

## Seretide Diskus (Parallellimporterat)

MR EF

### Teva

Inhalationspulver, avdelad dos 50 mikrogram/250 mikrogram/dos

Avregistreringsdatum: 2010-02-28 (Tillhandahålls ej)

Inga avvikelser.

Kombination av bronkdilaterare och inflammationshämmande medel vid astma och KOL

Visa information om det parallellimporterade läkemedlet

### Aktiva substanser:

Flutikasonpropionat

Salmeterol

### ATC-kod:

R03AK06

För information om det avregistrerade läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen, kontakta Läkemedelsförsäkringen.

Läs mer om avregistrerade läkemedel

Texten nedan gäller för:

**Seretide® Diskus®** inhalationspulver, avdelad dos 50 mikrogram/250 mikrogram/dos;

**Seretide® Diskus® forte** inhalationspulver, avdelad dos 50 mikrogram/500 mikrogram/dos;

**Seretide® Diskus® mite** inhalationspulver, avdelad dos 50 mikrogram/100 mikrogram/dos

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

*Texten är baserad på produktresumé: 2018-04-06*

Texten nedan hämtas från Fass-texten för Seretide® Diskus®, GlaxoSmithKline, förutom avsnitten Innehåll och Förpackningsinformation som avser Seretide Diskus, Teva.

## Indikationer

## Astma

Seretide är indicerad för regelbunden behandling av bronkialastma, när kombinationsbehandling (långverkande  $\beta_2$ -agonist och inhalationssteroid) är lämplig för

- Patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och 'vid behovs' medicinering med inhalerad kortverkande  $\beta_2$ -agonist

eller

- Patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande  $\beta_2$ -agonist

Den lägsta styrkan (Seretide Diskus mite 50 mikrogram/100 mikrogram) lämpar sig inte för behandling av vuxna och barn med svår astma.

## Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

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

## Kontraindikationer

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

## Dosering

### Dosering

*Administreringsätt:* Inhalation

För optimal behandlingseffekt skall patienten instrueras att Seretide Diskus 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 uppnås. När symtomkontroll bibehålls med den lägsta styrkan två gånger dagligen kan nästa steg vara ett försök med enbart kortikosteroider.**

Som alternativ kan de patienter som behöver en långverkande  $\beta_2$ -agonist 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. Om enskilda patienter skulle behöva dosering utöver rekommenderade doser, skall lämplig dos av  $\beta_2$ -agonist och/eller kortikosteroid ordineras.

### Rekommenderad dosering:

## *Astma*

*Vuxna och ungdomar 12 år och äldre:* 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol + 100 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen eller 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol + 250 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen eller 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol + 500 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen.

Seretide kan prövas under kort tid som initial underhållsbehandling till vuxna eller ungdomar med medelsvår kontinuerlig astma (definierat som dagliga symtom, dagligt behov av kortverkande bronkdilaterare och med en medelsvår/svår obstruktivitet), när det är angeläget att få snabb symtomkontroll av astman. I dessa fall rekommenderas en initial dos på 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol + 100 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen. När väl symtomkontroll av astman har uppnåtts, bör ny bedömning göras om behandlingen kan trappas ner till enbart inhalerad kortikosteroid. Det är viktigt att patienten följs upp regelbundet efter hand som behandlingen trappas ner.

Någon klar fördel har inte visats vid jämförelse med enbart inhalerat flutikasonpropionat 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 i styrkan 50 mikrogram/100 mikrogram lämpar sig inte för behandling av vuxna och barn med svår astma; anpassning till lämplig dos av inhalerad kortikosteroid rekommenderas innan en fast kombination ges till patienter med svår astma.

### *Pediatrik population*

*Barn 4 år och äldre:* 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol + 100 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen.

Högsta godkända dos flutikasonpropionat till barn är 100 mikrogram 2 gånger dagligen.

Användning av Seretide till barn under 4 år har inte dokumenterats.

### *KOL*

*Vuxna:* 1 inhalation (50 mikrogram salmeterol + 500 mikrogram flutikasonpropionat) 2 gånger dagligen

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

*Hantering:* Efter att inhalatorn öppnats, matas en dos fram. Inhalatorn förs till munnen och läpparna sluts runt munstycket. Dosen kan sedan inhaleras och inhalatorn stängas.

