

Giona Easyhaler[®]

M R F_f

Orion Pharma

Inhalationspulver 100 mikrog/dos
(vitt eller nästan vitt pulver)

Inflammationshämmande medel för inhalation vid astma

Aktiv substans:

Budesonid

ATC-kod:

R03BA02

Läkemedel från Orion Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Giona Easyhaler[®] inhalationspulver 100 mikrog/dos, 200 mikrog/dos och 400 mikrog/dos

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2022-03-17

Indikationer

Behandling av lindrig, måttlig och svår ihållande astma.

Beakta att Giona Easyhaler inte är lämplig för behandling av akuta astmaanfall.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot budesonid eller mot hjälpämnet i avsnitt Innehåll (laktos, som innehåller små mängder mjölkprotein).

Dosering

Dosering

Den terapeutiska effekten inträder efter några dagars behandling och når maximum efter några veckors behandling.

När en patient byter från andra inhalatorer till Giona Easyhaler, ska behandlingen anpassas individuellt. Tidigare använd aktiv substans, dosregim och administreringssätt ska beaktas. Patientens begynnelsesdos av budesonid för inhalation ska anpassas till sjukdomens svårighetsgrad samt graden av astmakontroll. Dosen ska anpassas tills kontroll är uppnådd och sedan titreras till lägsta möjliga dos med bibehållen effektiv astmakontroll.

Begynnelsesdosen för vuxna (inkluderande äldre och ungdomar 12 till 17 år) med lindrig astma (stadium 2) och för barn 6 till 11 år är 200-400 mikrogram/dag. Vid behov kan dosen ökas upp till 800 mikrogram/dag. Till vuxna patienter med måttlig (stadium 3) och svår (stadium 4) astma kan begynnelsesdosen vara upp till 1600 mikrogram/dag. Underhållsdosen ska anpassas individuellt med hänsyn till sjukdomens svårighetsgrad och patientens kliniska svar.

Dosering två gånger dagligen

Vuxna med lindrig, måttlig eller svår astma (inklusive äldre och ungdomar 12 till 17 år): Vanlig underhållsdos är 100-400 mikrogram två gånger dagligen. Under perioder med svår astma kan dygnsdosen ökas upp till 1600 mikrogram uppdelat på två doser och därefter reduceras när astman har stabiliserats. *Barn 6 till 11 år:* Vanlig underhållsdos är 100-200 mikrogram två gånger dagligen. Vid behov kan dygnsdosen ökas upp till 800 mikrogram uppdelat på två doser och därefter reduceras när astman har stabiliserats.

Dosering en gång dagligen

Vuxna med lindrig till måttlig astma (inklusive äldre och ungdomar 12 till 17 år): Vanlig underhållsdos till patienter som inte tidigare har fått kortikosteroider i inhalationsform är 200-400 mikrogram en gång dagligen. Patienter som redan har god symtomkontroll med inhalede kortikosteroider (t.ex. budesonid eller beklometasondipropionat) doserat två gånger dagligen, kan ges upp till 800 mikrogram en gång per dag.

Barn 6 till 11 år med lindrig till måttlig astma: Vanlig underhållsdos för patienter som inte tidigare har fått steroider eller patienter med kortikosteroider i inhalationsform (t.ex. budesonid eller beklometasondipropionat) två gånger dagligen är 200-400 mikrogram en gång dagligen.

Patienten ska överföras till dosering en gång dagligen med en dygnsdos som motsvarar den tidigare sammanlagda dygnsdosen (med beaktande av läkemedel och administreringssätt). Dosen ska därefter reduceras till lägsta möjliga underhållsdos med bibehållen god astmakontroll. Patienten ska instrueras att ta den dagliga dosen på kvällen. Det är viktigt att dosen tas regelbundet och vid samma tidpunkt varje kväll.

Det saknas tillräckliga data för att ge rekommendationer för överföring av patienter som använder nyare kortikosteroider i inhalationsform till Giona Easyhaler med dosering en gång dagligen.

