

Icsori

M R F

2care4 Generics

Inhalationsspray, suspension 125 mikrog/dos
(Inhalatorn består av en metallbehållare försluten med en doseringsventil, avtryckare och skyddshuv.)

Flutikasonpropionat är en glukokortikoid med antiinflammatoriska effekter

Aktiv substans:

Flutikasonpropionat

ATC-kod:

R03BA05

Läkemedel från 2care4 Generics omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Icsori inhalationsspray, suspension 125 mikrog/dos och 250 mikrog/dos

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

Texten är baserad på produktresumé: 2023-08-18.

Indikationer

Bronkialastma Icsori är avsett för vuxna och ungdomar över 16 år.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dosering:

Icsori är endast avsedd för oral inhalation.

Patienten ska göras medveten om att behandling med Icsori är förebyggande och att det ska tas regelbundet 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 kan ökas tills symtomkontroll uppnås eller reduceras till den lägsta effektiva dosen, beroende på individuell respons. När symtomkontroll upprätthålls med den lägsta styrkan på Icsori (125 mikrogram/dos) kan nästa steg inkludera ett byte till en annan inhalerad flutikasonprodukt med lägre styrka (50 mikrogram/dos). Detta kan också vara relevant för inledande behandling där doser på 100 mikrogram rekommenderas (se nedan).

Terapeutisk effekt inträffar inom 4 till 7 dagars behandling.

Förskrivare bör vara medvetna om att flutikasonpropionat är lika effektivt som andra inhalerade steroider vid ungefär halva dygnsdosen uttryckt i mikrogram. Till exempel motsvarar 100

mikrogram flutikasonpropionat ungefär 200 mikrogram
beklometasondipropionat (CFC-innehållande) eller budesonid.

Vuxna och ungdomar över 16 år: 50 till 500 mikrogram två gånger
dagligen.

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

Icsori kan användas med en Volumatic andningsbehållare av
patienter som har svårt att koordinera inhalation och sprayavtryck.

Startdos:

För patienter med mild astma är en vanlig startdos 100 mikrogram
två gånger dagligen (tillgänglig för annan inhalerad
flutikasonprodukt). Vid måttlig och mer svår astma kan startdosen
behöva vara 250 till 500 mikrogram två gånger dagligen. Där
ytterligare klinisk nytta förväntas, kan doser upp till 1000
mikrogram två gånger dagligen användas.

Särskilda patientgrupper:

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

Pediatrik population <16 års ålder

Icsori rekommenderas inte till barn under 16 år.

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

Så här kontrollerar du inhalatorn:

1. När inhalatorn används för första gången ska du testspraya för att kontrollera att den fungerar.

Ta av munstycket genom att trycka lätt på dess båda sidor med tummen och pekfingret och dra isär.

2. För att kontrollera att inhalatorn fungerar, skaka den väl, rikta munstycket bort från dig och spraya i luften. Om du inte har använt inhalatorn på en vecka eller mer ska två puffar sprayas i luften.

Så här använder du inhalatorn:

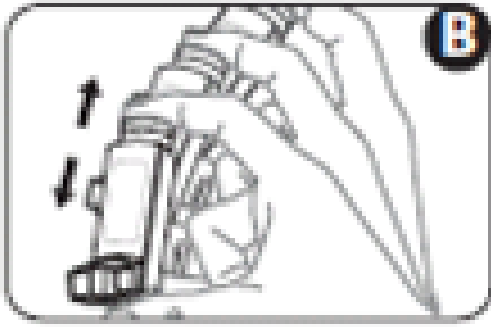
Det är viktigt att andas så långsamt som möjligt precis innan du använder inhalatorn.

1. Du ska antingen stå upp eller sitta upprätt när du använder inhalatorn.

2. Ta av skyddet på munstycket. Kontrollera att munstycket är rent in- och utvändigt och fritt från främmande föremål (bild A).



