

Pulmicort® Turbuhaler®

M R F**AstraZeneca**

Inhalationspulver 200 mikrog/dos
(Inhalationsspulver)

Inflammationshämmande läkemedel för inhalation vid astma

Aktiv substans:

Budesonid

ATC-kod:

R03BA02

Läkemedel från AstraZeneca omfattas av Läkemedelsförsäkringen

.

Texten nedan gäller för:

Pulmicort® Turbuhaler® inhalationspulver 100 mikrog/dos, 200 mikrog/dos och 400 mikrog/dos

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

Pulmicort Turbuhaler 100 mikrog/dos, 200 mikrog/dos och 400 mikrog/dos har siffran två (2) i punktskrift på botten av inhalatorn.

Texten är baserad på produktresumé: 2017-07-31.

Indikationer

Bronkialastma

Kontraindikationer

Överkänslighet mot budesonid.

Dosering

Dosering

Doseringen av Pulmicort Turbuhaler är individuell.

Initialt vid insättande av inhalerad kortikosteroidterapi, vid terapi under perioder med svår astma eller under nedtrappning eller seponering av orala kortikosteroider bör doseringen vara:

Pediatrisk population

Barn 5-7 år: 100-400 mikrogram per dygn fördelat på 1-4 inhalationer. Hela dygnsdosen kan ges vid ett tillfälle.

Barn 7 år och äldre: 100-800 mikrogram per dygn fördelat på 1-4 inhalationer. Vid dygnsdoser upp till 400 mikrogram kan hela dosen ges vid ett tillfälle.

Vuxna: Det normala dosområdet är 200-800 mikrogram per dygn fördelat på 2-4 inhalationer. I svårare fall kan dygnsdoser upp till 1600 mikrogram behövas. Vid dygnsdoser upp till 400 mikrogram kan hela dosen ges vid ett tillfälle.

Underhållsdosen bör vara lägsta möjliga.

Det är möjligt, att patienten inte smakar eller känner någon medicin, när Pulmicort Turbuhaler används, vilket beror på att så liten mängd substans dispenserar.

Efter en enstaka dos kan effekt förväntas efter ett par timmar. Full terapeutisk effekt uppnås först efter några veckors behandling. Behandling med Pulmicort Turbuhaler är en profylaktisk terapi utan visad effekt på akuta besvär.

Kliniska studier indikerar en högre lungdeposition av budesonid administrerat med Pulmicort Turbuhaler jämfört med Pulmicort inhalationsspray. När patienter i stabil fas ställs om från inhalationsspray till Pulmicort Turbuhaler kan en dosreduktion därför bli aktuell.

Hos patienter där en ökad terapeutisk effekt önskas är, på grund av den mindre risken för systemiska bieffekter, i allmänhet en ökning av dosen Pulmicort Turbuhaler att rekommendera framför kombinationsbehandling med orala kortikosteroider.

Astma

Pulmicort kan möjliggöra utbyte eller signifikant reduktion av dosen av orala glukokortikosteroider samtidigt som astmakontrollen upprätthålls. ***När överföringen från orala steroider till Pulmicort påbörjas, ska patienten befinna sig i en relativt stabil fas. En hög dos av Pulmicort ges sedan i kombination med den tidigare använda orala steroiddosen i omkring 10 dagar.***

Därefter ska den orala steroiddosen gradvis reduceras (med till exempel 2,5 milligram prednisolon, eller motsvarande, varje månad) till lägsta möjliga nivå. I många fall är det möjligt att helt byta ut den orala steroiden mot Pulmicort. För ytterligare information om utsättning av kortikosteroider, se avsnitt Varningar och försiktighet.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Erfarenhet från behandling av patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion saknas. Eftersom budesonid elimineras till största delen genom levermetabolism kan en ökad exponering förväntas hos patienter med allvarlig levercirros.