Patienter, speciellt de som får en dos dagligen, ska rådas att fördubbla sin kortikosteroiddos genom att ta två doser dagligen om astman skulle förvärras (t.ex. ökad användning av bronkdilaterare eller ihållande andningssymtom). Dessutom ska de rådas att snarast möjligt kontakta sin läkare.

Ett snabbverkande bronkdilaterande läkemedel i inhalationsform ska alltid finnas tillgängligt för lindring av akuta astmasymtom.

Patienter som får underhållsbehandling med orala glukokortikosteroider

Det krävs speciell försiktighet när patienter ska överföras från behandling med perorala kortikosteroider till kortikosteroider i inhalationsform. Patienten ska befinna sig i en relativt stabil fas innan behandling med

hög dos inhalerade kortikosteroider doserat två gånger dagligen påbörjas som tillägg till vanlig underhållsdos av systemisk kortikosteroid. Efter ungefär 10 dagar påbörjas utsättning av den systemiska kortikosteroiden genom gradvis reducering av dygnsdosen (t.ex. med 2,5 mg prednisolon eller motsvarande per månad) till lägsta möjliga dos. Det kan vara möjligt att helt ersätta den orala kortikosteroiden med kortikosteroid i inhalationsform.

Administreringssätt

För inhalation. För optimal respons, bör Giona Easyhaler inhalationspulver användas regelbundet.

Bruksanvisning:

Det bör säkerställas att patienten får instruktioner om hur inhalatorn ska användas av en läkare eller farmaceut.

Easyhaler är en inandningsdriven inhalator. Det innebär att när patienten inhalerar genom munstycket följer substansen med inandningsluften till luftvägarna.

Obs: Det är viktigt att instruera patienten:

- att noga läsa bruksanvisningen i bipacksedeln som medföljer varje inhalator.
- att det är rekommendabelt att förvara inhalatorn i fodralet efter det att foliepåsen har öppnats för att förbättra produktens stabilitet under användning och skydda inhalatorn.
- att skaka och aktivera inhalatorn före varje inhalation.
- att i sittande eller stående ställning, andas in djupt och kraftigt genom munstycket för att säkerställa att en optimal dos når lungorna.
- att aldrig andas ut genom munstycket eftersom detta resulterar i en minskning av tillförd dos. Om detta inträffar ska patienten instrueras att knacka munstycket mot en bordsskiva eller mot en handflata för att tömma ut pulvret och sedan upprepa doseringsförfarandet.
- att aldrig aktivera inhalatorn mer än en gång utan att inhalera pulvret. Om detta inträffar ska patienten instrueras att knacka munstycket mot en bordsskiva eller mot en handflata för att tömma ut pulvret och sedan upprepa doseringsförfarandet.
- att alltid sätta på skyddshuven och stänga fodralet efter användning för att förhindra oavsiktlig aktivering av inhalatorn (vilket skulle kunna leda till överdosering eller underdosering när inhalatorn därefter används).
- att skölja ur munnen med vatten eller borsta tänderna efter inhalation av ordinerad dos för att minimera risken för candidainfektion i munhåla och svalg samt heshet.
- att regelbundet rengöra munstycket med en torr duk. Vatten ska aldrig användas för rengöring eftersom pulvret är fuktkänsligt.
- att ersätta Giona Easyhaler när räkneverket når noll även om pulver fortfarande är synligt i inhalatorn.

Varningar och försiktighet

Giona Easyhaler är inte indicerad för behandling av akut dyspné eller status astmatikus. Dessa tillstånd kräver inhalationsbehandling med en korttidsverkande bronkdilaterare.

Patienten ska uppmärksammas på att Giona Easyhaler inhalationspulver är avsett för profylaktisk behandling och därför ska användas regelbundet även vid symtomfrihet för att ge optimal effekt, och att behandlingen inte ska utsättas plötsligt.

Patienter som har behövt höga doser av kortikosteroider vid akut behandling eller långtidsbehandling med högsta rekommenderad dos av inhalerade kortikosteroider kan riskera nedsatt binjurebarkfunktion. Dessa

patienter kan uppvisa tecken och symtom på nedsatt binjurebarkfunktion vid stress. Vid kirurgiska ingrepp eller under perioder av stress bör tilläggsbehandling av systemisk kortikosteroid övervägas.