## **Varningar och försiktighet**

### *Försämrad sjukdom*

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

Plötslig och progressiv försämrad astmakontroll är potentiellt livshotande, varför patienten 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 med Seretide. Regelbunden uppföljning av patienterna under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen skall användas (se Dosering).

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

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

Som med övriga 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.

#### *Kardiovaskulära effekter*

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

#### *Hyperglykemi*

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

#### *Paradoxal bronkospasm*

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

De farmakologiska biverkningarna av  $\beta_2$ -agonist behandling som tremor, palpitationer och huvudvärk har rapporterats men tenderar att vara övergående och minska med regelbunden behandling.

### *Hjälpämnen*

Seretide innehåller laktosmonohydrat upp till 12,5 mg/dos. Denna mängd orsakar normalt inga problem för laktosintoleranta personer. Hjälpsämnet laktos innehåller små mängder mjölkprotein, vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

### *Systemiska kortikosteroideffekter*

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med alla kortikosteroider, särskilt efter höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges per os. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, minskad bentäthet, katarakt och glaukom och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn) (se underrubriken *Pediatrisk population* nedan för information om de systemiska effekterna av inhalede 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 symtomkontroll av astman uppnås.**

Långtidsbehandling med inhalationssteroider i höga doser kan leda till binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris. I mycket sällsynta fall har binjurebarksuppression och akut binjurebarkkris inträffat vid doser mellan 500 och 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, magsmärter, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, hypotension, nedsatt medvetandegrad, hypoglykemi och kramper. Tillägg av perorala kortikosteroider bör övervägas vid olika stressituationer eller vid elektiva kirurgiska ingrepp.

Inhalationsbehandling med flutikasonpropionat minskar normalt behovet av orala steroider, men för patienter som överförs från orala steroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjurereserv under avsevärd tid. Denna patientgrupp bör därför behandlas med försiktighet och binjurebarkfunktionen monitoreras regelbundet. Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer kan också vara i riskzonen. Möjligheten av undertryckt binjurefunktion bör alltid beaktas vid olika stressituationer, så att adekvat kortikosteroidbehandling insätts. Bedömning av omfattningen av den försämrade binjurefunktionen 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 *Interaktioner*).

### *Pneumoni hos patienter med KOL*

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalede kortikosteroider. Det finns 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 KOL-exacerbationer.

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

#### *Interaktioner med potenta CYP3A4-hämmare*

Samtidig användning av ketokonazol med systemisk effekt, ger en signifikant ökad systemisk exponering av salmeterol. Detta kan leda till ökade systemiska effekter (t.ex. förlängt OTC-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 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 korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topikala kortikosteroider.

#### *Pediatrik population*

Barn och ungdomar <16 år som får höga doser av flutikasonpropionat (vanligen  $\geq 1000$  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 hämrad 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 andningspecialist.

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 astma.

## **Interaktioner**

$\beta$  adregena blockerare kan både försvaga eller förstärka effekten av salmeterol. Både selektiva och icke-selektiva  $\beta$  blockerare skall undvikas såvida ej tvingande skäl föreligger.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid  $\beta_2$  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  $\beta$  adrenerga läkemedel kan ha en potentiell additiv effekt.

#### *Flutikasonpropionat*

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

En interaktionsstudie på friska individer med intranasalt flutikasonpropionat visade att ritonavir (ett höggradigt potent cytokrom CYP3A4 hämmande läkemedel) 100 mg 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 potenta CYP3A-hämmare såsom itraconazol, läkemedel som innehåller kobicistat samt måttliga CYP3A-hämmare 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 milligram peroralt en gång dagligen) och salmeterol (inhalation à 50 mikrogram 2 gånger dagligen) till 15 friska frivilliga under 7 dagar resulterade i en signifikant ökning i plasmakoncentrationen av salmeterol (1,4-faldig ökning i  $c_{max}$  och 15-faldig ökning i AUC). Detta kan leda till en ökad 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 Varningar och försiktighet).

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

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

*Måttliga 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 allvarlig biverkan.

## **Graviditet**

Kategori B:3.

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  $\beta_2$  adrenoreceptoragonister och glukokortikosteroider (se 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

Grupp IVa.

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

Studier har visat att salmeterol och flutikasonpropionat samt deras metaboliter utsöndras i bröstmjolk 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.