3. Skaka inhalatorn 4 eller 5 gånger så att eventuella lösa föremål avlägsnas och innehållet i inhalatorn blandas väl.



4. Håll inhalatorn upprätt med tummen på bottendelen, under munstycket. Andas ut så långt som känns bekvämt (bild C). Andas inte in igen.

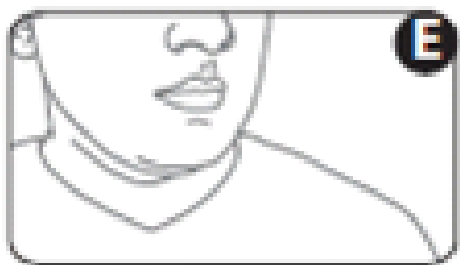


5. Placera munstycket i munnen mellan tänderna. Slut läpparna runt munstycket. Bit inte (bild D).



6. Andas in genom munnen. Just som du börjar andas in, tryck ned toppen av behållaren för att spraya en dos. Fortsätt att andas lugnt och djupt (bild D).

7. Håll andan, ta bort inhalatorn från munnen och släpp fingret från toppen av inhalatorn. Fortsätt att hålla andan i några sekunder eller så länge det känns bekvämt (bild E).



8. Om läkaren har sagt att du ska ta två doser, vänta ungefär en halv minut innan behandlingen upprepas från punkt 3 till 7.

9. Skölj munnen efteråt med vatten och spotta ut.

10. Sätt alltid tillbaka skyddshuven som skydd mot damm efter att du har använt inhalatorn. Ett knäpp hörs när skyddshuven trycks på plats.

11. Öva framför en spegel de första gångerna. Om det pyser från övre delen av inhalatorn eller ut genom sidorna på munnen ska du börja om igen.

12. Äldre barn eller personer med svaga händer kan tycka att det är lättare att hålla inhalatorn med båda händerna. Sätt två pekfingrar på toppen av inhalatorn och båda tummarna under munstycket. Om detta inte hjälper kan en Volumatic andningsbehållare underlätta behandlingen. Tala med läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Hur inhalatorn rengörs:

För att förhindra att inhalatorn täpps till är det viktigt att rengöra den minst en gång i veckan.

Så här rengör du inhalatorn:

- Ta av skyddshuven på munstycket.

- Ta inte ut metallbehållaren ur plasthöljet.
- Torka av in- och utsidan på munstycket och plasthöljet med en **torr handduk eller pappersservett**.
- Sätt tillbaka skyddshuven på munstycket.

Placera inte metallbehållaren i vatten.

Varningar och försiktighet

Behandling av astma bör följa ett stegvis avpassat program och patientens terapi svar ska följas kliniskt och med lungfunktionsprov.

Innan medicineringen påbörjas ska eventuell bronkkonstriktion behandlas, eftersom effekten annars kan bli sämre än förväntat. Patientens inhalationsteknik ska kontrolleras regelbundet för att säkerställa att aktiveringen av inhalatorn är synkroniserad med inandningen för att säkerställa optimal tillförsel av läkemedlet till lungorna. Under inhalationen bör patienten helst sitta eller stå. Inhalatorn har utformats för att användas i upprätt läge.

Flutikason HFA inhalator är inte avsedd för behandling av akuta symtom då en inhalerad kortverkande bronkdilaterare krävs. Patienter ska uppmanas att ha anfallskuperande medicinering tillgänglig.

Ökad användning av kortverkande β_2 -agonister för att lindra symtom tyder på försämrast astmakontroll. I dessa fall bör patientens behandlingsplan utvärderas, varför patienten bör undersökas av läkare.

Plötsligt och progressivt försämrad astmakontroll är potentiellt livshotande, och en högre kortikosteroiddos bör övervägas. Hos patienter i riskzonen bör dagliga lungfunktionsmätningar sättas in.

Utebliven effekt eller allvarliga astmaexacerbationer ska behandlas genom att höja dosen flutikasonpropionat och, om nödvändigt, genom att ge en systemisk steroid och/eller antibiotika om en infektion föreligger.