Patienter som tidigare varit beroende av orala kortikosteroider kan, som ett resultat av långvarig systemisk kortikosteroidterapi, uppleva effekter av nedsatt binjurefunktion. Återhämtning kan ta mycket lång tid efter utsättning av oral kortikosteroidterapi. Därför kan patienter, som är beroende av oral kortikosteroidbehandling och som överförs till budesonid, fortsätta vara i riskzonen för nedsatt binjurebarkfunktion under mycket lång tid. I dessa fall bör hypotalamus-hypofys-binjurebarkfunktion (HPA-axeln) kontrolleras regelbundet.

Under övergången från oral behandling till budesonid i inhalationsform kan symtom som tidigare varit undertryckta p.g.a. systemisk kortikosteroidbehandling uppkomma, t.ex. allergisk rinit, eksem, muskel- och ledsmärta. Specifik behandling bör tilläggas för att behandla dessa tillstånd.

Vissa patienter kan känna sig ospecifikt dåliga under utsättningen av systemiska kortikosteroider, trots bibehållen eller till och med förbättrad andningsfunktion. Sådana patienter bör uppmuntras att fortsätta sin behandling med inhalerat budesonid och utsättning av oral kortikosteroid, såvida det inte finns kliniska tecken som indikerar motsatsen, t.ex. tecken på nedsatt binjurefunktion.

Liksom med annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm uppkomma, manifesterad i en omedelbar ökning av väsljud och lufthunger efter dosering. Paradoxal bronkospasm svarar på behandling med snabbverkande bronkdilaterande medel i inhalationsform och ska behandlas omedelbart. Budesonidbehandlingen ska avbrytas omedelbart. Patienten ska bedömas och om nödvändigt ska alternativ behandling insättas.

Om en episod av akut dyspné inträffar, trots en väl inställd behandling, bör snabbverkande bronkdilaterande medel i inhalationsform användas och den medicinska behandlingen bör omprövas. Om adekvat kontroll av astmasymtomen inte uppnås trots maximal dos av inhalerade kortikosteroider, kan patienten behöva korttidsbehandling med systemiska kortikosteroider. I sådana fall är det nödvändigt att bibehålla kortikosteroidbehandling i inhalationsform samtidigt med den systemiska behandlingen. Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges peroralt. Eventuella systembiverkningar inkluderar 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 angeläget att dosen av kortikosteroid i inhalation titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll av astman uppnås.

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

Oral candidiasis kan förekomma vid behandling med inhalerad kortikosteroid. För att minska risken för oral candidainfektion och heshet bör patienten efter varje doseringstillfälle skölja ur munnen grundligt eller borsta tänderna. Candidainfektioner i munhålan kan kräva behandling med lämplig antimykotika och hos vissa patienter kan behandlingen behöva avbrytas (se avsnitt Dosering).

Förvärrade kliniska astmasymtom kan bero på akuta bakteriella luftvägsinfektioner och behandling med lämpligt antibiotikum kan krävas. Dessa patienter kan behöva öka dosen inhalerat budesonid och en korttidskur med orala kortikosteroider kan behövas. Ett snabbverkande bronkdilaterande läkemedel i inhalationsform bör användas som "räddningsmedicin" för att lindra akuta astmasymtom.

Behandlingen av patienter med aktiv och inaktiv lungtuberkulos kräver särskild försiktighet samt adekvat specifik terapeutisk kontroll, innan behandling med Giona Easyhaler påbörjas. Även patienter med svamp- eller virusinfektion eller andra infektioner i luftvägarna kräver noggrann övervakning och särskild försiktighet. Giona Easyhaler bör endast användas om dessa patienter även får adekvat behandling mot infektionen.

Hos patienter med stora mängder muköst sekret i luftvägarna, kan en kortvarig kur med orala kortikosteroider vara nödvändig.

Nedsatt leverfunktion påverkar elimineringen av kortikosteroider genom att orsaka lägre eliminationshastighet och högre systemisk exponering. Systemeffekter kan då eventuellt uppkomma och därför bör HPA-axelns funktion kontrolleras regelbundet hos dessa patienter.