Administreringssätt

Instruktion för korrekt användning av Pulmicort Turbuhaler:

Det är viktigt att inhalatorn används på rätt sätt. En detaljerad beskrivning för hur Turbuhaler används finns i varje förpackning.

För att minska risken för orofaryngeal candidainfektion ska patienten skölja munnen med vatten efter inhalering.

Varningar och försiktighet

Allmänna

Budesonid är inte avsett för snabb lindring av akuta astmaepisoder där det krävs en inhalerad kortverkande bronkdilaterare.

Patienten skall uppmanas att kontakta läkare om effekten av behandlingen allmänt försämras då upprepade inhalationer vid svåra astmaanfall inte får fördröja insättandet av annan viktig terapi. Vid akut försämring kompletteras behandlingen med en kortvarig oral steroidkur.

Övergång från orala steroider

Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter som överförs från orala steroider, eftersom det finns risk för kvardröjande nedsatt binjurefunktion under avsevärd tid. Patienter som tidigare krävt höga doser av kortikosteroider i akuta situationer eller som under lång tid fått behandling med den högsta rekommenderade

dosen av inhalede kortikosteroider kan också vara i riskzonen. Dessa patienter kan eventuellt uppvisa tecken och symtom på binjureinsufficiens då de utsätts för olika stressituationer. Tillägg av systemiska steroider bör övervägas i samband med perioder av stress eller elektiv kirurgi.

Under övergång från oral steroidterapi till Pulmicort Turbuhaler kan patienten återfå tidigare symtom som muskel- och ledvärk. I dessa fall kan ibland en tillfällig ökning av den orala steroiddosen vara nödvändig. Om, i enstaka fall, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar eller liknande symtom skulle uppträda, bör en generell otillräcklig steroideffekt misstänkas.

Systempåverkan vid inhalationsbehandling med kortikosteroider

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.

Systemisk steroidbehandling som ersätts med Pulmicort Turbuhaler avslöjar ibland allergier, t ex rinit och eksem, som tidigare kontrollerats med den systemiska behandlingen.

Samtidig användning av andra läkemedel

Samtidig användning av ketokonazol, itrakonazol, HIV-proteashämmare eller andra potenta CYP3A4-hämmare ska undvikas. Om detta inte är möjligt, ska perioden mellan administreringarna vara så lång som möjligt (se även avsnitt Interaktioner).

Bronkospasm

Liksom vid annan inhalationsbehandling kan paradoxal bronkospasm inträffa med en ökad väsande andning omedelbart efter dosering. Om detta inträffar, ska behandlingen med inhalerat budesonid omedelbart avbrytas, patienten bedömas och alternativ behandling vid behov sättas in.

Användning till patienter med nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion påverkar elimineringen av kortikosteroider, vilket leder till lägre elimineringshastighet och ökad systemisk exponering. Var uppmärksam på eventuella systemiska biverkningar.

Påverkan på tillväxt

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. Fördelarna med kortikosteroidbehandling och den möjliga risken för tillväxthämning måste noggrant övervägas. Dessutom ska remittering av patienten till en pediatrik lungspecialist övervägas.

Oral candidiasis

Oral candidiasis kan uppkomma vid behandling med inhalede kortikosteroider. Denna infektion kan kräva behandling med lämpligt antimykotikum och hos vissa patienter kan det vara nödvändigt att avbryta behandlingen (se även avsnitt Dosering).

Infektioner i luftvägarna

Särskild försiktighet är nödvändig hos patienter med aktiv eller vilande lungtuberkulos, och hos patienter med svamp- eller virusinfektioner i luftvägarna.

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 viss evidens för en ökad risk för pneumoni vid höjningar av steroiddosen, men detta har inte slutgiltigt påvisats i alla studier.

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

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

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

Synrubbing

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.

Interaktioner

Metabolismen av budesonid medieras främst via CYP3A4.