## Trafik

Seretide Diskus 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 (hos KOL-patienter)	Vanliga <sup>1,3,5</sup>
	Bronkit	Vanliga <sup>1,3</sup>
	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
	Anafylaktiska reaktioner inkl anafylaktisk chock	Sällsynta
Endokrina systemet	Cushing's syndrom, Cushingliknande symtombild, binjurebarksuppression, hämmad	Sällsynta <sup>4</sup>



	längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet	
Metabolism och nutrition	Hypokalemi	Vanliga <sup>3</sup>
	Förhöjda blodglukosnivåer	Mindre vanliga <sup>4</sup>
Psykiska störningar	Oro	Mindre vanliga
	Sömnsvårigheter	Mindre vanliga
	Beteendestörningar inkl psykomotorisk hyperaktivitet och irritabilitet (främst hos barn)	Sällsynta
	Depression, aggression (främst hos barn)	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga <sup>1</sup>
	Tremor	Mindre vanliga
Ögon	Katarakt	Mindre vanliga
	Glaukom	Sällsynta <sup>4</sup>
	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 <sup>2,3</sup>
	Halsirritation	Vanliga
	Heshet/dysfoni	Vanliga
	Sinuit	Vanliga <sup>1,3</sup>
	Paradoxal bronkospasm	Sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Blåmärken	Vanliga <sup>1,3</sup>
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Muskelkramp	Vanliga
	Frakturer	Vanliga <sup>1,3</sup>
	Artralgi	Vanliga
	Myalgi	Vanliga

1. rapporteras också frekvent i placebogrupperna
2. rapporteras också mycket frekvent i placebogrupperna
3. rapporteras under en 3-årsperiod i en KOL-studie
4. Se avsnitt Varningar och försiktighet

## 5. Se avsnitt Farmakodynamik

### *Beskrivning av utvalda biverkningar*

Farmakologiska biverkningar av  $\beta_2$ -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 väsende andning omedelbart efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande bronkdilaterare och bör behandlas omedelbart. Behandlingen med Seretide Diskus 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.

### *Pediatriska populationen*

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

## Överdoser

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

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

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

*Kronisk överdosering med flutikasonpropionat i inhalation:* Binjurefunktionen bör övervakas och behandling med systemisk kortikosteroid kan bli nödvändig. När patienten är stabil bör behandling fortsätta med rekommenderad dos av inhalerad kortikosteroid. Se under 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.

Se överdoseringskapitlet, , på Fass.se.

## 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)  $\beta_2$ -adrenoceptoragonist med en lång sidokedja som binder till receptorns "exo-site".

Salmeterol har en bronkdilaterande effekt under en längre tid, minst 12 timmar, än rekommenderade doser av konventionella kortverkande  $\beta_2$ -agonister.

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

#### *Klinisk effekt och säkerhet*

*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				
Behandling före studien	Salmeterol/FP		FP	
	WC	TC	WC	TC
Inga ICS (SABA enbart)	78%	50%	70%	40%
Lågdos ICS ( $\leq 500$ mikrogram BDP eller liknande/dag)	75%	44%	60%	28%
Medeldos ICS ( $> 500$ -1000 mikrogram BDP eller liknande/dag)	62%	29%	47%	16%

<b>Poolade resultat av de 3 behandlingsnivåerna</b>	71%	41%	59%	28%
---	-----	-----	-----	-----

ICS (inhalerade kortikosteroider), SABA (kortverkande beta-2-agonister), BDP (beklometasondipropionat)

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

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

I en dubbelblind randomiserad parallellgruppstudie, med 318 patienter från 18 år med kontinuerlig astma, utvärderades säkerhet och tolerabilitet efter administrering av 2 doser 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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).

*Seretide i kliniska studier vid KOL:* TORCH är en studie som pågick under tre år för att utvärdera effekten av behandling med Seretide Diskus forte 50 mikrogram/500 mikrogram 2 gånger dagligen, salmeterol Diskus 50 mikrogram 2 gånger dagligen, flutikasonpropionat (FP) Diskus 500 mikrogram 2 gånger dagligen eller placebo på total dödlighet hos KOL-patienter. KOL-patienter med ett utgångsvärde (före bronkdilaterare) på FEV1  $< 60\%$  av förväntat normalvärde randomiserades till dubbel-blind medicinering. Under studien var ordinarie KOL-terapi tillåten med undantag för andra inhalerade kortikosteroider, långverkande bronkdilaterare och långtidsbehandling med systemiska kortikosteroider. Treårsöverlevnad fastställdes för alla patienter oavsett om studiemedicineringen avbrutits eller inte. Primär effektvariabel (primary endpoint) var reducerad mortalitet oavsett orsak efter tre år för Seretide mot placebo.