Samtidig behandling med ketokonazol, HIV proteashämmare, och andra potenta CYP3A-hämmare bör undvikas. Om detta inte är möjligt ska tidsintervallet mellan administrering av de interagerande läkemedlen vara så långt som möjligt (se avsnitt Interaktioner).

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Hjälpmämnet laktos innehåller små mängder mjölkprotein och kan därför orsaka allergiska reaktioner.

Pediatrik population

Regelbunden längdkontroll rekommenderas hos barn som långtidsbehandlas med inhalerade kortikosteroider. Om tillväxten hämmas, bör behandlingen ses över med målet att om möjligt reducera dosen inhalerad kortikosteroid till lägsta effektiva dos med bibehållen astmakontroll. Dessutom bör remittering av patienten till en specialist på lungsjukdomar hos barn övervägas.

Interaktioner

Metabolismen av budesonid sker framförallt via CYP3A4. Hämmare av detta enzym t ex itraconazol, ketokonazol, ritonavir, nelfinavir, ciklosporin, etinylöstradiol, kobicistat och troleandomycin kan därför flerfaldigt öka den systemiska exponeringen av budesonid (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Detta har liten klinisk betydelse vid korttidsbehandling (1-2 veckor), men bör tas i beaktande vid långtidsbehandling.

Samtidig behandling med 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.

Sedan det inte finns data som stödjer en dosrekommendation, bör kombinationen undvikas. Om detta inte är möjligt bör perioden mellan behandlingar vara så lång som möjligt och även reducerad budesoniddos kan övervägas.

Begränsad data för denna interaktion för hög dos av inhaled budesonid indikerar att en markant ökning i plasmanivå (i genomsnitt en fyrfaldig ökning) kan inträffa om itrakonazol (200 mg en gång dagligen) administreras samtidigt med inhaled budesonid (engångsdos på 1000 µg). Ökad plasma koncentration och ökad effekt av kortikosteroider har observerats hos kvinnor som samtidigt behandlas med östrogen och steroider i preventivt syfte, men ingen effekt har observerats med budesonid och samtidigt intag av orala preventivmedel i lågdos.

Eftersom funktionen av binjurebarken kan vara nedsatt kan ett ACTH-stimulationstest för diagnos av nedsatt hypofysfunktion eventuellt ge ett felaktigt resultat (låga värden).

Graviditet

Graviditet

De flesta resultaten från prospektiva epidemiologiska studier och världsomfattande data från efter marknadsintroduktion påvisar ingen ökad risk för biverkningar på fostret eller det nyfödda barnet, vid användning av inhaled budesonid under graviditeten. Det är viktigt för både fostret och modern att upprätthålla en tillräcklig astmabehandling under graviditeten. I likhet med andra läkemedel som ges under graviditeten bör nyttan av administrering av budesonid för modern vägas mot riskerna för fostret. Lägsta effektiva budesoniddos som behövs för att bibehålla adekvat astmakontroll ska användas.

Djurstudier har visat att glukokortikosteroider inducerar missbildningar (se avsnitt Prekliniska säkerhetsuppgifter). Detta är sannolikt inte relevant för människa vid rekommenderad dosering.

Djurstudier har också visat att prenatal överexponering för glukokortikoider kan ha ett samband med ökad risk för intrauterin tillväxthämning, kardiovaskulär sjukdom hos vuxna och bestående förändringar i glukokortikoidreceptortäthet, neurotransmittoromsättning och beteende, vid exponering lägre än det teratogena dosintervallet.

Amning

Budesonid passerar över i bröstmjölken. Vid terapeutiska doser av budesonid förväntas dock ingen effekt på det ammande barnet. Budesonid kan användas vid amning.

Underhållsbehandling med inhaled budesonid (200 eller 400 mikrog två gånger dagligen) hos ammande kvinnor med astma visade obetydlig systemisk exponering av budesonid hos ammade spädbarn.

I en farmakokinetisk studie var den uppskattade dagliga dosen hos spädbarn 0,3 % av moderns dagliga dos för bägge dosnivåer, och den genomsnittliga plasmakoncentrationen hos spädbarn uppskattades till 1/600 av koncentrationen som observerades i moderns plasma, förutsatt fullständig biotillgänglighet hos spädbarnet. Alla budesonidkoncentrationer i plasmaprover från spädbarn var under gränsen för kvantifiering.