Hämmare av detta enzym, t.ex. ketokonazol, itrakonazol och HIV-proteashämmare kan därför öka den systemiska exponeringen för budesonid flera gånger (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Eftersom det inte finns några data som stödjer en dosrekommendation, ska kombinationen undvikas. Om detta inte är möjligt, ska perioden mellan administreringarna vara så lång som möjligt. En minskning av budesoniddosen kan också övervägas.

Begränsade data för hög dos inhalerat budesonid indikerar att markanta ökningar av plasmanivåerna (i genomsnitt fyra gånger) kan förekomma om itrakonazol, 200 mg en gång dagligen, administreras samtidigt som inhalerat budesonid (engångsdos på 1 000 µg).

Förhöjda plasmakoncentrationer och ökade effekter av kortikosteroider har observerats hos kvinnor som samtidigt behandlats med östrogener och kontraceptiva steroider, men ingen sådan effekt har observerats med budesonid och samtidigt intag av kombinerade lågdos-p-piller.

Eftersom binjurefunktionen kan vara hämmad, kan ett ACTH-stimuleringstest för diagnostisering av hypofysinsufficiens visa felaktiga resultat (låga värden).

Graviditet

De flesta resultat från prospektiva epidemiologiska studier och data, som inkommit efter godkännande för försäljning i hela världen, har inte kunnat påvisa en ökad risk för biverkningar hos fostret och det nyfödda barnet på grund av användning av inhalerat budesonid under graviditet. Det är viktigt för både fostret och modern att upprätthålla en adekvat astmabehandling under graviditeten. Liksom för andra läkemedel som administreras under graviditeten ska nyttan av administrering av budesonid för modern vägas mot risken för fostret.

Djurförsök har visat att glukokortikosteroider kan inducera missbildningar (se 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 ska lägsta effektiva dos av budesonid eftersträvas samtidigt som risken för ett försämrat astmatillstånd beaktas.

Amning

Budesonid passerar över i modersmjölk. Vid terapeutiska doser av Pulmicort Turbuhaler bedöms dock risken för effekter på barn som ammas vara osannolik då den systemiska exponeringen av det ammande barnet är försumbar. Pulmicort Turbuhaler kan användas under amning.

Trafik

Pulmicort har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1 Läkemedelsbiverkningar efter organsystem och frekvens		
Organsystem	Frekvens	Läkemedelsbiverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Candidainfektioner i munhåla och svalg, pneumoni (hos KOL-patienter)
Immunsystemet	Sällsynta	Omedelbara och fördröjda överkänslighetsreaktioner inklusive utslag, kontaktdermatit, urtikaria, angioödem och anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Sällsynta	Tecken och symtom på systemiska

Tabell 1 Läkemedelsbiverkningar efter organsystem och frekvens		
Organsystem	Frekvens	Läkemedelsbiverkning
		kortikosteroideffekter, inklusive hämmad binjurefunktion och hämmad längdtillväxt*
Ögon	Mindre vanliga	Katarakt** Dimsyn (se även avsnitt Varningar och försiktighet)
	Ingen känd frekvens	Glaukom
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Ångest, depression
	Sällsynta	Rastlöshet, nervositet, beteendeförändringar (främst hos barn)
	Ingen känd frekvens	Sömnstörningar, psykomotorisk hyperaktivitet, aggression
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Tremor
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Hosta, halsirritation
	Sällsynta	Bronkospasm, dysfoni, heshet
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Blåmärken

Tabell 1 Läkemedelsbiverkningar efter organsystem och frekvens		
Organsystem	Frekvens	Läkemedelsbiverkning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelkramp

* Gäller "Pediatrik population", se nedan

** Se "Ögon" nedan

Tecken och symtom på systemiska glukokortikosteroid biverkningar kan ibland förekomma med inhalede glukokortikosteroider. Detta beror troligtvis på dos, exponeringstid, samtidig och tidigare kortikosteroidexponering och individuell känslighet.

Infektioner och infestationer

På grund av risk för candidainfektioner i munhåla och svalg bör patienten skölja munnen med vatten efter varje doseringstillfälle.

