

Symbicort

M R F

AstraZeneca

Inhalationsspray, suspension 160 mikrogram/4,5 mikrogram/puff
(Vit suspension i en aluminiumbehållare monterad i en röd inhalator med en grå skyddskåpa.)

Medel vid obstruktiva luftvägssjukdomar: Adrenergika, inhalationer.

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Budesonid

Formoterol

ATC-kod:

R03AK07

Läkemedel från AstraZeneca omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

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

Indikationer

Kroniskt Obstruktiv Lungsjukdom, KOL

Symbicort är avsett för vuxna över 18 år, för symtomatisk behandling av patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) med forcerad expiratorisk volym under 1 sekund (FEV_1) <70 % av beräknat normalvärde (efter bronkdilatation) och anamnes på exacerbationer 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.

Dosering

Administreringssätt: Användning för inhalation.

KOL

Rekommenderad dos

Vuxna: 2 puffar två gånger dagligen.

Allmän information

Speciella patientgrupper

Ingen dosjustering krävs till äldre patienter. Det finns inga tillgängliga data för användning av Symbicort till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Eftersom budesonid och formoterol främst elimineras genom levermetabolism kan en ökad exponering förväntas hos patienter med allvarlig levercirros.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Symbicort 160 mikrogram /4,5 mikrogram till barn i åldern 11 år eller under, eller till ungdomar mellan 12 och 17 år för symtomatisk behandling av KOL.

Anvisningar för korrekt användning av Symbicort

Vid aktivering av Symbicort sprutas en volym av suspensionen med hög hastighet ut ur behållaren. När patienten inhalerar genom munstycket samtidigt som inhalatorn aktiveras, följer substansen med den inandade luften ner i luftvägarna. Användning av en spacer (t.ex. **AeroChamber Plus Flow Vu** eller **AeroChamber Plus**) tillsammans med Symbicort (inhalationsspray, suspension) brukar rekommenderas, särskilt för patienter som har, eller sannolikt har, svårt att samordna aktivering med inandning (se avsnitt Farmakokinetik).

Obs: Patienter ska erhålla instruktioner om korrekt användning och skötsel av inhalator och spacer, och deras inhalationsteknik bör kontrolleras för att säkerställa att inhalerade läkemedel tillförs optimalt till lungorna. Det är viktigt att patienten får instruktioner om att:

- noggrant läsa igenom bruksanvisningen i bipacksedeln som medföljer varje inhalator.
- om en spacer ska användas, noggrant läsa igenom bruksanvisningen i bipacksedeln som medföljer varje spacer.
- inte använda inhalatorn om torkmedlet inuti omslaget har läckt ut ur sin påse.
- skaka inhalatorn väl i minst 5 sekunder före varje användning för att blanda innehållet ordentligt.
- fylla inhalatorn genom att spruta ut två puffar i luften (s.k. priming) när inhalatorn är ny, om man inte har använt den på mer än en vecka eller om man har tappat den.
- ta av locket från munstycket.
- hålla inhalatorn upprätt.
- stoppa in munstycket i munnen; att andas in långsamt och djupt och under tiden trycka hårt på inhalatorn för att frigöra läkemedlet; att fortsätta att andas in och hålla andan i cirka 10 sekunder eller så länge som det känns bra. Inhalering samtidigt som aktivering av inhalatorn säkerställer att aktiv substans når lungorna.
- skaka inhalatorn igen och upprepa inhalationen.
- sätta tillbaka locket på munstycket efter användning.
- skölja munnen med vatten efter inhalation av den ordinerade dosen för att minimera risken för candidainfektion i munhåla och svalg.
- rengöra munstycket på inhalatorn regelbundet, minst en gång i veckan, med en ren torr trasa.
- inte doppa ner inhalatorn i vatten.

Varningar och försiktighet

Doseringsråd

Patienten ska instrueras att alltid ha sin vidbehovs-inhalator tillgänglig.

Patienten ska påminnas om att 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 att ha inhaledat dosen.

Det rekommenderas att patienten inte avbryter behandlingen med Symbicort utan övervakning av läkare.

Försämring av sjukdom

Om patienten upplever att behandlingen inte ger effekt måste han/hon söka läkare. Plötslig och progressivt försämrad kontroll av KOL är potentiellt livshotande, och patienten måste genomgå akut medicinsk bedömning. I denna situation bör ökad dosering av kortikosteroider övervägas, t.ex. en kur orala kortikosteroider, eller antibiotikabehandling om det föreligger en infektion.