	Placebo	Salmeterol 50	FP 500	Seretide 50/500
	N = 1524	N = 1521	N = 1534	N = 1533
Alla dödsfall efter 3 år				
Antal dödsfall (%)	231 (15, 2 %)	205 (13, 5 %)	246 (16, 0 %)	193 (12, 6 %)

Hazard Ratio vs Placebo (KI) p-värde	N/A	0,879 (0,73, 1,06) 0,180	1,060 (0,89, 1,27) 0,525	0,825 (0,68, 1,00 ) 0,052 <sup>1</sup>
Hazard Ratio Seretide 50/500 vs aktiva substanser (KI) p-värde	N/A	0,932 (0,77, 1.13) 0,481	0,774 (0,64, 0,93) 0,007	N/A

1. Ej signifikant p-värde efter justering för 2 interimanalyser av den primära effektjämförelsen från en log-rankningsanalys stratifierad för rökvanor  
KI = konfidensintervall

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

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

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

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

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

Placebo-kontrollerade kliniska studier under 6 och 12 månader har visat att regelbunden användning av Seretide 50 mikrogram/500 mikrogram förbättrar lungfunktionen och minskar andfåddhet samt minskar vidbehovsmedicinering för att lindra symtom.

Studierna SCO40043 och SCO100250 var randomiserade, dubbelblinda, parallellgrupperade replikatstudier i vilka effekten av Seretide 50/250 mikrogram 2 gånger dagligen (en dos som inte är godkänd för behandling av KOL inom EU) jämfördes med salmeterol 50 mikrogram 2 gånger dagligen med avseende på årliga

frekvensen av måttliga/svåra exacerbationer hos KOL-patienter med ett FEV<sub>1</sub> 50% mindre än förväntat och en historia av exacerbationer. Måttliga/svåra exacerbationer definierades som förvärrade symtom som krävde behandling med orala kortikosteroider och/eller antibiotika eller hospitalisering av patient.

Studierna hade en run-in period på 4 veckor, under vilken alla patienter fick märkt salmeterol/ FP 50/250 för att standardisera KOL-terapin och stabilisera sjukdom innan randomisering till blindad studiemedicinering under 52 veckor. Patienter randomiserades 1:1 för salmeterol/FP 50/250 (totalt ITT n=776) eller salmeterol (totalt ITT n=778). Innan run-in, avbröt patienterna tidigare KOL-medicinering med undantag av kortverkande bronkdilaterare. Användning av samtidig inhalerade långverkande bronkdilaterare ( $\beta_2$ -agonister och antikolinergika), kombinationsprodukter med ipratropium/salbutamol, orala  $\beta_2$ -agonister och teofyllinpreparat var inte tillåtna under behandlingsperioden). Orala kortikosteroider och antibiotika var tillåtna för akut behandling av KOL-exacerbationer med specifika riktlinjer för användning. Patienter använde salbutamol vid behov under hela studierna.

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

## Astma

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

*Säkerhet och effekt av salmeterol-flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat vid astma* Två 26 veckor långa multicenterstudier utfördes för att jämföra säkerhet och effekt för salmeterol-flutikasonpropionat jämfört med enbart flutikasonpropionat, en på vuxna och ungdomar (AUSTRI-studien), och den andra på barn i åldern 4-11 år (VESTRI-studien). Till båda studierna rekryterades patienter med måttlig till svår persisterande astma med astmarelaterad sjukhusvistelse eller astmaexacerbationer under föregående år. Det primära syftet med båda studierna var att fastställa om tillägg av långverkande  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -agonist (salmeterol-flutikasonpropionat) var bättre än behandling med enbart inhalerade kortikosteroider (flutikasonpropionat) avseende allvarlig astmaexacerbation (definierat som försämrad 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 flutikason-propionat (n = 3 101)
Sammanfattade effektvariabler (astmarelaterad sjukhusinläggning, endotrakealtub eller död)	34 (0,6 %)	33 (0,6 %)	27 (0,9 %)	21 (0,7 %)
Risikvot salmeterol-flutikasonpropionat/flutikasonpropionat (95 % KI)	1,029 (0,638 - 1,662) <sup>a</sup>		1,285 (0,726-2,272) <sup>b</sup>	
Död	0	0	0	0
Astmarelaterad sjukhusvistelse	34	33	27	21
Endotrakealtub	0	2	0	0