Ögon

Även i placebokontrollerade studier rapporterades katarakt som mindre vanlig biverkning i placebogruppen.

Psykiska störningar

Kliniska studier med 13 119 patienter som använde inhaled budesonid och 7 278 patienter som fick placebo har slagits samman. Frekvensen av ångest var 0,52 % för inhaled budesonid och 0,63 % för placebo. Frekvensen av depression var 0,67 % för inhaled budesonid och 1,15 % för placebo.

Pediatrik population

På grund av risken för hämmad längdtillväxt i den pediatrika populationen ska tillväxten kontrolleras regelbundet, så som beskrivs i avsnitt Varningar och försiktighet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Akut överdosering med Pulmicort Turbuhaler, även höga doser, förväntas inte medföra några kliniska problem. När det används kroniskt i höga doser kan glukokortikosteroiders systemiska effekter såsom hyperkortisolism och binjuresuppression uppkomma.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Budesonid är en glukokortikosteroid med kraftig lokal antiinflammatorisk effekt.

Den exakta verkningsmekanismen för glukokortikosteroider vid behandling av astma är inte fullt klarlagd. Antiinflammatoriska effekter såsom hämmad frisättning av inflammatoriska mediatorer

och hämning av cytokinmedierade immunsvar, är sannolikt viktiga. Budesonids aktivitet mätt som affinitet till glukokortikosteroidreceptorer är ca 15 gånger högre än den för prednisolon.

Klinisk effekt

Budesonid har anti-inflammatoriska effekter visade som minskad bronkial obstruktion under såväl den tidiga som den sena fasen av en allergisk reaktion. Budesonid minskar histamin- och metakolinreaktiviteten i luftvägarna hos hyperreaktiva patienter.

Studier har visat att ju tidigare behandling med budesonid sätts in efter astmadebut, desto bättre lungfunktion kan förväntas.

Klinisk säkerhet

Påverkan på plasmakortisolkoncentration:

I studier hos friska frivilliga behandlade med Pulmicort Turbuhaler har dosrelaterad suppression av plasma- och urinkortisol observerats. Vid rekommenderade doser orsakar Pulmicort Turbuhaler signifikant lägre effekt på binjurefunktionen än prednisolon 10 mg, visat via ACTH tester.

Pediatrisk population

Utvärderingar med spaltlampa genomfördes hos 157 barn (5-16 år gamla), som behandlats med en genomsnittlig daglig dos på 504 µg i 3-6 år. Resultaten jämfördes med 111 åldersmatchade astmatiska barn. Inhalerat budesonid var inte förknippat med ökad förekomst av bakre subkapsulär katarakt.

Hos barn från 3 års ålder har systemeffekter ej påvisats vid doser upp till 400 mikrogram/dygn. I intervallet 400-800 mikrogram per

dygn kan biokemiska tecken på systempåverkan uppträda, medan sådana tecken är vanligt förekommande vid dygnsdoser över 800 mikrogram.

Astma liksom inhalede kortikosteroider kan förlångsamma längdtillväxten

En initial liten, men i allmänhet övergående, tillväxtminskning (ca 1 cm) har observerats som vanligtvis uppstår under det första behandlingsåret. Flera långtidsstudier tyder på att barn och ungdomar som behandlas med inhaledat budesonid i genomsnitt uppnår sin vuxna mållängd. I en dubbelblind långtidsstudie, där budesoniddosen 400 mikrogram dagligen gavs, blev dock barn och ungdomar som behandlades med inhaledat budesonid i genomsnitt 1,2 cm kortare som vuxna än de som randomiserades till att få placebo. Se avsnitt Varningar och försiktighet om titrering till lägsta effektiva dos och om övervakning av tillväxten hos barn.

Inhalationsterapi med budesonid är effektivt för att förhindra ansträngningsutlöst astma.