Övergång från oral behandling

Om det finns någon anledning att anta att binjurefunktionen är nedsatt efter tidigare systemisk steroidbehandling, bör försiktighet iakttas vid överföring av patienter till behandling med Symbicort .

Fördelarna med inhaled budesonid minimerar normalt behovet av orala steroider, men patienter som överförs från orala steroider kan ha en kvarstående risk för nedsatt binjurereserv under avsevärd tid. Återhämtning kan ta en avsevärd tid efter avslutad oral steroidterapi och därför kan patienter som är beroende av orala steroider och som överförs till budesonid ha en kvarstående risk för nedsatt binjurefunktion under avsevärd tid. I sådana fall bör funktionen hos HPA-axeln monitoreras regelbundet.

Under övergång från oral terapi till Symbicort upplevs en generellt lägre systemisk steroideffekt som kan leda till allergiska symtom eller artritssymtom, t.ex. rinit, eksem och muskel- och ledsmärta. 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 glukokortikosteroider.

Interaktioner med andra läkemedel

Samtidig behandling med itraconazol, ritonavir eller andra potenta CYP3A4-hämmande läkemedel bör undvikas (se avsnitt Interaktioner). Om detta ej är möjligt bör tidsintervallet mellan administreringarna av de interagerande läkemedlen vara så långt som möjligt.

Försiktighet vid särskilda sjukdomar

Symbicort ska ges med försiktighet till patienter med tyreotoxikos, feokromocytom, diabetes mellitus, obehandlad hypokalemi, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulär aortstenos, allvarlig hypertoni, aneurysm eller andra allvarliga hjärt-kärlsjukdomar som ischemisk hjärtsjukdom, takyarytmier eller svår hjärtsvikt.

Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter med förlängning av QTc-intervallet. Formoterol kan i sig själv inducera förlängning av QTc-intervallet.

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid höga doser av β_2 -adrenoceptoragonister. Samtidig behandling med β_2 -adrenoceptoragonister och läkemedel som kan inducera hypokalemi eller potentiella hypokalemiska effekter, t.ex. xantinderivat, steroider och diuretika, kan förstärka en eventuell hypokalemisk

effekt av β_2 -adrenoceptoragonister. Rekommendationen är att nivåerna av serumkalium övervakas under dessa omständigheter.

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

Behovet av inhaled kortikosteroid bör utvärderas på nytt hos patienter med aktiv eller inaktiv lungtuberkulos, svamp- eller virusinfektion i luftvägarna.

Systemiska effekter

Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med alla kortikosteroider, särskilt vid höga doser under långa perioder. Det är betydligt mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges oralt. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, cushingoida symtom, binjuresuppression, tillväxthämning hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt och glaukom, och i mer sällsynta fall en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, ångest, depression eller aggression (särskilt hos barn) (se avsnitt Biverkningar).

Man bör ha de potentiella effekterna på bentätheten i åtanke, i synnerhet för patienter som får långvarig behandling med höga doser och samtidigt har riskfaktorer för osteoporos. Långtidsstudier med inhaled budesonid hos barn vid dagliga medeldoser på 400 mikrogram (uppmätt dos) eller hos vuxna vid dagliga doser på 800 mikrogram (uppmätt dos) har inte visat några signifikanta effekter på bentäthet. Det finns ingen information om effekten av högre doser av Symbicort.

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

Binjurefunktion

Tilläggsbehandling med systemiska steroider ska inte avbrytas abrupt.

Långvarig behandling med höga doser av inhaled kortikosteroider, i synnerhet i högre doser än de rekommenderade, 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. De symtom och tecken som kan ses vid akut adrenal kris kan vara något otydliga men kan innefatta anorexi, buksmärtor, viktnedgång, trötthet, huvudvärk, illamående, kräkningar, sänkt medvetandegrad, konvulsioner, hypotoni och hypoglykemi.

Paradoxal bronkospasm

Som vid annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm inträffa med en omedelbar ökning av väsende andning och andnöd efter dosering. Om patienten upplever paradoxal bronkospasm ska Symbicort sättas ut omedelbart, patienten utvärderas på nytt och vid behov alternativ behandling ges. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande inhaled bronkdilaterare och ska behandlas genast (se avsnitt Biverkningar).

