effekt för salmeterol/flutikasonpropionat i dosinhalator (25/50 mikrogram, en eller två inhalationer två gånger dagligen) jämfört med enbart flutikasonpropionat (50 mikrogram, en eller två inhalationer två gånger dagligen) hos japanska barn (6 månader till 4 år gamla) med infantil bronkialastma. Patienterna randomiserades att antingen få salmeterol/flutikasonpropionat eller enbart flutikasonpropionat och 99 % (148/150) respektive 95 % (142/150) slutförde perioden av den dubbelblinda studien.

Säkerheten med långtidsbehandling med salmeterol/flutikasonpropionat i dosinhalator (25/50 mikrogram, en eller två inhalationer två gånger dagligen) utvärderades under en 16 veckor lång, öppen, förlängningsperiod. Förlängningsperioden slutfördes av 93 % (268/288) av patienterna. Studien uppnådde inte det primära effektmåttet som var genomsnittlig förändring från baslinjen av total symptom score för astma (dubbelblind period). Inget statistiskt signifikant bättre resultat för salmeterol/flutikasonpropionat jämfört med flutikasonpropionat påvisades (95 CI % [-2,47; 0,54], p=0,206). Det fanns inga uppenbara skillnader i säkerhetsprofilen mellan salmeterol/flutikasonpropionat och enbart flutikasonpropionat (8 veckors dubbelblind period). Inte heller upptäcktes några säkerhetssignaler vid administrering av salmeterol/flutikasonpropionat under den 16 veckor långa öppna förlängningsperioden. Tillgänglig data för effekt och säkerhet är dock inte tillräcklig för att fastställa risk/nytta balansen för salmeterol/flutikasonpropionat hos barn under 4 års ålder.

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 % CI: 0,5-2,3) för flutikasonpropionat-exponerade jämfört med kvinnor som inte exponerats för inhalerat flutikasonpropionat med måttlig astma och 1,2 (95 % CI: 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

Samtidig inhalation av salmeterol och flutikasonpropionat medför likartad farmakokinetik som när substanserna inhaleras var för sig. Ur farmakokinetisk synvinkel kan därför substanserna bedömas var för sig:

Salmeterol:

Salmeterol verkar lokalt i lungan. Plasmanivåer kan därför inte utgöra ett mått på terapeutisk effekt. Endast begränsad farmakokinetisk data finns för övrigt tillgänglig för salmeterol på grund av tekniska svårigheter att mäta substansen i plasma. Detta beror på de låga plasmakoncentrationerna vid terapeutiska doser (cirka 200 pikogram/ml eller mindre) som uppnås efter inhalation.

Flutikasonpropionat:

Den absoluta biotillgängligheten efter en singeldos inhalation av flutikasonpropionat varierar hos friska personer mellan 5 till 11 % av den nominella dosen beroende på vilken inhalator som används. Hos astmatiker har en lägre grad av systemexponering 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 systemexponering. Den orala biotillgängligheten är mindre än 1 % på grund av låg vattenlöslighet och höggradig första passage metabolism. Systemexponeringen ökar linjärt med ökad inhalerad 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 enzymer till en inaktiv karboxylsyremetabolit. Metaboliter med okänd struktur har också återfunnits i feces.

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

Pediatrisk population

Effekten av 21 dagars behandling med Seretide Evohaler 25 mikrogram/50 mikrogram (2 inhalationer två gånger dagligen med eller utan andningsbehållare) eller Seretide Diskus 50 mikrogram/100 mikrogram (1 inhalation två gånger dagligen) utvärderades hos 31 barn i åldrarna 4 till 11 år med mild astma. Systemisk exponering för flutikasonpropionat var likartad för Seretide Evohaler med andningsbehållare (107 pikogram (pg) timme/ml [95% CI: 45,7; 252,2]) och Seretide Diskus (138 pg timme/ml [95 % CI: 69,3; 273,2]), men lägre för Seretide Evohaler (24 pg timme/ml [95 % CI: 9,6; 60,2]). Systemisk exponering för salmeterol var liknande för Seretide Evohaler, Seretide Evohaler med andningsbehållare och Seretide Diskus (126 pg timme/ml [95 % CI: 70, 225], 103 pg timme/ml [95 % CI: 54, 200] respektive 110 pg timme/ml [95% CI: 55, 219]).