Farmakokinetik

Absorption

Efter oral inhalation via Pulmicort Turbuhaler uppnås maximala plasmakoncentrationer av budesonid (4,0 nmol/liter efter en dos på 800 µg) inom 30 minuter. Maximal plasmakoncentration och ytan under plasmakoncentration-tidskurvan ökar linjärt med dosen, men är något (20-30%) högre efter upprepade doser (3 veckors behandling) än efter en engångsdos. Lungdepositionen hos friska försökspersoner uppskattades till $34\% \pm 10\%$ av den uppmätta dosen (aritmetiskt medelvärde $\pm$ SD), medan 22% fanns kvar i

munstycket och resten (ungefär 45% av den uppmätta dosen) svaldes.

Distribution

Budesonid har en distributionsvolym på ungefär 3 liter/kg. Plasmaproteinbindningen är i genomsnitt 85-90%.

Metabolism

Budesonid genomgår en omfattande (~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. Metabolismen av budesonid medieras främst av CYP3A, en subfamilj av cytokrom P450.

Eliminering

Budesonids metaboliter utsöndras oförändrade eller i konjugerad form, främst via njurarna. Inget oförändrat budesonid har detekterats i urin. Budesonid har högt systemiskt clearance (ca 1,2 liter/min) hos friska vuxna och den terminala halveringstid en för budesonid efter intravenös dosering uppgår i medeltal till 2-3 timmar. Budesonids farmakokinetik är proportionell mot dosen vid relevanta doser.

Linjäritet/icke linjäritet

Budesonids kinetik är dosproportionell vid kliniskt relevanta doser.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Pediatrisk population

Budesonid har en systemisk clearance på ungefär 0,5 liter/min hos astmatiska barn i åldern 4-6 år. Clearance per kilo kroppsvikt hos

barn är ungefär 50% högre än hos vuxna. Budesonids terminala halveringstid efter inhalation är ungefär 2,3 timmar hos astmatiska barn. Detta är ungefär samma som hos vuxna. Hos astmatiska barn som behandlades med Pulmicort Turbuhaler (800 µg som engångsdos) uppnåddes $C_{\max}$ (4,85 nmol/liter) 13,8 minuter efter inhalation och minskade därefter snabbt; AUC var 10,3 nmol × timmar/liter. Värdet för AUC är vanligtvis jämförbart med det som observeras hos vuxna vid samma dos, men $C_{\max}$ -värdet tenderar att vara högre hos barn. Lungdepositionen hos barn (31% av nominell dos) är likartad den som uppmätts hos friska vuxna (34% av nominell dos)

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

Prekliniska uppgifter

I toxicitetsstudier har budesonid enbart medfört förväntade glukokortikoida effekter.

Budesonid har inte visat några genotoxiska effekter.

I reproduktionsstudier i 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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En uppmätt dos innehåller budesonid 100 mikrogram respektive 200 mikrogram respektive 400 mikrogram.

Förteckning över hjälpämnen

Pulmicort Turbuhaler innehåller inga hjälpämnen.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Budesonid

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

$$PEC/PNEC = 0.008\mu\text{g/L} / 8.60\mu\text{g/L} = 0.00092$$

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):

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

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

$$\text{PEC} = 1.37 \times 10^{-6} \times 57.657 \times (100-0) = 0.008 \mu\text{g/L}$$

A (Kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA/Lif.

$$= 57.657 \text{ kg/year}$$

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, 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. 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 scenario.

