FASS

Symbicort forte Turbuhaler (Parallellimporterat)

M

Teva

Inhalationspulver 320 mikrogram/9 mikrogram/inhalation

Avregistreringsdatum: 2010-09-30 (Tillhandahålls ej)

Observera att inhalatorn är märkt 400/12 ug/dose.

Kombination av bronkdilaterare och inflammationshämmande medel för inhalation vid astma.

Visa information om det parallellimporterade läkemedlet

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Budesonid

Formoterol

ATC-kod:

R03AK07

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

Läs mer om avregistrerade läkemedel

Texten nedan gäller för:

Symbicort® forte Turbuhaler® inhalationspulver 320 mikrogram/9 mikrogram/inhalation

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

Texten är baserad på produktresumé: 2021-03-02.

Texten nedan hämtas från Fass-texten för Symbicort® forte Turbuhaler®, AstraZeneca, förutom avsnitten Innehåll och Förpackningsinformation som avser Symbicort forte Turbuhaler, Teva.

Indikationer

Astma

Symbicort forte Turbuhaler är avsett för vuxna och ungdomar i åldern 12–17 år, för regelbunden behandling av bronkialastma, när kombinationsbehandling (inhalationssteroid och långverkande β_2 -adrenoceptoragonist) är lämplig för:

- Patienter som inte uppnår adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och behovsmedicinering med inhalerad kortverkande β_2-adrenoceptoragonist.

eller

- Patienter som redan har adekvat symtomkontroll med inhalationssteroid och långverkande β_2 -adrenoceptoragonist.

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)
Symbicort forte Turbuhaler är indicerad till vuxna från 18 år för symtomatisk behandling av patienter med KOL med forcerad exspiratorisk volym under
1 sekund (FEV_1) <70 % av förväntat värde (efter bronkdilaterare) och en exacerbationshistorik i anamnesen trots regelbunden behandling med bronkdilaterare (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll (laktos, som innehåller små mängder mjölkprotein).

Dosering

Administreringsväg: För inhalation

Dosering
Astma
Symbicort är inte avsett som initial astmabehandling. Doseringen av de i Symbicort ingående komponenterna är individuell och ska anpassas efter sjukdomens svårighetsgrad. Detta ska beaktas både vid insättande av kombinationspreparat och när underhållsdosen justeras. Om enskilda patienter skulle behöva en doskombination utöver vad som finns tillgängligt i kombinationsinhalatorn, bör lämplig dos av β_2 -adrenoceptoragonist och/eller kortikosteroid i separata inhalatorer ordineras.

Rekommenderad dosering:

Vuxna (från 18 år): 1 inhalation 2 gånger per dygn. Vissa patienter kan behöva upp till maximalt 2 inhalationer 2 gånger per dygn.

Ungdomar (12-17 år): 1 inhalation 2 gånger per dygn.

Patienten ska regelbundet kontrolleras av läkare/sjukvårdspersonal för optimal inställning av doseringen. Dosen skall titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symtomkontroll uppnås. När symtomkontroll bibehållits under en längre tid med lägsta rekommenderade dos, kan nästa steg vara ett försök med enbart inhalationssteroid.

När symtomkontroll uppnåtts med dosering 2 gånger per dygn kan Symbicort, efter att läkare bedömt att en långverkande bronkdilaterare behövs för att nå symtomkontroll, ges 1 gång om dagen för att eftersträva lägsta effektiva dos.

Ökad användning av snabbverkande bronkdilaterare indikerar en försämring av den underliggande sjukdomen och motiverar en omvärdering av astmabehandlingen.

Barn (från 6 år): En lägre styrka (80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation) finns tillgänglig för barn 6-11 år.

Barn under 6 år: Symbicort forte rekommenderas inte till barn under 6 år eftersom tillgängliga data är begränsade.

Symbicort forte ska användas enbart som underhållsbehandling. För underhålls- och vidbehovsbehandling finns lägre styrkor att tillgå (160 mikrogram/4,5 mikrogram/ inhalation och
80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation).

KOL

Rekommenderad dosering:
Vuxna: 1 inhalation 2 gånger per dygn.

Allmänt

Speciella patientgrupper:
Ingen dosjustering krävs till äldre patienter. Erfarenhet från behandling av patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion saknas för Symbicort. Eftersom budesonid och formoterol elimineras till största delen genom levermetabolism kan en ökad exponering förväntas hos patienter med allvarlig levercirros.

Administreringssätt

Instruktioner för korrekt användning av Symbicort forte Turbuhaler
Inhalatorn är inandningsdriven, vilket innebär att substansen följer med den inandade luften ned till luftvägarna när patienten inhalerar genom munstycket.

Observera: Det är viktigt att instruera patienten

- att noggrant läsa den bruksanvisning som ingår i bipacksedeln som finns i varje förpackning
- att andas in djupt och kraftigt genom munstycket för att säkerställa att en optimal dos når lungorna
- att aldrig andas ut genom munstycket
- att sätta tillbaka skyddshylsan på Symbicort forte Turbuhaler inhalatorn efter användning.
- att skölja ur munnen med vatten efter varje doseringstillfälle för att minimera risken för Candidainfektion i munhåla och svalg.

Det kan hända att patienten inte känner någon smak eller på annat sätt märker läkemedlet eftersom mängden av de verksamma ämnena i varje dos är mycket liten.

Varningar och försiktighet

Doseringsråd

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

Patienten ska instrueras att alltid ha sin vidbehovsmedicin bronkdilaterare tillgänglig.

Patienten bör påminnas om att dagligen ta sin underhållsdos av Symbicort enligt läkarens ordination, även vid symtomfrihet.

För att minimera risken för Candidainfektion i munhåla och svalg (se avsnitt Biverkningar) bör patienten instrueras att skölja ur munnen med vatten efter varje doseringstillfälle.

Vid utsättning av medicineringen rekommenderas nedtrappning av dosen istället för abrupt utsättning.

Försämring av sjukdom

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

Om patienten upplever att behandlingen inte ger önskad effekt, eller om den ordinerade dagliga maxdosen av Symbicort överskrids, ska patienten uppmanas att kontakta läkare (se avsnitt Dosering). Ökad användning av kortverkande bronkdilaterare för att lindra astmasymtomen tyder på försämrad sjukdomskontroll och en omvärdering av behandlingen bör göras. Plötslig och progressiv försämrad kontroll av astma eller KOL är potentiellt livshotande, varför patienten ska uppmanas att kontakta läkare för bedömning. Ökad dosering av kortikosteroid bör övervägas, t ex en kur orala kortikosteroider, och vid samtidig infektion också tilläggsbehandling med antibiotika.