Baserad på data från inhaled budesonid och det faktum att budesonid har linjär farmakokinetik inom det terapeutiska dosintervallet efter nasal, oral och rektal administrering, vid terapeutiska doser av budesonid, förväntas exponeringen till det ammande barnet vara låg.

Budesonid i inhalationsform ska endast övervägas till ammande kvinnor, om den förväntade nyttan för modern är större än eventuell risk för barnet.

Trafik

Inga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har observerats.

Biverkningar

Möjliga biverkningar är ordnade efter systemorganklass och frekvens.

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 ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Candida-infektion i munhåla och svalg				
Immun-systemet			Överkänslighetsreaktioner (inkluderande klåda, kontakt eksem, urtikaria, angioödem och anafylaktisk reaktion)		
Endokrina systemet			hypokortisolism, hyperkortisolism, tecken och symtom på systemiska effekter av kortikosteroid, inkluderande nedsatt binjurebarkfunktion och tillväxthämning*		
Psykiska störningar		oro**, depression**	beteendeförändringar (främst hos barn), rastlöshet, nervositet		psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, aggression, irritabilitet, psykoser
Ögon		katarakt***		glaukom	

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Andnings-vägar, bröstorg och mediastinum	hosta, hals-irritation		heshet, dysfoni, bronkospasm (se avsnitt Varningar och försiktighet)		
Magtarm-kanalen	svårigheter att svälja				
Hud och subkutan vävnad			hudutslag, erytem, blåmärken		
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		muskelspasm		minskad benträthet	
Nerv-systemet		tremor			

Behandling med budesonid i inhalationsform kan orsaka candidainfektion i munhåla och svalg. Erfarenhet har visat att candidainfektion uppkommer mer sällan när inhalationen tas före måltid och/eller när munnen sköljs efter inhalation. I de flesta fall kan detta tillstånd behandlas med lokal antimykotikabehandling utan att behandlingen med inhalerat budesonid avslutas.

I vissa fall kan tecken eller symptom på systemiska glukokortikosteroid biverkningar förekomma vid inhalation av glukosteroider, förmodligen beroende på dos, behandlingstid, samtidig och tidigare kortikosteroid exponering och individuell känslighet.

Dessa kan innefatta hämning av binjurens funktion, tillväxthämning hos barn och ungdomar, minskad benmineraltäthet, katarakt och glaukom samt infektionskänslighet. Stressanpassningsförmågan kan försämrats. Uppkomst av beskrivna systemeffekter är dock mycket mindre sannolikt med budesonid i inhalationsform än med orala kortikosteroider.

*Pediatrik population

På grund av risk för tillväxthämning i den pediatrika populationen ska längden kontrolleras som beskrivet i avsnitt Varningar och försiktighet.

** Kliniska prövningar med 13119 patienter behandlade med inhalerad budesonid och 7278 patienter som fick placebo har slagits samman. Frekvensen av oro var 0,52 % för behandling med inhalerad budesonid och 0,63 % för placebo; för depression var 0,67 % för behandlade med inhalerad budesonid och 1,15 % för placebo.

*** I placebokontrollerade studier var katarakt ovanligt rapporterade i placebogruppen.

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 via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

Överdoser

Överdoseringsymtom

Akut toxicitet av budesonid är låg. Kronisk överdosering kan ge systemiska glukokortikoideffekter såsom ökad infektionskänslighet, hyperkortisolism och hämning av binjurefunktionen. Binjurebarksatrofi kan uppkomma och stressanpassningsförmågan kan försämrats.

Behandling av överdos

Vid akut överdosering, till och med vid överdrivna doser, förväntas inga kliniska problem. Behandlingen med inhalerat budesonid bör bibehållas med den rekommenderade dosen för att hålla astman under kontroll. HPA-axelns funktion återställs inom några dagar.