KOL-population

Det finns inga kliniska studiedata om Symbicort angående KOL-patienter med en $FEV_1 > 50\%$ av beräknat normalvärde före bronkdilatation och med en $FEV_1 < 70\%$ av beräknat normalvärde efter bronkdilatation (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 (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 med höga doser inhalerad budesonid tyder på att markanta ökning 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 och tricykliska antidepressiva kan förlänga QTc-intervallet och öka risken för ventrikulära arytmier.

Dessutom kan L-dopa, L-tyroxin, oxytocin och alkohol påverka hjärtats tolerans för β_2 -sympatomimetika.

Samtidig behandling med monoaminoxidashämmare, inklusive substanser med liknande egenskaper såsom furazolidin och prokarbazin, kan leda till blodtrycksstegring.

Det finns en ökad risk för arytmier hos patienter som samtidigt får anestesi med halogenerade kolväten.

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

Hypokalemi kan öka benägenheten för arytmier hos patienter som behandlas med digitalisglykosider.

Graviditet

För Symbicort eller samtidig behandling med formoterol och budesonid saknas kliniska data från exponerade graviditeter. Data från en studie av embryofetal utveckling hos råtta visade inte någon ytterligare effekt av kombinationen.

Det finns inga adekvata data från användningen av formoterol i gravida kvinnor. I djurstudier har formoterol orsakat oönskade effekter i reproduktionsstudier vid mycket höga systemexponeringar (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Data från ungefär 2 000 exponerade graviditeter tyder inte på någon ökad risk för missbildningar associerad med användning av inhaled budesonid. I djurstudier har glukokortikosteroider visat sig 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 i vuxen ålder och permanenta förändringar av glukokortikoidreceptortätheten, omsättningen av neurotransmittorer och beteendet, vid exponering understigande det teratogena dosintervallet.

Under graviditet bör Symbicort endast ges när nyttan uppväger de potentiella riskerna.

Amning

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

Fertilitet

Det saknas data om budesonids eventuella effekt på fertiliteten. Reproduktionsstudier med formoterol på djur har visat en något minskad fertilitet hos hanråttor vid hög systemexponering (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

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 dessa substanser. Ingen ökad incidens av biverkningar har observerats efter samtidig administrering av de båda substanserna. De vanligaste biverkningarna är farmakologiskt förutsägbara biverkningar av β_2 -adrenoceptoragonister såsom tremor och palpitationer. Dessa är vanligen lindriga och försvinner oftast efter några dagars behandling.

Biverkningar, relaterade till budesonid eller formoterol, redovisas nedan enligt organklass och frekvens. 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

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Candidainfektioner i munhåla och svalg Pneumoni (hos KOL-patienter)
Immunsystemet	Sällsynta	Omedelbara eller fördröjda överkänslighetsreaktioner, t.ex. exantem, urtikaria, pruritus, dermatit, angioödem och anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Mycket sällsynta	Cushings syndrom, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt, minskad bentäthet
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Hypokalemi
	Mycket sällsynta	Hyperglykemi
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Aggression, psykomotorisk hyperaktivitet, ångest, sömnstörningar
	Mycket sällsynta	Depression, beteendeförändringar (främst hos barn)
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk, tremor
	Mindre vanliga	Yrsel
	Mycket sällsynta	Smakförändringar
Ögon	Mindre vanliga	Dimsyn (se även avsnitt Varningar och försiktighet)
	Mycket sällsynta	Katarakt och glaukom
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer
	Mindre vanliga	Takykardi
	Sällsynta	Hjärtarytmier, t.ex. förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, extrasystoli
	Mycket sällsynta	Angina pectoris, förlängning av QTc-intervallet
Blodkärl	Mycket sällsynta	Variationer i blodtryck
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Lätt halsirritation, hosta, dysfoni inklusive heshet
	Sällsynta	Bronkospasm
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Illamående
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Blåmärken
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelkramper

Candidainfektion i munhåla och svalg beror på deponering av läkemedel. Genom att instruera patienten att skölja munnen med vatten efter varje doseringstillfälle minimerar man risken. Candidainfektion i munhåla och svalg svarar vanligen på topikal antimykotisk behandling utan att man behöver sätta ut den inhaleda kortikosteroiden.