Behandling med Symbicort ska inte påbörjas under en akut svår astmaexacerbation eller vid en akut eller markant försämring av astman.

Övergång från oral behandling

Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter som överförs från systemiskt verkande kortikosteroid er till Symbicort om misstanke om störd hypofys- binjurebarkfunktion föreligger.

Inhalationsbehandling med budesonid minskar normalt behovet av orala steroider, men hos patienter som överförs från orala steroider finns risk för kvardröjande nedsatt binjurereserv under avsevärd tid.

Återhämtning kan ta avsevärd tid efter avslutad oral steroidterapi och därför kan patienter som överförs till inhalationsterapi med budesonid vara kvar i riskzonen för försämrad binjurefunktion under längre tid. I sådana fall bör HPA-axeln monitoreras regelbundet.

Under övergång från oral terapi till Symbicort forte Turbuhaler upplevs en generellt lägre systemisk steroideffekt som kan resultera i uppträdande av allergiska reaktioner eller symtom på artrit. De visar sig som rinit, eksem och muskel- och ledsmärtor. Specifik behandling bör sättas in för dessa tillstånd. Ett generellt tillstånd av glukokortikoidinsufficiens bör misstänkas i sällsynta fall om patienten har symtom som trötthet, huvudvärk, illamående och kräkningar. I dessa fall kan det vara nödvändigt att tillfälligt öka dosen orala glukokortikoider.

Hjälpämnen

Symbicort innehåller laktosmonohydrat (mindre än 1 mg per inhalation). Denna mängd orsakar vanligtvis inga problem för laktosintoleranta personer. Hjälpämnet laktos innehåller små mängder mjölkprotein, vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

Interaktioner med andra läkemedel

Samtidig behandling med itrakonazol, ritonavir eller andra potenta CYP 3A4-hämmande läkemedel bör undvikas. Om så ej är möjligt bör tidsintervallet mellan administreringarna av läkemedlen vara så långt som möjligt (se Interaktioner).

Försiktighet vid särskilda sjukdomar

Symbicort ska ges med försiktighet till patienter med tyreotoxikos, feokromocytom, diabetes mellitus, obehandlad hypokalemi, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulär aortastenos, allvarlig hypertoni, aneurysm eller annan allvarlig hjärtsjukdom som ischemisk hjärtsjukdom, takyarytmi eller svår hjärtsvikt.

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med förlängt QTc-intervall. Formoterol i sig själv kan orsaka förlängning av QTc-intervallet.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid β_2-adrenoceptoragonist terapi i höga doser. Samtidig behandling med β_2-adrenoceptoragonister och läkemedel som kan inducera hypokalemi eller potentiera en hypokalemisk effekt, t ex xantinderivat, steroider och diuretika kan potentiera en eventuell hypokalemisk effekt av β_2-adrenoceptoragonister. Särskild försiktighet rekommenderas vid instabil astma med varierande behov av anfallskuperande bronkvidgande läkemedel, vid akut, svår astma eftersom den därmed förknippade risken kan förstärkas vid hypoxi och vid andra tillstånd där sannolikheten för komplikation i form av hypokalemi är ökad. Serumkaliumnivån bör hållas under uppsikt under dessa omständigheter.

Som för andra β_2-adrenoceptoragonister bör utökade blodglukosmätningar övervägas för patienter med diabetes.

Behovet av inhalerad kortikosteroid samt dosering bör utvärderas på nytt hos patienter med aktiv eller inaktiv tuberkulos, svamp eller virusinfektion i luftvägarna.

Systemiska effekter

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 peroralt. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, cushingoida tecken, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, 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 avsnitt Biverkningar).

Potentiell effekt på bentäthet bör övervägas, framförallt för patienter som får långvarig behandling med höga doser med samtidig förekomst av riskfaktorer för osteoporos. Långtidsstudier på barn med genomsnittlig dygnsdos inhalerad budesonid på 400 mikrogram (uppmätt dos) och i vuxna med dygnsdos på 800 mikrogram (uppmätt dos) har inte visat någon signifikant effekt på benmineraldensitet. Det finns ingen information om effekten av högre doser Symbicort.

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.

Binjurefunktion

Tilläggsbehandling med systemiska steroider eller inhalerad budesonid ska inte avbrytas abrupt.

Långvarig behandling med höga doser inhalerad steroid, i synnerhet i högre än rekommenderade doser, kan också förorsaka kliniskt relevant binjuresuppression. Därför bör ytterligare systemiskt kortikosteroidskydd övervägas under perioder av stress, t.ex. vid allvarliga infektioner eller elektiva kirurgiska ingrepp. Snabb reduktion av steroiddosen kan orsaka akut adrenal kris. Symtom och tecken på akut adrenal kris kan vara otydliga men kan innefatta anorexi, buksmärtor, viktminskning, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, minskad medvetenhetsgrad, konvulsioner, hypotension och hypoglykemi.

Paradoxal bronkospasm

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med ökad väsande andning och andnöd omedelbart efter dosering. Om patienten upplever paradoxal bronkospasm ska Symbicort sättas ut omedelbart, behandlingen omvärderas och alternativ terapi ges om det är nödvändigt. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande inhalerade bronkdilaterare och ska användas för behandling genast (se avsnitt Biverkningar).

Pediatrisk population

Det rekommenderas att längden hos barn som får långvarig behandling med inhalerade kortikosteroider regelbundet kontrolleras. Om tillväxten avtar, ska behandlingen utvärderas på nytt med målsättning att minska dosen inhalerad kortikosteroid till lägsta möjliga dos vid vilken effektiv astmakontroll kan bibehållas. Fördelarna med kortikosteroidbehandling och den möjliga risken för tillväxthämning måste noggrant vägas mot varandra. Dessutom ska remittering av patienten till en pediatrisk lungspecialist övervägas.

Begränsade data från långtidsstudier indikerar att de flesta barn och ungdomar som behandlas med inhalerad budesonid slutligen når sin vuxna mållängd. En liten initial, men övergående, minskning i tillväxt (ca 1 cm) har dock observerats. Tillväxtminskningen uppstår oftast under det första behandlingsåret.

KOL-population

Det finns inga kliniska studiedata på Symbicort Turbuhaler för KOL-patienter med en FEV_1 >50 % av förväntat värde förebronkdilaterare och med en FEV_1 <70 % av förväntat värde efter bronkdilaterare (se avsnitt Farmakodynamik).

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får inhalerade kortikosteroider. Det finns viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

Det finns ingen slutgiltig klinisk evidens för skillnader inom klassen inhalerade 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 kroppsmasseindex (BMI) och allvarlig KOL.

Interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Det är sannolikt att potenta hämmare av CYP3A4 (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och HIV-proteashämmare) markant ökar plasmanivåerna av budesonid och samtidig användning bör undvikas. Om detta inte är möjligt bör tidsintervallet mellan administrering av hämmaren och budesonid vara så långt som möjligt (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol, 200 mg en gång dagligen, ökade plasmanivåerna av samtidigt oralt administrerad budesonid (en singeldos på 3 mg) i genomsnitt sex gånger. När ketokonazol administrerades 12 timmar efter budesonid ökade koncentrationen i genomsnitt endast tre gånger, vilket visar att skilda administreringstidpunkter kan minska ökningen av plasmanivåerna. Begränsade data om denna interaktion för höga doser inhalerad budesonid tyder på att markanta ökningar av plasmanivåerna (i genomsnitt fyra gånger) kan förekomma om itrakonazol, 200 mg en gång dagligen, administreras samtidigt som inhalerad budesonid (en singeldos på 1 000 µg).

Farmakodynamiska interaktioner
Beta-adrenerga blockerare kan försvaga eller upphäva effekten av formoterol.
Symbicort ska därför ej ges tillsammans med beta-adrenerga blockerare (inklusive ögondroppar) såvida ej särskilda skäl föreligger.

Samtidig behandling med kinidin, disopyramid, prokainamid, fentiaziner, antihistaminer (terfenadin) och tricykliska antidepressiva kan förlänga QTc-intervallet och öka risken för ventrikulära arytmier.

Dessutom kan L-dopa, L-tyroxin, oxytocin och alkohol påverka den kardiella toleransen för β_2-sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoxidas hämmare inklusive substanser med liknande effekter såsom furazolidin och prokarbazin kan leda till blodtrycksstegring.

Det finns en ökad risk för arytmier hos patienter som ges samtidig anestesi med halogenerade vätekarbonater.

Samtidig användning av andra beta-adrenerga medel eller antikolinerga läkemedel kan ha en potentiellt additiv bronkdilaterande effekt.

Hypokalemi kan öka benägenheten för hjärtarytmi hos patienter som behandlas med digitalisglukosider.

Inga interaktioner mellan budesonid respektive formoterol och andra astmamediciner är kända.

Pediatrisk population
Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Graviditet

För Symbicort eller samtidig behandling med formoterol och budesonid saknas data från behandling av gravida kvinnor. Data från en embryonal-/fosterutvecklingsstudie på råtta visade inte någon ytterligare effekt av kombinationen.

Klinisk erfarenhet från behandling med formoterol under graviditet är begränsad. Djurförsök har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid mycket höga systemexponeringar (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Data från ungefär 2000 graviditeter tyder inte på någon ökad risk för missbildningar vid behandling med budesonid. Djurförsök har visat att glukokortikosteroider kan inducera missbildningar (se avsnitt Prekliniska uppgifter), men detta bedöms inte vara 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 permanenta förändringar i glukokortikoidreceptortäthet, neurotransmitteromsättning samt beteende, vid exponering understigande det teratogena dosintervallet.

Under graviditet bör Symbicort ges först då nyttan överväger de tänkbara riskerna. Lägsta effektiva dos av budesonid ska eftersträvas samtidigt som risken för ett försämrat astmatillstånd beaktas.

Amning

Budesonid utsöndras i bröstmjölk. Inom terapeutiska doser förväntas dock ingen påverkan på det ammade barnet. Det är inte känt om formoterol passerar över i human bröstmjölk. Hos råttor har små mängder formoterol uppmätts i bröstmjölk. Behandling med Symbicort av kvinnor som ammar skall endast övervägas om den förväntade nyttan för modern överväger varje tänkbar risk för barnet.

Trafik

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

Biverkningar

Eftersom Symbicort innehåller både budesonid och formoterol förväntas samma biverkningsmönster som finns rapporterat för respektive substans. Samtidig administrering av de två substanserna har inte bidragit till ökad förekomst av biverkningar. De vanligaste biverkningarna är farmakologiskt förutsägbara biverkningar av β_2-adrenoceptoragonister såsom tremor och palpitationer. Dessa är vanligen lätta och försvinner oftast efter några dagars behandling.

Biverkningar, relaterade till budesonid eller formoterol, redovisas nedan enligt organklass och frekvens. Frekvenserna definieras enligt: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1000) och mycket sällsynta (<1/10 000).

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanlig	Candidainfektioner i munhåla och svalg Pneumoni (hos KOL-patienter)
Immunsystemet	Sällsynt	Omedelbara eller försenade överkänslighetsreaktioner, t.ex. exantem, urtikaria, pruritus, dermatit, angioödem och anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Mycket sällsynt	Cushings syndrom, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt, minskad bentäthet
Metabolism och nutrition	Sällsynt	Hypokalemi
	Mycket sällsynt	Hyperglukemi
Psykiska störningar	Mindre vanlig	Aggression, psykomotorisk hyperaktivitet, oro, sömnstörningar

	Mycket sällsynt	Depression, beteendestörningar (främst hos barn)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanlig	Huvudvärk, tremor
	Mindre vanlig	Yrsel
	Mycket sällsynt	Smakförändringar
Ögon	Mindre vanlig	Dimsyn (se även avsnitt Varningar och försiktighet)
	Mycket sällsynt	Katarakt och glaukom
Hjärtat	Vanlig	Palpitationer
	Mindre vanlig	Takykardi
	Sällsynt	Hjärtarytmier, t.ex. förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, extrasystoli
	Mycket sällsynt	Angina pectoris. Förlängning av QTc-intervallet
Blodkärl	Mycket sällsynt	Variationer i blodtryck
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanlig	Lätt halsirritation, hosta, dysfoni inklusive heshet
	Sällsynt	Bronkospasm
Magtarmkanalen	Mindre vanlig	Illamående
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanlig	Blåmärken
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanlig	Muskelkramper

Candidainfektion i munhåla och svalg beror på upplagring av läkemedel. Patienten bör instrueras att skölja ur munnen med vatten efter varje underhållsdos vilket minimerar infektionsrisken. Candidainfektion i munhåla och svalg svarar vanligen på topikal antimykotisk behandling utan att inhalationsbehandling av kortikosteroid behöver avbrytas.
Vid Candidainfektion i munhåla och svalg bör patienten även skölja ur munnen med vatten efter varje dos som tas vid behov.