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 (se avsnitt Överdoser). Eventuella systembiverkningar omfattar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt, glaukom, och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn). Det är därför viktigt att dosen kortikosteroid i inhalation titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll av astman uppnås (se avsnitt Biverkningar).

Vissa individer kan uppvisa större känslighet för inhaleda kortikosteroider än vad de flesta andra patienter gör.

Långtidsbehandling med inhalationssteroider i höga doser kan leda till binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris. I mycket sällsynta fall har binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris förekommit vid doser mellan 500 och 1000 mikrogram

flutikasonpropionat. Akut binjurebarkkris kan utlösas av t.ex. trauma, kirurgi, infektion eller snabb dossänkning. Debutsymtomen är vanligen okaraktäristiska och kan omfatta anorexi, buksmärtor, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, nedsatt medvetandegrad, hypoglykemi och kramper. Möjligheten av undertryckt binjurefunktion bör alltid beaktas vid olika stressituationer inklusive kirurgi och stressande elektiva situationer, adrenokortisk funktion bör övervakas regelbundet, så att adekvat kortikosteroidbehandling insätts (se avsnitt Överdoser).

Eftersom den systemiska absorptionen huvudsakligen sker via lungorna kan användning av Volumatic andningsbehållare öka upptaget i lungorna. Det bör dock noteras att detta eventuellt kan leda till en ökad risk för systembiverkningar.

Behandling med flutikason HFA-inhalator ska inte avbrytas plötsligt på grund av risken för exacerbationer. Nedtrappning av dosen ska göras under medicinskt överinseende.

Som med övriga inhalede kortikosteroider krävs särskild försiktighet hos 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.

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsende andning omedelbart efter dosering.

Behandling med flutikason HFA-inhalator ska då omedelbart avbrytas, patienten bedömas kliniskt och alternativ terapi sättas in vid behov.

Vid användning efter godkännande har det förekommit rapporter om kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner hos patienter som fått flutikasonpropionat och ritonavir, vilket resulterat i systemeffekter av kortikosteroiden inklusive Cushings syndrom och binjuresuppression. Samtidig användning and flutikasonpropionat och ritonavir 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).

Patienter som överförs från behandling med orala kortikosteroider:

Binjurefunktionen och binjurereserven kvarstår vanligtvis inom det normala intervallet vid rekommenderade doser av flutikasonpropionat. Inhalationsbehandling med flutikasonpropionat minskar normalt behovet av orala steroider. Risken för biverkningar till följd av tidigare eller intermittent administrering av orala steroider kan dock kvarstå hos patienten under en längre tid. Bedömning av omfattningen av den försämrade binjurefunktionen kan kräva specialistkonsultation före elektiva ingrepp. Möjligheten av undertryckt binjurefunktion bör alltid beaktas vid olika stressituationer inklusive kirurgi och stressande elektiva situationer, så att adekvat kortikosteroidbehandling insätts (se avsnitt Överdoserings).

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 flutikasonpropionat ska utsättande av systemisk terapi ske gradvis och patienter uppmuntras att bära ett kort med information om att tilläggsterapi kan krävas under stress.

För patienter som är beroende av orala kortikosteroider ska flutikasonpropionat ges tillsammans med en systemisk steroid under 10 dagar. Därefter sätts den systemiska steroiden ut gradvis med 2,5 mg prednisolon eller motsvarande per månad till lägsta möjliga nivå.

Vissa patienter upplever en ospecificerad försämring i allmäntillståndet under utsättningsfasen trots upprätthållen eller t.o.m. förbättrad andningsfunktion. De bör uppmuntras att stå kvar på inhalerat flutikasonpropionat och att fortsätta utsättningen av den systemiska steroiden såvida inte det finns objektiva tecken på binjureinsufficiens.

Utbyte av systemisk steroidbehandling mot inhalerad behandling kan avslöja allergier såsom allergisk rinit eller eksem som tidigare kontrollerats av det systemiska läkemedlet. Dessa allergier ska behandlas symtomatiskt med antihistaminer och/eller topikala beredningar, inklusive topikala steroider.