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
Toxicity to green algae, <i>Selenastrum capricornutum</i> growth inhibition test	OECD 201	72 hour NOEC _(g) = 5.6 mg/L 72 hour LOEC _(g) = 8.6 mg/L 72 hour EC50 _(gr) > 8.6 mg/L 72 hour NOEC _(b) = 5.6 mg/L 72 hour LOEC _(bi) = 8.6 mg/L 72 hour EC50 _(bi) > 8.6 mg/L	4
Growth inhibition study <i>Pseudok</i>	OECD 201		5

Study Type	Method	Result	Reference
<i>Irchneriella subcapitata</i> (previously <i>Selenastrum capricornutum</i>)		72 hour NOEC _(g) rowth rate) = 7.9 mg/L 72 hour LOEC _(g) rowth rate) > 7.9 mg/L 72 hour EC50 _(gr) owth rate) > 7.9 mg/L 72 hour NOEC _(b) iomass) = 7.9 mg/L 72 hour LOEC _(bi) omass) > 7.9 mg/L 72 hour EC50 _(bi) omass) > 7.9 mg/L	
<i>Daphnia magna</i> 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	OECD 202		7

Study Type	Method	Result	Reference
flea, <i>Daphnia magna</i>		48 hour EC50 (immobility) >14 mg/L 48 hour NOEC (immobility) = 3.8mg/L	
Acute toxicity to Rainbow Trout, <i>Oncorhynchus mykiss</i>	OECD 203	96 hour LC50 (mortality) > 13 mg/L 96 hour NOEC (mortality) = 13mg/L	8
Fish Life cycle test <i>Danio rerio</i>	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) NOEC ≥ 3200 ng/L survival	9

Study Type	Method	Result	Reference
		Reproduction: NOEC $\geq$ 3200 ng/L based on time to spawning, total egg number, eggs/female and fertilization rate Test termination: NOEC $\geq$ 3200 ng/L for survival, length, weight, sex ratio, vitellogenin, 11-keto-testoste rone F1 generation Early life stage: NOEC = 32 ng/L survival at day 28 (conservative NOEC) NOEC $\geq$ 3200 ng/L hatch, length and dry weight	

Study Type	Method	Result	Reference
Toxicity to sediment dwelling midge, <i>Chironomus riparius</i>	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 $PNEC_{\text{conservative}}$ 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).

$$\text{PNEC}_{\text{conservative}} = 0.032/10 = 0.0032 \text{ } \mu\text{g/L}$$

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 $\text{PNEC}_{\text{mechanistic}}$ using the mechanistically appropriate NOEC of 1000ng/L (equivalent to 1 $\mu\text{g/L}$) an assessment factor of 10 is applied, in accordance with ECHA guidance (Ref. 11).

$$\text{PNEC}_{\text{mechanistic}} = 1/10 = 0.1 \text{ } \mu\text{g/L}$$

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 8600 $\mu\text{g/L}$) and an assessment factor of 1000 is applied, in accordance with ECHA guidance (Ref. 11).

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

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 $\pm$ SD Kd (ads) (5 soils) = 34.6 ± 16.6 Mean $\pm$ SD Koc (ads) (5 soils) = 1629 ± 1734	13
Aerobic transformation in aquatic sediment systems	OECD308	HOM DT50 (water) = 6.9 days LOM DT50 (water) = 6.45 days	14

Study Type	Method	Result	Reference
		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 K_d values ranged from 20 to 66 L/kg, with a derived mean of 34.6 L/kg. The corresponding K_{oc} 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 $^{14}\text{CO}_2$ 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 $\text{DT}_{50} \leq 32d$ 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°C	15

Study Type	Method	Result	Reference
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 $\text{Log } P < 4$, 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 <i>Cyprinus carpio</i>	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 (BCF_{ss}) 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_pharmace
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/informa
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 K_{oc}. Stefano Paronuzzi Ticco. ChemService S.r.l. Controlli e Ricerche Report 190/2013. September 2013.

14. [4-¹⁴C]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

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras med skyddshylsan påsatt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Inhalationspulver 100 mikrog/dos Inhalationsspulver

200 dos(er) inhalator, 208:28, F

Inhalationspulver 200 mikrog/dos Inhalationsspulver

200 dos(er) inhalator, 261:04, F

Inhalationspulver 400 mikrog/dos Inhalationsspulver

200 dos(er) inhalator, 455:98, F