Prekliniska uppgifter

Den enda säkerhetsaspekten för humanbruk som framkommit vid djurstudier, där salmeterol och flutikasonpropionat administrerats var för sig, är effekter beroende på förstärkta farmakologiska aktiviteter. Reproduktionsstudier i djurförsök har kortikosteroider visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspalt, skelettmissbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Djurexperimentella data har visat embryo-/ fostertoxisk effekt endast vid exponering för höga nivåer salmeterol. Vid samtidig administrering av båda substanserna ökade incidensen av transposition av navelartär och ofullständig ossifiering av occipitalbenet hos råttor vid doser som medförde kända glukokortikoid-inducerade missbildningar.

Den freonfria drivgasen norfluran har visat sig vara utan toxisk effekt när ett flertal djurslag exponerades dagligen under tvåårsperioder för mycket höga koncentrationer i förångad form, som vida översteg de koncentrationer som patienter kan komma att utsättas för. Varken salmeterolxinafoat eller flutikasonpropionat har visat någon potential för genetisk toxicitet.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje uppmätt dos (som lämnar doseringsventilen) innehåller:

25 mikrogram salmeterol (som salmeterolxinafoat) och 50 mikrogram flutikasonpropionat. Uttryckt som avgiven dos (som lämnar munstycket) motsvaras detta av 21 mikrogram salmeterol och 44 mikrogram flutikasonpropionat.

Förteckning över hjälpämnen

Drivmedel: Norfluran (HFA 134a)

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:

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

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

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)

$$\text{PNEC} = 0.58 / 10 = 0.058 \mu\text{g/L}$$

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_{kow} 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 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).

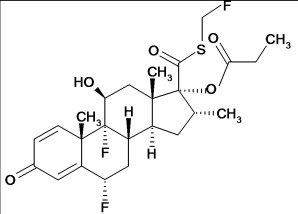
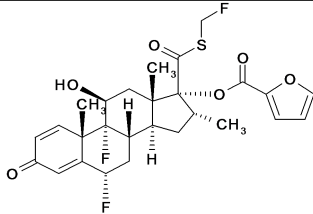
Fluticasone propionate does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on $\log Pow < 4$.

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

Salmeterol

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:

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

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

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 µg/L (OECD 201) (Reference 3)

NOEC = 1,300 µg/L

Water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) = 13,800 µg/L (OECD 202) (Reference 10)

Water flea (Ceriodaphnia dubia):

Chronic toxicity

NOEC 8 days (reproduction) = 1,100 µg/L (USEPA 1002) (Reference 6)

Rainbow Trout (Oncorhynchus mykiss):

Acute toxicity

LC50 96 h (lethality) = 24,000 µg/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 µg/L (OECD 209) (Reference 10)

Terrestrial toxicity

Manure worm (Eisenia foetida):

LC50 28d = 230,000 µg/kg (TAD 4.12) (Reference 8)

$PNEC = 1,100/50 = 22 \text{ µg/L}$

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/50, where 50 is the assessment factor applied for two long-term NOECs. NOEC for water flea (= 1,100 µg/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. Safepharma 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. Safepharma Laboratories Limited, April 2005.
6. Wetton PM Salmeterol Xinafoate: Daphnid, Ceriodaphnia Dubia Survival and Reproduction Test. Report No. 1127/949. Safepharma Laboratories Limited, March 2006.
7. Sewell IG and McKenzie J. Salmeterol Xinafoate: Acute Toxicity to Rainbow Trout. Report No. 1127/546. Safepharma Laboratories Limited, April 2005.
8. Handley JW, Sewell IG and Bartlett AJ. GR33343G: Earthworm Subacute Toxicity Test. Report No. 303/678. Safepharma 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. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Innehållet i metallbehållaren är under tryck. Utsätt den inte för temperaturer högre än 50 °C och förvara den i skydd från direkt solljus. Får inte punkteras, stickas hål i eller brännas, även om behållaren tillsynes är tom.

Som med de flesta inhalationssprayer finns det en risk att funktion och effekt försämras, när inhalationssprayen är kall.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Inhalationsspray, suspension

Metallbehållaren innehåller en vitaktig suspension

Metallbehållaren är placerad i en lila plastinhalator med spraymunstycke försett med en dosräknare en skyddshuva.

Förpackningsinformation

Inhalationsspray, suspension 25 mikrogram/50 mikrogram/dos Vit till benvit suspension.
120 dos(er) spraybehållare, 333:24, F