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med

KOL som får inhalede kortikosteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

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

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

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

Synrubbning

Synrubbning kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symptom 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 topiska kortikosteroider.

Interaktioner

Under normala förhållanden uppnås endast låga plasmakoncentrationer av inhaledat flutikasonpropionat på grund av omfattande förstapassagemetabolism och högt systemiskt

clearance via cytokrom P450 3A4 i tarm och lever. Kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner via flutikasonpropionat via flutikasonpropionat är därför osannolika.

I en interaktionsstudie med friska frivilliga försökspersoner som fick flutikasonpropionat, visades ritonavir (en mycket potent cytokrom P450 3A4-hämmare) 100 mg b.i.d. öka plasmakoncentrationer av flutikasonpropionat flera hundra gånger, vilket i sin tur minskade kortisolkoncentrationen i serum markant. Information om denna interaktion saknas för inhalerat flutikasonpropionat men en markant ökning i plasmanivåerna av flutikasonpropionat förväntas. Fall av Cushings syndrom och binjurebarksuppression har rapporterats. Samtidig behandling med CYP3A-hämmare, inklusive läkemedel som innehåller kobicistat, väntas öka risken för systemiska biverkningar. 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.

I en liten studie på friska frivilliga visades att den något mindre potent cytokrom P450 3A4- hämmaren, ketokonazol ökade exponeringen av flutikasonpropionat med 150 % efter en enstaka inhalation. Detta resulterade i en större minskning av plasmakortisol jämfört med enbart flutikasonpropionat. Samtidig behandling med andra potent CYP3A-hämmare som t.ex. itrakonazol, klaritromycin, telitromycin, atazanavir, indinavir, nelfinavir eller sakvinavir, förväntas också öka den systemiska expositionen för flutikasonpropionat och risken för systembiverkningar. Försiktighet bör därför iakttas och långtidsbehandling med denna typ av läkemedel bör om möjligt undvikas.

Studier har också visat att erytromycin orsakar en försumbar ökning av systemisk exponering för flutikasonpropionat utan någon signifikant minskning av kortisolkoncentrationen i serum.

Graviditet

Det finns begränsade data om gravida kvinnor. Under graviditet ska flutikasonpropionat övervägas ges endast då den förväntade nyttan för modern överväger eventuella risker för fostret. Dosen kortikosteroid i inhalation ska titreras till den lägsta dosen vid vilken effektiv symptomkontroll uppnås.

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 det indikationer på flutikasonpropionat i mjölken. Efter inhalation av flutikasonpropionat i rekommenderade doser förväntas dock plasmanivåerna hos patienter vara låga.

Fördelen med behandlingen med flutikasonpropionat för kvinnan och fördelen med amning för barnet måste vägas mot de potentiella riskerna för barnet.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om fertilitet hos människa. Djurstudier tyder inte på effekt av flutikasonpropionat på manlig eller kvinnlig fertilitet.

Trafik

Det är osannolikt att flutikasonpropionat har någon effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Biverkningarna anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenser definieras 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) inklusive enskilda rapporter. Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar har i regel hämtats från kliniska prövningar. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar har i regel fastställts från spontanrapporter.

Organsystemklass	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Candidainfektion i mun och svalg	Mycket vanliga
	Pneumoni (hos KOL-patienter)	Vanliga
	Candidainfektion i matstrupe	Sällsynta

Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner i form av:	
	Kutana överkänslighetsreaktion	Mindre vanliga
	Angioödem (huvudsakligen i ansikte, munhåla och svalg)	Mycket sällsynta
	Andningssymtom (dyspné och/eller bronkospasm)	Mycket sällsynta
	Anafylaktiska reaktioner	Mycket sällsynta
Endokrina systemet	Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, hämmad tillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt, glaukom	Mycket sällsynta
Metabolism och nutrition	Hyperglykemi (se avsnitt Varningar och försiktighet)	Mycket sällsynta
Psykiska störningar	Oro, sömnstörningar, beteendestörningar inklusive hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn)	Mycket sällsynta