Som med annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa i sällsynta fall, färre än 1 av 10 000 användare, med plötsligt ökad pipande andning eller andnöd efter inhalation. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande inhalerade bronkdilaterare som bör ges direkt. Symbicort ska utsättas omedelbart, patienten ska utvärderas och alternativ terapi insättas vid behov (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Systemeffekter av inhalerade kortikosteroider kan ses speciellt efter höga doser förskrivna under lång tid. Dessa effekter förekommer dock i mycket lägre omfattning än efter orala kortikosteroider. Möjliga systemeffekter innefattar Cushings syndrom, cushingoida tecken, binjuresuppression, tillväxthämning hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt och glaukom. Ökad infektionskänslighet och mindre stresstålighet kan också förekomma. Effekterna är sannolikt beroende på dos, exponeringstid, samtidig och tidigare steroidexponering och individuell känslighet.

Behandling med β_2-adrenoceptoragonister kan orsaka ökade halter i blodet av insulin, fria fettsyror, glycerol och ketonkroppar.

Pediatrisk population
Det rekommenderas att längden kontrolleras regelbundet hos barn som får långvarig behandling med inhalerade kortikosteroider (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Överdosering

En överdos av formoterol leder sannolikt till effekter typiska för β_2-adrenoceptoragonister: Tremor, huvudvärk, hjärtklappning. Från enskilda fall har följande symtom rapporterats: takykardi, hyperglukemi, hypokalemi, förlängt QTc-intervall, arytmi, illamående och kräkningar. Stödjande och symtomatisk behandling rekommenderas. En dos på 90 mikrogram given under tre timmar till patienter med akut bronkobstruktion påvisade inte några säkerhetsproblem.

Akut överdosering med budesonid, även i höga doser, förväntas inte medföra några kliniska problem. Använt kroniskt i höga doser kan glukokortikosteroiders systemiska effekter såsom hyperkortisolism och binjurebarkssuppression uppkomma.

Om Symbicortbehandlingen måste utsättas till följd av en överdos av formoterolkomponenten ska underhåll med lämplig inhalerad kortikosteroid övervägas.
Se överdoseringskapitlet, ö, på Fass.se.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt
Symbicort innehåller budesonid och formoterol, vilka har olika verkningsmekanismer och visar additiva effekter med avseende på reduktion av astmaexacerbationer. Verkningsmekanismen för respektive substans beskrivs nedan.

Budesonid
Budesonid är en glukokortikosteroid som har en dosberoende antiinflammatorisk effekt i luftvägarna efter inhalation, vilket resulterar i färre astmasymtom och färre exacerbationer. Inhalerat budesonid har färre allvarliga biverkningar än systemiskt administrerade kortikosteroider. Den exakta verkningsmekanismen för den anti-inflammatoriska effekten av glukokortikosteroider är inte känd.

Formoterol
Formoterol är en selektiv β_2-adrenoceptoragonister, som efter inhalation ger snabb och långverkande avslappning av den glatta muskulaturen i bronkerna hos patienter med reversibel luftvägsobstruktion. Den bronkdilaterande effekten är dosberoende med ett effekttillslag inom 1-3 minuter. Effekten varar i åtminstone 12 timmar efter en engångsdos.

Klinisk effekt och säkerhet
Astma
I kliniska prövningar hos vuxna har tillägg av formoterol till budesonid visat sig förbättra astmasymtom och lungfunktion samt reducera exacerbationer.

Effekten av budesonid/formoterol på lungfunktion har i två 12-veckors studie visats likvärdig med den fria kombinationen av budesonid och formoterol, och bättre än budesonid givet som monoterapi. I samtliga behandlingsarmar fanns en kortverkande β_2-adrenoceptoragonist för vidbehovsanvändning. Det fanns inga tecken på en minskad antiastmatisk effekt med tiden.

Två pediatriska 12-veckorsstudier har utförts, i vilka 265 barn i åldern 6-11 år behandlades med en underhållsdos av budesonid/formoterol (2 inhalationer av 80 mikrogram/4,5 mikrogram/inhalation två gånger dagligen) och en kortverkande β_2-adrenoceptoragonist vid behov. I båda studierna förbättrades lungfunktionen och behandlingen tolererades väl jämfört med motsvarande dos av enbart budesonid.

KOL
I två 12-månadersstudier utvärderades effekten på lungfunktion och antal exacerbationer (definierat som kurer av orala steroider och/eller antibiotika och/eller sjukhusinläggningar) hos patienter med måttlig till svår KOL. Inklusionskriterierna för båda studierna var FEV_1 <50 % av förväntat värde före bronkdilaterare. Median FEV_1 efter bronkdilaterare vid inklusion i studierna var 42 % av förväntat värde.

Medelantalet exacerbationer per år (definierat som ovan) var signifikant reducerat med budesonid/formoterol jämfört med behandling med enbart formoterol eller placebo (medelantal 1,4 jämfört med 1,8-1,9 i placebo/formoterol gruppen). Medelantalet dagar med orala kortikosteroider/patient under de 12 månaderna var reducerad i budesonid/formoterol gruppen (7-8 dagar/patient/år jämfört med 11-12 och 9-12 dagar i placebo respektive formoterol grupperna). För ändringar i lungfunktionsparametrar, såsom FEV1, var budesonid/formoterol inte bättre än behandling med enbart formoterol.

Farmakokinetik

Absorption
Den fixa kombinationen av budesonid och formoterol och motsvarande monoterapier har visats vara bioekvivalenta med avseende på systemisk exponering av budesonid respektive formoterol. Trots detta sågs en mindre ökning i kortisolsuppression efter administrering av den fixa kombinationen jämfört med monoprodukterna. Skillnaden bedöms inte påverka klinisk säkerhet.

Data har inte visat på några farmakokinetiska interaktioner mellan budesonid och formoterol.

Farmakokinetiska parametrar för budesonid och formoterol har visats jämförbara givna antingen som monoterapier eller som den fixa kombinationen. För budesonid var AUC något högre, absorptionshastigheten snabbare, och maximal plasmakoncentration högre efter administrering av den fixa kombinationen. För formoterol var maximal plasmakoncentration likartad efter administrering av den fixa kombinationen.

Inhalerat budesonid absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås inom 30 minuter efter inhalation. Den genomsnittliga lungdepositionen av budesonid efter inhalation via pulverinhalator har i studier visats vara 32 % till 44 % av avgiven dos. Den systemiska biotillgängligheten är cirka 49 % av avgiven dos. Hos barn 6-16 år är lungdepositionen inom samma storleksordning som hos vuxna, för samma dos. De resulterande plasmakoncentrationerna bestämdes ej.

Inhalerat formoterol absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration uppnås inom 10 minuter efter inhalation. Lungdepositionen av formoterol, inhalerat via pulverinhalator, har i studier visats vara 28 % till 49 % av avgiven dos. Den systemiska biotillgängligheten är omkring 61 % av avgiven dos.