I stressituationer kan det vara nödvändigt att administrera kortikosteroider som en försiktighetsåtgärd (t.ex. höga doser hydrokortison). Patienter med binjurebarksatrofi betraktas som steroidberoende och måste ställas in på adekvat underhållsbehandling med systemisk kortikosteroid tills tillståndet har stabiliserats.

Farmakodynamik

Budesonid är en glukokortikosteroid med kraftig lokal antiinflammatorisk effekt.

Topikal antiinflammatorisk effekt

Den exakta verkningsmekanismen för kortikosteroider vid behandling av astma är inte klarlagd. Antiinflammatoriska egenskaper såsom hämning av frisättningen av inflammatoriska mediatorer och hämning av cytokinmedierat immunsvär är sannolikt av betydelse.

Insättande av effekt

Efter oral inhalation av en singeldos budesonid med pulverinhalator förbättras lungfunktionen inom några timmar. Efter terapeutisk användning av oral inhalation av budesonid med pulverinhalator har förbättring av lungfunktionen påvisats inom två dagar efter påbörjad behandling. Emellertid uppnås maximal behandlingseffekt kanske inte förrän efter fyra veckor.

Reaktivitet i luftvägarna

Budesonid har också påvisats minska reaktiviteten för histamin och metakolin hos hyperreaktiva patienter.

Ansträngningsutlöst astma

Inhalationsbehandling med budesonid har effektivt använts för att förebygga ansträngningsutlöst astma.

HPA-axelns funktion

En studie med Giona Easyhaler på friska frivilliga har visat en dosrelaterad effekt på kortisol i plasma och urin. Vid rekommenderade doser orsakar budesonid en mindre effekt på binjurarnas funktion än prednisolon 10 mg, vilket visats vid provtagning av ACTH.

Pediatrisk population

Begränsade data från långtidsstudier visar att de flesta barn och ungdomar som inhalationsbehandlas med budesonid slutligen uppnår sin beräknade längd som vuxna. Initialt har dock en smärre övergående reduktion av tillväxten (ungefär en centimeter) observerats. Detta uppträder i allmänhet under det första behandlingsåret (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Utvärdering med spaltlampa utfördes hos 157 barn (5-16 år) som behandlats med en genomsnittlig daglig dos på 504 mikrogram i 3-6 år. Resultaten jämfördes med 111 åldersmatchade barn med astma. Inhalerat budesonid var inte associerad med en ökad förekomst av bakre subkapsulär katarakt.

Farmakokinetik

Giona Easyhalers aktivitet beror på den aktiva modersubstansen, budesonid, som är en blandning av två enantiomerer (22R och 22S). I undersökningar av glukokortikoid-receptoraffinitet är 22R-formen dubbelt så

aktiv som 22S-enantiomeren. Dessa två former av budesonid omvandlas inte till varandra. Den terminala halveringstiden är densamma för båda enantiomererna (2-3 timmar). Hos astmatiker når ungefär 15-25% av den inhaleda budesoniddosen från Easyhaler lungorna. Den största fraktionen av den inhaleda dosen stannar kvar i orofarynx och sväljs ner om inte munnen sköljs ur.

Absorption:

Efter oral administrering av budesonid, uppnås maximal plasmakoncentration inom 1-2 timmar och den absoluta systemiska tillgängligheten är 6-13%. I plasma är 85-95% av budesonid proteinbundet. Efter inhalation uppnås däremot maximal plasmakoncentration efter cirka 30 minuter. Det mesta av det budesonid som når lungorna absorberas systemiskt.

Distribution:

Budesonid har en distributionsvolym på cirka 3 l/kg. Genomsnittlig plasmaproteinbindning 85-90%.

Metabolism och eliminering:

Budesonid elimineras huvudsakligen genom metabolism. Budesonid metaboliseras snabbt och omfattande till två huvudmetaboliter i levern av cytokrom P4503A4. Dessa metaboliters glukokortikoida aktivitet *in vitro* är mindre än 1% av modersubstansens aktivitet. Försumbar metabolisk inaktivering har observerats i humana lung- och serumpreparationer.

Budesonid elimineras i urin och feces som konjugerade och icke-konjugerade metaboliter.

Linjäritet

Kinetiken för budesonid är dosproportionell vid kliniskt relevanta doser.