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

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

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

	AUSTRI		VESTRI	
	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 5 834)	Enbart flutikasonpropionat (n = 5 845)	Salmeterol-flutikasonpropionat (n = 3 107)	Enbart flutikason-propionat (n = 3 101)
Antal deltagare med astmaexacerbation	480 (8 %)	597 (10 %)	265 (9 %)	309 (10 %)

Risikkvot salmeterol-flutikasonpropionat/flutikasonpropionat (95 % KI)	0,787 (0,698; 0,888)	0,859 (0,729; 1,012)
--	-------------------------	-------------------------

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

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

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

#### *Användning av flutikasonpropionat-innehållande astmaläkemedel under graviditet*

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

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

## **Farmakokinetik**

Ur farmakokinetisk synvinkel kan substanserna bedömas var för sig:



### *Salmeterol*

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

### *Flutikasonpropionat*

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

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

Plasmaproteinbindningen är 91 %.

Flutikasonpropionat elimineras snabbt ur systemkretsloppet. Detta sker främst genom metabolism av CYP 3A4 enzymet 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*

I en populationsfarmakokinetisk analys som använder data från 9 kontrollerade kliniska studier med olika enheter (diskus, evohaler) vilka inkluderade 350 patienter med astma i åldrarna 4-77 år (174 patienter 4 till 11 års ålder) en högre systemisk exponering av flutikasonpropionat sågs efter behandling med Seretide Diskus 50/100 jämfört med flutikasonpropionat Diskus 100.

Geometriskt medelvärde Ratio [90 % KI] för salmeterol/flutikasonpropionat jmf flutikasonpropionat Diskus. Jämförelse i barn- och ungdomspsykiatri /vuxna populationerna.

Behandling (test jmf. ref)	Population	AUC	Cmax
Salmeterol/ flutikasonpropionat Diskus 50/100 flutikasonpropionat Diskus 100	Barn (4-11år)	1.20 [1.06 - 1.37]	1.25 [1.11 - 1.41]
Salmeterol/flutikasonpropi onat Diskus 50/100 flutikasonpropionat Diskus 100	Ungdomar/vuxna ( ≥12år)	1.52 [1.08 - 2.13]	1.52 [1.08 - 2.16]

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

## 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.

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

## Innehåll

Avsnittet gäller för: Inhalationspulver, avdelad dos 50 mikrogram/250 mikrogram/dos  
Visa läkemedlets innehåll

## Miljöpåverkan

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

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

Nedbrytning: Flutikasonpropionat är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Flutikasonpropionat har låg potential att bioackumuleras.

### Detaljerad miljöinformation

#### Environmental Risk Classification

##### *Predicted Environmental Concentration (PEC)*

PEC is calculated according to the following formula:

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

$$PEC = 1.68 \times 10^{-3} \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 11.17 kg (total sold amount API in Sweden year 2018, data from IQVIA Health).

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

*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 physicochemical properties. They differ only in the nature of the 17- $\alpha$  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<sub>kow</sub> 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  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  dose ranges. However, NOAEL values were not provided for all studies to make more detailed comparisons.

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

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

In summary, both Fluticasone furoate and Fluticasone propionate have similarities in their structures and in their physicochemical 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)**

$PEC/PNEC = 1.68 \times 10^{-3}/0.058 = 2.89 \times 10^{-2}$ , i.e.  $PEC/PNEC \leq 0.1$  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

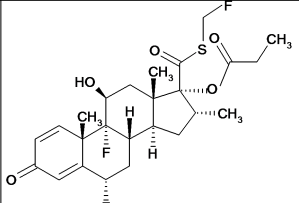
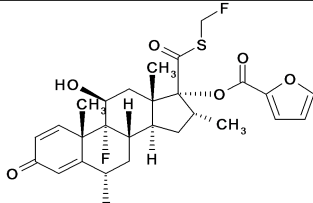
All three properties i.e. 'P', 'B' and 'T' are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1). Fluticasone propionate does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on log Pow < 4.