Distribution och metabolism
Plasmaproteinbindning är cirka 50 % för formoterol och 90 % för budesonid. Distributionsvolymen är cirka 4 l/kg för formoterol och 3 l/kg för budesonid. Formoterol inaktiveras via konjugering (aktiva O-demetylerade och deformylerade metaboliter bildas, men dessa förekommer huvudsakligen som inaktiverade konjugat). Budesonid genomgår en omfattande (ca 90 %) första-passage-metabolism i levern

till metaboliter med låg glukokortikosteroid aktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten för huvudmetaboliterna, 6-beta-hydroxibudesonid och 16-alfa-hydroxiprednisolon, är mindre än 1 % av den för budesonid. Det finns ingen indikation på någon metabolisk interaktion eller bortträngningsinteraktion (displacement) mellan formoterol och budesonid.

Eliminering
Större delen av dosen formoterol omvandlas genom metabolism i levern följt av renal utsöndring. Efter inhalation utsöndras 8 % till 13 % av avgiven dos formoterol ometaboliserad i urinen. Formoterol har ett högt systemiskt clearance (cirka 1,4 l/min) och den terminala halveringstiden är i medeltal 17 timmar.

Budesonid elimineras genom metabolism som främst katalyseras av enzymet CYP3A4. Budesonids metaboliter utsöndras i urinen i oförändrad eller i konjugerad form. Endast försumbara mängder oförändrat budesonid återfinns i urinen. Budesonid har högt systemiskt clearance (ca 1,2 l/min) och halveringstiden i plasma efter intravenös dosering uppgår i medeltal till 4 timmar.

Budesonids och formoterols farmakokinetik hos barn och patienter med nedsatt njurfunktion är okänd. Exponeringen för budesonid och formoterol kan vara ökad hos patienter med leversjukdom.

Linjäritet/icke-linjäritet
Systemisk exponering för både budesonid och formoterol korrelerar på ett linjärt sätt med den administrerade dosen.

Prekliniska uppgifter

Toxicitet som observerats i djurstudier med budesonid och formoterol, gett i kombination eller var för sig, var effekter relaterade till förstärkt farmakologisk aktivitet.

I reproduktionsstudier på djur har kortikosteroider, såsom budesonid, visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspaltor, skelettmissbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Reproduktionsstudier med formoterol i djur har visat en något minskad fertilitet hos hanråttor vid hög systemexponering, samt implantationsförluster liksom minskad tidig postnatal överlevnad och minskad födelsevikt vid en systemexponering som avsevärt överstiger de nivåer som nås vid klinisk användning. De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa.

Innehåll

Avsnittet gäller för: Inhalationspulver 320 mikrogram/9 mikrogram/inhalation
Visa läkemedlets innehåll

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för budesonid är framtagen av företaget AstraZeneca för Budfor, Edoflo, Eltren, Eltren forte, Eltren mite, Gardette, Gardette forte, Gardette mite, Pulmicort®, Pulmicort® Turbuhaler®, Rhinocort® Turbuhaler®, Riltrava Aerosphere, Symbicort, Symbicort® Turbuhaler®, Symbicort® forte Turbuhaler®, Symbicort® mite Turbuhaler®, Trixeo Aerosphere

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av budesonid kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.
Nedbrytning: Budesonid bryts ned i miljön.
Bioackumulering: Budesonid har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

PEC/PNEC = 0.008µg/L /8.60µg/L = 0.00092

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

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

PEC (µg/L) = $(A*10^9*(100-R))/(365*P*V*D*100)$
PEC (µg/L) = $1.37*10^{-6}*A*(100-R)$
PEC = $1.37* 10^{-6} *57.657 * (100-0)$ **= 0.008 µg/L**

A (Kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA/Lif.
= 57.657 kg/year
R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation = 0 (default)
P = number of inhabitants in Sweden = $10*10^6$ (default, Ref 1)
V (L/day) = volume of wastewater per capita and day
= 200 (default, Ref 1)
D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (default, Ref 1)
(Note: The factor 10^9 converts the quantity used from kg to µg)

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, 6β-hydroxy-budesonide and 16α-hydroxy-prednisolone, is less than 1% of the parent compound. The plasma elimination half-life is approximately 4 hours. Unchanged budesonide has not been detected in urine (Ref 2). 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 senario.

PNEC (Predicted No Effect Concentration)

Ecotoxicity Data

Study Type	Method	Result	Reference
Activated sludge, respiration inhibition test	OECD 209	3 hour EC50 >1000 mg/L 3 hour NOEC = 1000 mg/L	3
	OECD 201	72 hour $NOEC_{(growth\ rate)}$ = 5.6 mg/L	4

Study Type	Method	Result	Reference
Toxicity to green algae, *S elenastrum capricornutum* growth inhibition test		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	
Growth inhibition study *Ps eudokirchneriella subcapitata (previously Selenastrum capricornutum)*	OECD 201	72 hour NOEC $_{(growth\ rate)}$ = 7.9 mg/L 72 hour LOEC $_{(growth\ rate)}$ > 7.9 mg/L 72 hour EC50 $_{(growth\ rate)}$ > 7.9 mg/L 72 hour NOEC $_{(biomass)}$ = 7.9 mg/L 72 hour LOEC $_{(biomass)}$ > 7.9 mg/L 72 hour EC50 $_{(biomass)}$ > 7.9 mg/L	5
Daphnia magna reproduction test under semi-static conditions	OECD 211	21 day NOEC = 6.95mg/L 21 day LOEC < 6.95mg/L	6
Acute toxicity to the giant water flea, *Daphnia magna*	OECD 202	48 hour EC50 $_{(immobility)}$ > 14 mg/L 48 hour NOEC $_{(immobility)}$ = 3.8mg/L	7
Acute toxicity to Rainbow Trout, *Oncorhynchus mykiss*	OECD 203	96 hour LC50 $_{(mortality)}$ > 13 mg/L 96 hour NOEC $_{(mortalitiy)}$ = 13mg/L	8
Fish Life cycle test *Danio rerio*	Bespoke	F0 generation Early life stage: NOEC ≥ 3200 ng/L hatch, day 28 survival and length Juvenile growth stage: NOEC = 1000 ng/L length at day 56 (mechanistically appropriate NOEC)	9

Study Type	Method	Result	Reference
		NOEC ≥ 3200 ng/L survival Reproduction: NOEC ≥ 3200 ng/L based on time to spawning, total egg number, eggs/female and fertilization rate Test termination: NOEC ≥ 3200 ng/L for survival, length, weight, sex ratio, vitellogenin, 11-keto-testosterone F1 generation Early life stage: NOEC = 32 ng/L survival at day 28 (conservative NOEC) NOEC ≥ 3200 ng/L hatch, length and dry weight	
Toxicity to sediment dwelling midge, *Chironomus riparius*	OECD 218	28 day $NOEC_{(development/emergence)}$ = 890 mg/Kg (sediment dry weight) 28 day $LOEC_{(development/emergence)}$ > 890 mg/Kg (sediment dry weight)	10

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)

Data from both long and short-term ecotoxicology studies are available for Budesonide to derive a PNEC. As per ECHA guidelines (ref 11), the preferable method to derive the PNEC is to apply an assessment factor to the long-term data. In this case, long term data is available for three trophic levels (ref. 4, 5, 6 & 9) which includes a fish full life cycle study.