Pediatrisk population

Budesonid har ett systemiskt clearance på ca 0,5 l/min hos 4-6 år gamla barn med astma. Per kg kroppsvikt, är clearance ungefär 50 % större hos barn än hos vuxna. Den terminala halveringstiden av budesonid efter inhalation är cirka 2,3 timmar hos barn med astma. Detta är ungefär samma som hos friska vuxna.

Särskilda patientgrupper

Budesonidexponeringen kan vara förhöjd hos patienter med leversjukdom.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier med budesonid avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I reproduktionsstudier på djur har kortikosteroider såsom budesonid visats inducera missbildningar (gomspalt, skelettmisbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 uppmätt dos innehåller 100 mikrogram, 200 mikrogram respektive 400 mikrogram budesonid.

Tillförd dos (ur munstycket) innehåller samma mängd aktiv substans som uppmätt dos (ur behållaren) vid användning av Easyhaler-inhalatorn.

Hjälpämne med känd effekt: Laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (som innehåller små mängder av mjölkprotein).

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för budesonid är framtagen av företaget Vifor Pharma för Budenofalk, Budenofalk®, Jorveza

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

Nedbrytning: Budesonid är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Budesonid har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

$$PEC/PNEC = 0.011/8.6 = 0.0013$$

$$PEC/PNEC \leq 0.1$$

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is based on following data and calculated using the equation outlined in the fass.se guidance (Ref 1):

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

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

A (Kg/year) = 70.1 kg total sold amount API in Sweden year 2019, data from IQVIA.

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0

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

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (default, Ref. 1)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (default, Ref. 1)

(Note: The factor 10^9 converts the quantity used from kg to μg)

$$PEC = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 70.1 \cdot (100 - 0) = 0.011 \mu\text{g/L}$$

Metabolism and excretion

After oral inhalation budesonide undergoes an extensive degree (>90%) of biotransformation to metabolites of low corticosteroid activity on first passage through the liver. The activity of the major metabolites, 6 β -hydroxy-budesonide and 16 α -hydroxy-prednisolone, is less than 1% of the parent compound. The plasma elimination half-life is approximately 4 hours. No or trace amounts of unchanged drug were found in the urine after intravenous administration (Ref. 2).

Only trace amounts of budesonide are excreted unchanged in the urine of patients. As such, environmental exposure of budesonide resulting from patient use is expected to be negligible; however, the PEC does not take into consideration metabolism and therefore provides a worst-case exposure scenario.

PNEC (Predicted No Effect Concentration)

Ecotoxicity Data

Study Type	Method	Result	Reference
Toxicity to green algae, <i>Pseudokirchnerella subcapitata</i> , growth inhibition test	OECD 201	72 hour NOEC _(growth rate) = 5.6 mg/L 72 hour LOEC _(growth rate) = 8.6 mg/L 72 hour EC50 _(growth rate) > 8.6 mg/L 72 hour NOEC _(biomass) = 5.6 mg/L 72 hour LOEC _(biomass) = 8.6 mg/L 72 hour EC50 _(biomass) > 8.6 mg/L	3
Acute toxicity to the giant water flea, <i>Daphnia magna</i>	OECD 202	48 hour EC50 _(immobility) > 14 mg/L	4
Acute toxicity to Rainbow Trout, <i>Oncorhynchus mykiss</i>	OECD 203	96 hour LC50 _(mortality) > 13 mg/L	5

NOEC No Observed Effect Concentration

LOEC Lowest Observed Effect Concentration

EC50 the concentration of the test substance that results in a 50% effect

LC50 the concentration of the test substance that results in a 50% mortality

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Short-term tests have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. For all three species, the EC50 values were greater than the highest test concentration and the limit of solubility of budesonide in the test medium. Therefore, to obtain a worst case PNEC value, the lowest limit of solubility of budesonide in the test media, reported for the algal study, is used. The PNEC is based on the lowest >EC50 value 8.6 mg/L (equivalent to 8600 µg/L) and an assessment factor of 1000 is applied, in accordance with ECHA guidance (Ref. 6).

$$\text{PNEC} = 8600 / 1000 = 8.6 \mu\text{g/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC} = 0.011 \mu\text{g/L}$$

$$\text{PNEC} = 8.6 \mu\text{g/L}$$

$$\text{PEC/PNEC} = 1.3 \times 10^{-3}$$

The PEC/PNEC ratio is < 0.1 which justifies the phrase "Use of budesonide has been considered to result in insignificant environmental risk".