Som med annan inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm förekomma i mycket sällsynta fall, hos färre än 1 av 10 000 användare, med plötsligt ökad pipande andning eller andnöd efter inhalation. Paradoxal bronkospasm svarar på snabbverkande inhalerade bronkdilaterare och ska behandlas genast. Symbicort ska sättas ut omedelbart, patienten ska utvärderas och alternativ terapi sättas in 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. Eventuella systemeffekter innefattar Cushings syndrom, cushingoida symtom, binjuresuppression, tillväxthämning hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt och glaukom. Ökad infektionskänslighet och nedsatt stresstålighet kan också förekomma. Effekterna är sannolikt beroende av 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.

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

En överdos av formoterol leder sannolikt till effekter typiska för β_2 -adrenoceptoragonister: tremor, huvudvärk, palpitationer. Från enskilda fall har följande symtom rapporterats: takykardi, hyperglykemi, hypokalemi, förlängt QTc-intervall, arytmier, illamående och kräkningar. Stödande och symptomatisk behandling kan vara indicerad. En dos på 90 mikrogram formoterol given under tre timmar till patienter med akut bronkobstruktion gav inte upphov till några säkerhetsproblem.

Akut överdosering med budesonid, även i mycket höga doser, förväntas inte medföra några kliniska problem. Vid kronisk användning i mycket höga doser kan systemiska glukokortikosteroideffekter såsom hyperkortisolism och binjuresuppression uppkomma.

Om behandlingen med Symbicort måste sättas ut till följd av en överdos av formoterolkomponenten i läkemedlet måste administrering av lämplig inhalerad kortikosteroid övervägas.

Farmakodynamik

Verkningsmekanismer och farmakodynamiska effekter

Symbicort innehåller budesonid och formoterol, vilka har olika verkningsmekanismer och visar additiva effekter med avseende på reduktion av KOL-exacerbationer.

Budesonid

Budesonid är en glukokortikosteroid som har en dosberoende antiinflammatorisk effekt i luftvägarna efter inhalation, vilket resulterar i minskade symtom och färre KOL-exacerbationer. Inhalerad budesonid har färre allvarliga biverkningar än systemiska kortikosteroider. Den exakta verkningsmekanismen för den antiinflammatoriska effekten av glukokortikosteroider är inte känd.

Formoterol

Formoterol är en selektiv β_2 -adrenoceptoragonist, som efter inhalation ger snabb och långverkande relaxation av den glatta muskulaturen i bronkerna hos patienter med 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

Effekten och säkerheten för Symbicort (inhalationsspray, suspension) 160 mikrogram/4,5 mikrogram vid symtomatisk behandling av patienter med KOL har utvärderats i två 12-månadersstudier (studie 001 och 003) och en 6-månadersstudie (studie 002). Symbicort 160 mikrogram /4,5 mikrogram, 2 inhalationer två gånger dagligen, jämfördes med motsvarande dos av formoterolfumaratdihydrat (4,5 μ g, 2 inhalationer två gånger dagligen) i studie 001, 002 och 003 och motsvarande dos av budesonid (160 μ g, 2 inhalationer två gånger dagligen) i studie 002.

De primära effektmått var FEV_1 före dosering och FEV_1 1 timme efter dosering (dalvärde) (studie 001 och 002) och KOL-exacerbationer (studie 003). Totalt 4 887 patienter med medelsvår till svår KOL randomiserades till de 3 studierna varav 1 178 behandlades med Symbicort 160 mikrogram/4,5 mikrogram. Inklusionskriterierna för alla tre studierna var FEV_1 före bronkdilatation på <50 % av förväntat normalvärde. Median- FEV_1 efter bronkdilatation vid screening i studierna var 39 % av förväntat normalvärde.

I studie 001 och 002 var Symbicort 160 mikrogram /4,5 mikrogram överlägset placebo med avseende på FEV_1 efter dosering (180 ml respektive 170 ml medelökning) och FEV_1 före dosering (dalvärde) (90 ml respektive 80 ml medelökning).

I studie 001 och 002 var Symbicort 160 mikrogram /4,5 mikrogram även överlägset formoterol med avseende på FEV_1 efter dosering (30 ml respektive 40 ml medelökning) och FEV_1 före dosering (dalvärde) (40 ml respektive 40 ml medelökning).