The fish full life cycle study with zebrafish was purchased from a third party as part of a post approval commitment for a Budesonide containing product. AstraZeneca maintains that the overall quality of the study is questionable and the results observed are uncertain and inconsistent.

In the reported fish life-cycle test no significant effects on reproduction were observed in the F0-generation. There were also no observed effects on the two biomarkers, vitellogenin and 11-keto testosterone concentrations, in blood plasma. Histopathological evaluation of female fish gonads showed an increase of ovum debris and inflammation of ovary tissue, which was considered to have impacted on egg quality at 1000 ng/L and above. However, the biological relevance remains unclear since

there was no significant impact on the apical reproduction endpoints; time to spawning, total egg production, eggs per female, fertilisation rate, or hatching.

There was no impact on male gonad morphology. There were no statistically significant effects on the F0 hatching success nor the early life-stage (day 28)
survival or length endpoints. A statistically significant effect for F0 length in the 3200 ng/L concentration was observed at day 56, however this was transient and no significant differences in length were observed at termination of the F0 generation. There were also no significant effects on survival or sex ratio at the termination of the F0 generation. However, when separated by sex, a statistically significant effect on weight was observed at 3200 ng/L in female fish, only.

In the F1-generation, there were no statistically significant effects on hatching success or early life-stage growth (day 28 weight and length). There was a reduction in F1 survival at a concentration of 100 ng/L Budesonide at day 28. Although this was statistically significant, the result is a net loss of one fish compared to control, there was no clear dose response at higher concentrations and the biological mechanism of action is unknown. Further, it appears that the control fish may have performed better than typical for that laboratory, leaving the reliability open to significant questions.

The lowest NOEC from this study, the day 28 survival NOEC of 32 ng/L, based on specific survival effects in the F1-generation fish has no known mode of action and is considered overly conservative. The growth effect (NOEC = 1000 ng/L), albeit limited to females and to the weight parameter only, is considered more mechanistically appropriate and is therefore proposed as a more relevant, yet still conservative endpoint.

In conclusion, there were no effects on reproduction endpoints considered to be related to administration of Budesonide in this study. Survival of the F1-generation was determined to be the most sensitive endpoint driving the overall study NOEC. Yet, it is considered that the lack of dose response and potential effects of study design on the statistical outcome have impacted the ability to interpret the data. However, in line with the regulatory environmental risk assessment and to take a precautionary approach, the day 28 survival NOEC of 32 ng/L is taken as the overall NOEC for the study.

To calculate the $PNEC_{conservative}$ using the day 28 survival NOEC of 32ng/L (equivalent to 0.032µg/L) an assessment factor of 10 is applied, in accordance with ECHA guidance (Ref. 11).

$PNEC_{conservative}$ = 0.032/10 = 0.0032 µg/L

For data comparison purposes, an additional, mechanistically appropriate PNEC is also derived from the fish study, using the NOEC for female weight (1000 ng/L), to better characterise the risk of Budesonide. To calculate the $PNEC_{mechanistic}$ using the mechanistically appropriate NOEC of 1000ng/L (equivalent to 1µg/L) an assessment factor of 10 is applied, in accordance with ECHA guidance (Ref. 11).

$PNEC_{mechanistic}$ = 1/10 = 0.1 µg/L

Prior to the purchase of the fish life cycle study, only acute data was available for three trophic levels. 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. To further scrutinize the data collected, a PNEC value based on acute data is also considered, using the lowest limit of solubility of budesonide in the test media, reported for the algal study. The PNEC is based on the lowest >EC50 value of 8.6mg/L (equivalent to 8600ug/L) and an assessment factor of 1000 is applied, in accordance with ECHA guidance (Ref. 11).

$PNEC_{acute}$ = 8600/1000 = 8.6 µg/L

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

As discussed, there are three proposed PNECs available to calculate the PEC/PNEC ratio, as shown in the table below.

	PNEC	PEC	PEC/PNEC ratio	Environmental Risk
$PNEC_{conservative}$	0.0032	0.008	2.5	moderate
$PNEC_{mechanistic}$	0.1		0.08	insignificant
$PNEC_{acute}$	8.6		0.0009	insignificant

It is acknowledged that the worst case data in the table above is generated from the $PNEC_{conservative}$, however due to the unreliability of the fish full life cycle study it is deemed inappropriate to define the environmental risk of Budesonide using this value. As the $PNEC_{mechanistic}$ is also generated from data collected in the same study, it is therefore not possible to justify the use of this value to assign the environmental risk statement.

Despite the unreliability of the data collected in the fish full life cycle study, the available data does point toward a chronic sensitivity to fish therefore it is also not appropriate to use the $PNEC_{acute}$ data to conclude the environmental risk.

Due to the questionable reliability of the fish full life cycle study, AstraZeneca outsourced a new study in 2020. Until this new data is available, it is concluded that there is insufficient data available to assess environmental impact of Budesonide at this time. Data is expected to be available from this study by Q3 2023, at which point a PNEC can be derived to assign an environmental risk statement.

This justifies the use of:
Risk of environmental impact of Budesonide cannot be excluded, since there is not sufficient ecotoxicity data available.
In Swedish: Risk för miljöpåverkan av Budesonide kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Environmental Fate Data

Environmental Fate Data for Budesonide

Study Type	Method	Result	Reference
Determination of ready biodegradability	OECD301F	Degradation after 28 days <2.2 % Not readily biodegradable	12
Adsorption/desorption to sediments, soils and sludge	OECD106	Mean ± SD Kd (ads) (5 soils) = 34.6 ± 16.6 Mean ± SD Koc (ads) (5 soils) = 1629 ± 1734	13
Aerobic transformation in aquatic sediment systems	OECD308	HOM DT50 (water) = 6.9 days	14

Study Type	Method	Result	Reference
		LOM DT50 (water) = 6.45 days HOM DT50 (total system) = 18.1 days* LOM DT50 (total system) = 12.5 days HOM 14CO2 (98 DAT) = 54.8% AR LOM 14CO2 (98 DAT) = 86.2% AR <15% of applied radioactivity remaining as parent compound (0% in water + 3.8%* in sediment) at the end of the study	

* Results calculated for the sum of [4-14C]Budesonide and M23 as [4-14C]Budesonide could not be sufficiently separated from its metabolite M23 by the HPLC method employed.