In Swedish: "Användning av budesonid har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan" under the heading "Miljörisk".

Environmental Fate Data

Budesonide is extensively metabolized (>90%), and only trace amounts of budesonide are excreted unchanged in the urine of patients. As such, environmental exposure of budesonide resulting from patient use is expected to be negligible. Budesonide cannot be considered as readily biodegradable and based on the octanol-water partition coefficient the risk of bioaccumulation in aquatic organisms is low.

Environmental Fate Data for Budesonide

Study Type	Method	Result	Reference
Aerobic biodegradation	OECD301E	Degradation after 7 days <8% Not readily biodegradable	7

Degradation

Biotic degradation

Budesonide is not biologically readily biodegradable (Ref. 7). Since data from further degradation tests is lacking, the phrase 'Budesonide is potentially persistent' is used under the heading Biodegradation.

In Swedish: "Läkemedlet är potentiellt persistent" under the heading "Nedbrytning".

Bioaccumulation

Budesonide is not ionisable within the environmentally relevant pH range. The Log octanol-water partition coefficient is 3.3, measured at pH 7.4. Since Log P < 4, budesonide has low potential to bioaccumulate and the phrase "Budesonide has low potential for bioaccumulation" is assigned.

In Swedish: Budesonid har låg potential att bioackumuleras" under the heading 'Bioackumulering'.

Physical Chemistry Data

Study Type	Method	Result	Reference
Solubility Water	Unknown	14 mg/L at 25 °C	8
Octanol-Water Partition Coefficient	Unknown	Log Kow = 3.3	

References

1. Fass.se (2012). Environmental classification of pharmaceuticals at www.fass.se: Guidance for pharmaceutical companies
https://www.fass.se/pdf/Environmental_classification_of_pharmaceuticals-120816.pdf.pdf
2. Investigator's Brochure. Drug Substance Budesonide/formoterol. Project Code D5890000000. Edition Number 9. Date 31 May 2016.
3. Budesonide: Toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum*. Bowles A.J. Brixham Environmental Laboratory Report BL8078/B. May 2005.

4. Budesonide: Acute toxicity to *Daphnia magna*. Bowles A.J. Brixham Environmental Laboratory Report BL8079/B. May 2005.
5. Budesonide: Acute toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Bowles A.J. Brixham Environmental Laboratory Report BL8080/B. May 2005.
6. ECHA (European Chemicals Agency) 2008. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
7. Nedbrytbarhetsförhållanden för läkemedelssubstansen A002. Institutet för vatten- och luftvårdsforskning (IVL). IVL-rapport A92017. (Safety Assessment rapport SR99433-01).
8. Budesonid - preformuleringsrapport. Report no. 83 - 014. Draco, Lund, Sweden. 1 February 1983.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Obruten förpackning: 3 år.

Bruten foliepåse: 6 månader.

Förvaras vid högst 30 °C och i skydd mot fukt

Särskilda förvaringsanvisningar

Obruten förpackning

Förvaras i originalförpackningen.

För förvaringsanvisningar av bruten förpackning, se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Inhalationspulver 100 mikrog/dos (vitt eller nästan vitt pulver)

200 dos(er) inhalator, 208:-, F

200 dos(er) inhalator och fodral, 212:80, F

2 x 200 dos(er) inhalator (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Inhalationspulver 200 mikrog/dos (vitt eller nästan vitt pulver)

200 dos(er) inhalator, 256:39, F

200 dos(er) inhalator och fodral, 261:05, F

2 x 200 dos(er) inhalator (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Inhalationspulver 400 mikrog/dos (vitt eller nästan vitt pulver)

100 dos(er) inhalator och fodral, 251:09, F

2 x 100 dos(er) inhalator, 455:94, F

100 dos(er) inhalator, *tillhandahålls ej*