	Depression, aggression (främst hos barn)	Ingen känd frekvens
Ögon	Dimsyn (se avsnitt Varningar och försiktighet)	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum	Irritation i halsen	Vanliga
	Heshet/dysfoni	Vanliga
	Näsblod	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Vanliga

Heshet och candidainfektion i mun och svalg (torsk) förekommer hos vissa patienter. Detta kan lindras om patienten sköljer munnen med vatten efter användning av inhalatorn. Symtomgivande candidainfektion kan behandlas med lokalt verkande fungicida läkemedel under fortsatt behandling med flutikason HFA-inhalator.

Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, hämmad längdtillväxt, minskad bentäthet, katarakt och glaukom (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa (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 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

Akut överdosering:

Inhalation av läkemedlet i doser som överskrider godkända doser kan leda till tillfällig suppression av binjurefunktionen. Detta fordrar normalt inte några akuta åtgärder. Hos dessa patienter ska behandling med inhalerat flutikasonpropionat fortsätta i lämplig dos för astmakontroll. Binjurefunktionen återhämtar sig inom några dagar, vilket kan verifieras med plasmakortisolmätningar.

Kronisk överdosering:

Vid användning av doser som överstiger godkända doser över längre perioder finns det risk för betydande binjurebarksuppression. Mycket sällsynta rapporter har förekommit om 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). Reaktioner som observerades omfattade hypoglykemi, och följdtilstånd av minskad medvetenhet och/eller kramper.

Akut binjurebarkskris kan utlösas av t.ex. trauma, kirurgi, infektion eller snabb dossänkning.

Övervakning av binjurereserven kan vara indicerat. Behandling med inhalerat flutikasonpropionat bör fortsätta i lämplig dos för astmakontroll.

Farmakodynamik

Flutikasonpropionat är en glukokortikoid med antiinflammatoriska effekter. Behandling med inhalerat flutikasonpropionat vid rekommenderade doser har en potent glukokortikoid antiinflammatorisk verkan i lungorna vilket leder till att både astmasymtom och exacerbationer reduceras, med en lägre incidens och svårighetsgrad av biverkningar än de som ses när kortikosteroider administreras systematiskt. Behandling med flutikasonpropionat är profylaktisk. Full effekt uppnås först efter 4–7 dagars behandling. Flertalet partiklar är mindre än 5 mikrometer.

Farmakokinetik

Absorption

Hos astmatiker (förväntad FEV₁ 75 %) är genomsnittlig systemisk absolut biotillgänglighet lägre jämfört med friska frivilliga. Den systemiska absorptionen sker huvudsakligen via lungorna, och har visats linjärt dosrelaterad i dosintervallet 500 till 2000 mikrogram. Absorption är initialt snabb men sedan utdragen och återstoden av den inhalede dosen kan sväljas.

Absolut oral biotillgänglighet är försumbar (<1 %) på grund av ofullständig absorption från magtarmkanalen och omfattande förstapassagemetabolism.

Distribution

Efter en intravenös dos har flutikasonpropionat en omfattande vävnadsdistribution. Plasmaclearance är högt (cirka 1150 ml/min) och distributionsvolym vid steady state är stor (cirka 300 l). Plasmaproteinbindningsgraden för flutikason är 91 %.

Metabolism

Flutikason metaboliseras av CYP3A4-enzymet till en inaktiv, större karboxylsyrametabolit.

Eliminering

87–100 % av en oral dos utsöndras i feces, upp till 75 % som oförändrat läkemedel. Andra metaboliter med okänd struktur har också identifierats i feces. Terminal halveringstid är cirka 8 timmar.

Prekliniska uppgifter

Administrering av kortikosteroider till dräktiga djur kan orsaka onormal fosterutveckling, inklusive gomspalt och hämmad fostertillväxt. Därmed föreligger en mycket liten risk för sådana effekter hos ett mänskligt foster. Det bör dock noteras att fosterförändringar i djur förekommer efter relativt höga systemexponeringar.