Degradation

Biotic degradation

The aerobic biodegradation of Budesonide was assessed according to the OECD 301F Test. Results of this test indicates that Budesonide is not readily biodegradable.

The adsorption and desorption of Budesonide to five soils of differing characteristics was assessed in accordance with the OECD 106 Test Guideline. The reported Kd values ranged from 20 to 66 L/kg, with a derived mean of 34.6 L/kg. The corresponding Koc values were reported as ranging from 394 to 5049 L/kg with a derived mean of 1629 L/kg. Based on these results, Budesonide is not expected to partition significantly to sludge solids during sewage treatment processes.

The degradation of Budesonide in aquatic sediment systems was investigated according to the OECD 308 Test Guideline.The degradation of radiolabeled Budesonide was investigated in a low organic matter (LOM) content (river) versus a high organic matter (HOM) content (pond) water-sediment system under both, aerobic and anaerobic conditions, over a 98-day testing period. Only the results for the aerobic test vessels are discussed here.

The test item was applied to the water layer and, at day 0, 94.3% and 91.5% of applied radioactivity (AR) were present in the water of the LOM and HOM vessels, respectively. The amount of radiolabel in the water layer decreased to 7.8% AR (LOM) and 9.6% AR (HOM) at 98 days after treatment (DAT).

The amount of radioactivity associated with the sediment phase peaked at 30 DAT (49% AR in LOM, 69% in HOM) and subsequently decreased to 19% AR in LOM and 37% AR in HOM by the end of the study. The amount of Budesonide parent remaining in the total system test was 1.9% (in LOM). In the HOM pond system, Budesonide could not be sufficiently separated from metabolite M23, and therefore could not be quantified separately. At 98 DAT the amount of Budesonide + M23 was 3.8% AR. The study showed significant mineralization, with cumulative 14CO2 accounting for 86.2% AR and 54.8% AR in the LOM and HOM systems, respectively. All mass balances were acceptable.

Four major metabolites (>10% AR) were found in all systems (water and sediment in both river and pond systems) as either major or minor metabolites. These were identified by mass spectrometry.

The total system degradation half-life of Budesonide in the LOM (river) system was 12.5 days. In the HOM (pond) system, due to poor chromatographic separation, the degradation half-life of Budesonide was calculated from the sum of Budesonide and M23 and a conservative total system DT50 of 18.1 days was derived.

As the highest DT_{50} values reported passes the criteria of $DT_{50} \leq 32d$ for the total system, and less than 15% Budesonide was remaining as the parent compound at the end of the study the following phrase is therefore assigned: Budesonide is degraded in the environment
In Swedish: Budesonide bryts ned i miljön.

Physical Chemistry Data

Study Type	Method	Result	Reference
Solubility Water	Unknown	14 mg/L at 25^{o}C	15
Octanol-Water Partition Coefficient	OECD107	Log Pow = 3.45	16

Budesonide is not ionisable within the environmentally relevant pH range. The Log octanol-water partition coefficient is 3.45, measured at pH 7.19.

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.

Bioaccumulation Data

Study Type	Method	Result	Reference
Bioaccumulation in tissues of carp *Cyprinus carpio*	OECD305	BCF_{L} at 3µg/L = 9 ± 3 Not bioaccumulative in fish	17

A fish bioconcentration study was conducted in carp, Cyprinus carpio according to the OECD 305 Test Guideline. During the uptake phase, fish were exposed at nominal concentrations of 0.3 and 3.0 µg/L for 28 days. A steady state concentration was reached for both test concentrations after 3 days of exposure. The whole body bioconcentration factor at steady state (BCFss) was normalised for the lipid content and reported as 8 ± 3 at 0.3 µg/L and 9 ± 3 at 3.0 µg/L of Budesonide. In the absence of any significant uptake, a depuration period was not required.

As the BCF was reported <500 the phrase “Budesonide has low potential for bioaccumulation” is assigned.

In Swedish: Budesonid har låg potential att bioackumuleras.

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
2. Investigator's Brochure. Drug Substance Budesonide/formoterol. Project Code D5890000000. Edition Number 9. Date 31 May 2016.
3. Budesonide: Activated sludge respiration inhibition test. R Harrigan & P Curtis-Jackson. Brixham Environmental Laboratory Report No BR0451/B. May 2011
4. Budesonide: Toxicity to the green alga Selenastrum capricornutum. Bowles A.J. Brixham Environmental Laboratory Report BL8078/B. May 2005.
5. Budesonide: Toxicity to green algae Pseudokirchneriella subcapitata determined in a growth inhibition study. Erica Tediosi, Desirée Garagna. ChemService S.r.l. Controlli e Ricerche Report 165/2013. July 2013.
6. Budesonide: Daphnia magna reproduction test under semi-static conditions. Erica Tediosi. ChemService S.r.l. Controlli e Ricerche Report 164/2013. September 2013.
7. Budesonide: Acute toxicity to Daphnia magna. Bowles A.J. Brixham Environmental Laboratory Report BL8079/B. May 2005.
8. Budesonide: Acute toxicity to rainbow trout (Oncorhynchus mykiss). Bowles A.J. Brixham Environmental Laboratory Report BL8080/B. May 2005.
9. Budesonide: A Life cycle test with the Zebrafish (Danio rerio) under flow through conditions. Dipl. Ing. Matthias Teigeler. Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology IME. June 2014
10. Sediment-water chironomid toxicity test using sediment spiked with Budesonide. M.J.E. Desmares-Koopmans, Bachelor, ERT. Charles River Laboratories Den Bosch B.V. Project 509587. July 2016.
11. 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
12. Budesonide: Ready biodegradability in a manometric respirometry test. Erica Tediosi ChemService S.r.l. Controlli e Ricerche Report CH-166/2013. July 2013
13. Budesonide: Determination of the adsorption / desorption coefficient Koc. Stefano Paronuzzi Ticco. ChemService S.r.l. Controlli e Ricerche Report 190/2013. September 2013.
14. [4-^{14}C]Budesonide – Degradation in Two Different Aquatic Systems under Aerobic and Anaerobic Conditions. Dr. Rafal Piskorski. Innovative Environmental Services (IES) Ltd. May 2016.
15. Budesonid - preformuleringsrapport. Report no. 83 – 014. Draco, Lund, Sweden. 1 February 1983.
16. Budesonide: Determination of the partition coefficient (n-octanol/water). Simona Nichetti. ChemService S.r.l. Controlli e Ricerche Report 169/2013. June 2013.
17. Bioaccumulation in fish with Budesonide (flow-through, aqueous exposure). L.M. Bouwman, MSc. Charles River Den Bosch B.V. Project 509585. August 2016