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**

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

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

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

Nedbrytning: Salmeterol är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Salmeterol har låg potential att bioackumuleras.

## Detaljerad miljöinformation

## Environmental Risk Classification

### Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

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

$$\text{PEC} = 2.69 \times 10^{-4} \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 1.79 kg (total sold amount API in Sweden year 2016, data from Quintiles IMS). Reduction of A may be justified based on metabolism data.

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

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

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

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

### Predicted No Effect Concentration (PNEC)

#### Ecotoxicological studies

*Green Algae (Scenedesmus subspicatus):*

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

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

*Water flea (Daphnia magna):*

Acute toxicity

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

*Water flea (Ceriodaphnia dubia):*

Chronic toxicity

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

*Rainbow Trout (Oncorhynchus mykiss):*

Acute toxicity

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

*Fathead minnow, Pimephales promelas:*

Chronic toxicity

No data

*Other ecotoxicity data:*

*Microorganisms in activated sludge:*

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

Terrestrial toxicity

*Manure worm (Eisenia foetida):*

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

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

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



### Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

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

### Degradation

#### Biotic degradation

##### *Ready degradability:*

No data

##### *Inherent degradability:*

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

##### *Soil metabolism:*

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

#### Abiotic degradation

##### *Hydrolysis:*

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

##### *Photolysis:*

No data

##### *Justification of chosen degradation phrase:*

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

#### Bioaccumulation

##### *Partitioning coefficient:*

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

Log Dow at pH 5 = 2.06

Log Dow at pH 7 = 1.71

Log Dow at pH 9 = 1.32

##### *Justification of chosen bioaccumulation phrase:*

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

#### Excretion (metabolism)

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

#### PBT/vPvB assessment

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

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

Salmeterol does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on log Dow < 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. Product Information: Serevent(R) Diskus(R), Salmeterol inhalation powder. GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, 2003a.
3. Vryenhoef V and McKenzie J. Salmeterol Xinafoate: Algal Inhibition Test. Report No. 1127/547. Safeparm Laboratories Limited, April 2005.
4. Hartley DR. Salmeterol hydroxynaphthoate: Determination of the n-Octanol/Water Partition Coefficient following FDA Technical Assistance Document 3.02. Report No. 92-2-4102. Springborn laboratories, Inc, April 1992.
5. Sewell IG and McKenzie J. Salmeterol Xinafoate: Acute Toxicity to Rainbow Trout. Report No. 1127/546. Safeparm Laboratories Limited, April 2005.
6. Wetton PM Salmeterol Xinafoate: Daphnid, Ceriodaphnia Dubia Survival and Reproduction Test. Report No. 1127/949. Safeparm Laboratories Limited, March 2006.
7. Sewell IG and McKenzie J. Salmeterol Xinafoate: Acute Toxicity to Rainbow Trout. Report No. 1127/546. Safeparm Laboratories Limited, April 2005.
8. Handley JW, Sewell IG and Bartlett AJ. GR33343G: Earthworm Subacute Toxicity Test. Report No. 303/678. Safeparm Laboratories Limited, May 1995.
9. Secker, RC. GR33343G: Biodegradation in Soil. Report No. WPT/94/243. Pharmaco LSR Ltd, February 1995.
10. Material Safety Data Sheet for Advair HFA. SDS number 126599. GlaxoSmithKline plc, November 2008.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

Substansen i inhalatorn frigörs vid inandning och följer med andningsluften ned i luftrören. Inhalatorn är försedd med en dosräknare, som anger hur många doser som finns kvar. Detaljerad bruksanvisning medföljer förpackningen. Förvaras vid högst 30 °C.

## Förpackningsinformation

### MT-nummer 23366

Parallellimporteras från Grekland

SERETIDE DISKUS

*Inhalationspulver, avdelad dos 50 mikrogram/250 mikrogram/dos*

60 dos(er) inhalator (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

3 x 60 dos(er) inhalator (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

### MT-nummer 28139

Parallellimporteras från Frankrike

SERETIDE DISKUS

*Inhalationspulver, avdelad dos 50 mikrogram/250 mikrogram/dos*

3 x 60 dos(er) inhalator (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*