I toxikologiska studier har endast de effekter som är typiska för potenta kortikosteroider och endast vid doser avsevärt högre än vad som rekommenderas för terapeutisk användning. Inga nya effekter på fertilitet identifierades i studier avseende allmäntoxicitet, reproduktion eller teratogenicitet.

Flutikasonpropionat saknar mutagen aktivitet in vitro och in vivo och visade ingen carcinogen potential hos gnagare. Det är både icke-irriterande och icke-sensibiliserande i djurmodeller.

Den freonfria drivgasen HFA 134a har visats vara utan toxisk effekt vid mycket höga ångkoncentrationer, långt överskridande de som förväntas hos patienter, i ett flertal djurslag som exponerats dagligen i tvåårsperioder.

Användning av HFA 134a som drivgas har inte förändrat toxicitetsprofilen för flutikasonpropionat jämfört med vid användning av klorfluorkarboner som drivgas.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En uppmätt dos (dos som lämnar ventilen) innehåller 125 respektive 250 mikrogram flutikasonpropionat. Detta motsvarar en avgiven dos (dos som lämnar inhalatorn) på 110 respektive 220 mikrogram flutikasonpropionat.

Förteckning över hjälpämnen

Norfluran (HFA 134a)

Blandbarhet

Ej relevant

Miljöpåverkan

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

Evohaler® mite, Viani Diskus, Viani Diskus forte, Viani Diskus mite, Viani Evohaler, Viani Evohaler forte, Viani Evohaler mite

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

Nedbrytning: Flutikasonpropionat är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Flutikasonpropionat har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

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

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

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)

$PNEC = 0.58/10 = 0.058 \text{ µg/L}$

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 $\log Pow < 4$.

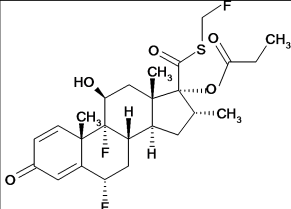
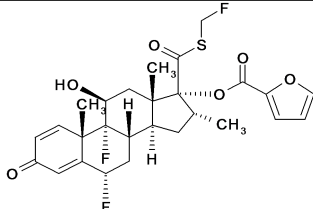
Please, also see Safety data sheets on <http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp>.

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
	EC50: >0.55 mg/l 48 hrs, static	EC50: >4.2 mg/l 48 hrs, static renewal; NOEC 4.2 mg/l
Fish	No data	EC50: >10 mg/l 96 hrs, QSAR estimate
Earthworm	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

Behållaren innehåller en vätska under tryck. Får inte utsättas för temperaturer över 50 °C. Behållaren får inte punkteras. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas. Skyddas mot frost och direkt solljus.

Liksom med de flesta läkemedel i tryckbehållare kan den terapeutiska effekten av detta läkemedel minska när behållaren är kall.

Behållaren får inte punkteras, brytas eller brännas även när den till synes är tom.

Sätt tillbaka skyddshuven på munstycket med ett tryck tills ett knäpp hörs.

Särskilda anvisningar för destruktion

Aerosolsprayen inhaleras genom munnen till lungorna. När inhalatorn har skakats ska patienten andas ut, sätta munstycket i munnen och sluta läpparna runt det. En spraypuff släpps ut när avtryckaren trycks ner, vilket måste ske samtidig som patienten andas in.

Detaljerade instruktioner finns i bruksanvisningen som medföljer varje förpackning.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Inhalationsspray, suspension

En inhalator bestående av enfluorkarbonpolymerbelagd metallbehållare, försluten med en doseringsventil, avtryckare och skyddshuv.

Förpackningsinformation

Inhalationsspray, suspension 125 mikrog/dos Inhalatorn består av en metallbehållare försluten med en doseringsventil, avtryckare och skyddshuv.

120 dos(er) tryckbehållare, 181:42, F

Inhalationsspray, suspension 250 mikrog/dos Inhalatorn består av en metallbehållare försluten med en doseringsventil, avtryckare och skyddshuv.

120 dos(er) tryckbehållare, 221:20, F