Miljöinformationen för formoterol är framtagen av företaget AstraZeneca för Bevespi Aerosphere, Budfor, Edoflo, Eltren, Eltren forte, Eltren mite, Gardette, Gardette forte, Gardette mite, Oxis® Turbuhaler®, Riltrava Aerosphere, Symbicort, Symbicort® Turbuhaler®, Symbicort® forte Turbuhaler®, Symbicort® mite Turbuhaler®, Trixeo Aerosphere

Miljörisk: Användning av formoterol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Formoterol är potentiellt persistent.
Bioackumulering: Formoterol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

PEC/PNEC = 0.000050 µg/L /94 µg/L = $0.5*10^{-7}$
PEC/PNEC ≤ 0.1

Environmental Risk Classification
Predicted Environmental Concentration (PEC)

The PEC is based on the following calculation:

PEC (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100)$
PEC (µg/L) = $1.37*10^{-6}*A*(100-R)$
PEC = $1.37 * 10^{-6}$ *0.34*(100-0)
= 0.000050 µg/L

Where;
A (kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA
= 0.34 kg
R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)
= 0%
P = number of inhabitants in Sweden
= $10*10^{6}$
V (L/day) = volume of wastewater per capita and day
= 200 L/day (Ref 1)
D = factor for dilution of waste water by surface water flow
= 10 (Ref 1)
Note: The factor 10^{9} converts the quantity used from kg to µg.

Metabolism and excretion

The major part of the dose of formoterol fumarate dihydrate is eliminated via metabolism. After inhalation, 8-13% of the delivered dose is excreted unmetabolised in the urine. (Ref 2).

Ecotoxicity Data

Study Type	Method	Result	Reference
Toxicity to green algae, *Selenastrum capricomutum*, growth inhibition test	OECD201	72 hour $NOEC_{growth\ rate}$ = 30 mg/L 72 hour $LOEC_{growth\ rate}$ = 60 mg/L	3

		72 hour $EC50_{growth\ rate}$ = 94 mg/L 72 hour $NOEC_{biomass}$ = 15 mg/L 72 hour $LOEC_{biomass}$ = 30 mg/L 72 hour $EC50_{biomass}$ = 46 mg/L	
Acute toxicity to *Daphnia magna*	OECD202	48 hour NOEC = 55 mg/L 48 Hour EC50 = 144 mg/L	4
Acute toxicity to rainbow trout, *Oncohynchus mykiss*	OECD203	96 hour NOEC = 120 mg/L 96 hour EC50 > 120 mg/L	5

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Short-term test have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. The most sensitive species of these is the green alga, *Pseudokirchneriella subcapitata* (formerly known as *Selenastrum capriocornutum*), and the growth rate end point has been applied. Therefore, the PNEC is based on the growth rate results (EC50) from the toxicity to *P subcapitata* study, and an assessment factor of 1000 is applied in accordance with ECHA guidance (Ref 6).

PNEC = 94 000/1000 = 94 µg/L

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.000050 µg/L /94 µg/L = $0.5*10^{-7}$
PEC/PNEC ≤ 0.1

The PEC/PNEC ratio decides the wording of the aquatic environmental risk phrase, and the risk phrase for PEC/PNEC ≤ 0.1 reads as follows:“Use of formoterol fumarate dihydrate has been considered to result in insignificant environmental risk”.

In Swedish: “Användning av formoterol fumarat dihydrat har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan” under the heading “Miljörisk”.

Environmental Fate Data

Study Type	Method	Result	Reference
Aerobic biodegradation	ISO 8727-1984E	20.5% biodegradation after 28 days. Not readily biodegradable	6

Physical Chemistry Data

Study Type	Method	Result	Reference
Octanol-water distribution coefficient	Shake flask	pH 5 $logD_{OW}$ = 0.146	7

		pH 7 $logD_{OW}$ = 1.18 pH 9 $logD_{OW}$ = 7.85	
Dissociation Constant	Potentiometric titration	pKa = 7.9 (Phenol) pKa = 9.2 (Amine)	8

Biodegradation

Based on the data above and lack of further studies, the phrase “Formoterol fumarate dihydrate is potentially persistent” is chosen.

In Swedish: “Formoterol fumarat dihydrat är potentiellt persistent ” under the heading ”Nedbrytning”.

Bioaccumulation

Partition coefficient Octanol/Water
Log D = 1.18 at pH 7

Since Log D < 4 the phrase ‘Formoterol fumarate dihydrate has low potential for bioaccumulation’ is assigned.

In Swedish: ”Formoterol fumarat dihydrat har låg potential att bioackumuleras” under the heading ”Bioackumulering”.

References

1. [ECHA] European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment (version 3.0). February 2016.
2. Determination of absolute pulmonary bioavailability of formoterol when given via Turbuhaler® to healthy volunteers. Report No. 37-CR-3004. January 1995.
3. Formoterol Fumarate Dihydrate: Toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8081 (2005).
4. Formoterol Fumarate Dihydrate: Acute toxicity to *Daphnia magna*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK Report BL8082 (2005).
5. Formoterol Fumarate Dihydrate: Acute toxicity to Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK. Report BL8083 (2005).
6. A026: Biodegradability. Report no: 59/93, Toxicon, Landskrona, Sweden. 10 January 1994
7. Determination of the n-octanol/Water Partition Coefficient of Formoterol Fumarate by the Shake Flask Method, 123K-104, EAG, Inc., Easton, Maryland 2017
8. Marketing, S1-03 general Properties, Formoterol Fumarate Dihydrate. AstraZeneca report BD4179 (2009).

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion
Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

MT-nummer 19261
Parallellimporteras från Nederländerna
SYMBICORT FORTE TURBUHALER
Inhalationspulver 320 mikrogram/9 mikrogram/inhalation

MT-nummer 21022
Parallellimporteras från Spanien
SYMBICORT FORTE TURBUHALER
Inhalationspulver 320 mikrogram/9 mikrogram/inhalation

MT-nummer 28138
Parallellimporteras från Frankrike
SYMBICORT FORTE TURBUHALER
Inhalationspulver 320 mikrogram/9 mikrogram/inhalation