I 12-månadersstudien (001) gav Symbicort 160 mikrogram /4,5 mikrogram statistiskt signifikant och kliniskt relevant minskning av antalet svåra exacerbationer (definierat som en försämring av KOL som krävde användning av orala steroider och/eller sjukhusinläggning), med en minskning på 37 % av exacerbationsfrekvensen ($p < 0,001$) jämfört med placebo och en minskning på 25 % av exacerbationsfrekvensen ($p = 0,004$) jämfört med formoterol. Symbicort minskade signifikant risken för tid till första svår exacerbation med 34 % jämfört med placebo ($p < 0,001$) och med 23 % jämfört med formoterol ($p = 0,015$).

Symbicort 160 mikrogram /4,5 mikrogram minskade också signifikant andfåddhet, daglig användning av vidbehovs-läkemedel och antalet uppvaknanden nattetid och signifikant förbättrade den hälsorelaterade livskvaliteten (mätt med total-scoren på St. George's Respiratory Questionnaire) jämfört med placebo i båda studierna.

Seriella FEV₁-mätningar över 12 timmar utfördes i undergrupper av patienter i både studie 001 och 002. Den observerade mediantiden till tillslag av bronkdilatation (>15 % förbättring av FEV₁) var 5 minuter hos patienter som fick Symbicort 160 mikrogram /4,5 mikrogram. Maximal förbättring av FEV₁ uppträdde cirka 2 timmar efter dosering och den bronkdilaterande effekten efter dosering bibehölls i allmänhet i 12 timmar.

I en andra 12-månadersstudie (003) gav Symbicort 160/4,5 µg statistiskt signifikanta minskningar av de svåra exacerbationerna jämfört med formoterol, med en minskning på 35 % av antalet exacerbationer (p <0,001) och en minskning på 21 % av risken för en första exacerbation (p=0,026).

Behandlingen tolererades väl. Utvärdering av säkerheten i de tre studierna visade en säkerhetsprofil för Symbicort som var konsistent med de etablerade profilerna för Symbicort Turbuhaler och inhalerade monoprodukter med budesonid och formoterol.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Symbicort 160 mikrogram /4,5 mikrogram till barn och ungdomar för symtomatisk behandling av KOL.

Farmakokinetik

Absorption

Efter administrering av Symbicort (inhalationsspray, suspension) 160 mikrogram /4,5 mikrogram (två eller fyra inhalationer två gånger dagligen) i 5 dagar till friska försökspersoner ökade plasmakoncentrationen av budesonid generellt i proportion till dosen. Ackumuleringsindex för den grupp som fick två inhalationer två gånger dagligen var 1,32 för budesonid och 1,77 för formoterol.

I en singeldosstudie gavs 12 inhalationer av Symbicort (inhalationsspray, suspension) 80 mikrogram /4,5 mikrogram (total dos 960/54 µg) till patienter med KOL. Den genomsnittliga toppkoncentrationen av budesonid i plasma på 3,3 nmol/l uppträdde 30 minuter efter dosering, medan den genomsnittliga toppkoncentrationen av formoterol i plasma på 167 pmol/l uppnåddes snabbt, 15 minuter efter dosering.

I en singeldosstudie gavs 8 inhalationer av Symbicort (inhalationsspray, suspension) 160 mikrogram /4,5 mikrogram (total dos 1 280/36 µg) och Symbicort Turbuhaler 160 mikrogram /4,5 mikrogram (total dos 1 280/36 µg) till friska frivilliga. Symbicort (inhalationsspray, suspension) tillförde en mängd aktivt läkemedel till systemcirkulationen som var jämförbar med den för Symbicort Turbuhaler. AUC för budesonidkomponenten i Symbicort (inhalationsspray, suspension) var 90 % av värdet med Turbuhaler-komparatorn. AUC för formoterolkomponenten i Symbicort (inhalationsspray, suspension) var 116 % av värdet med Turbuhaler-komparatorn.

Den systemiska exponeringen för budesonid och formoterol från Symbicort (inhalationsspray, suspension) 160 mikrogram/4,5 mikrogram med och utan **AeroChamber Plus Flow Vu** spacer utvärderades i en studie som utfördes på friska frivilliga försökspersoner.

Den totala systemiska exponeringen för Symbicort (inhalationsspray, suspension) administrerat via **AeroChamber Plus Flow Vu**-spacern ökade jämfört med utan spacer, med en medel-AUC som var 68 % och 77 % högre för budesonid respektive formoterol. De största ökningarna av exponering med spacer observerades dock hos försökspersoner som visade låg exponering utan spacer (mest sannolikt på grund av dålig inhalationsteknik).

Det finns inga evidens för farmakokinetiska interaktioner mellan budesonid och formoterol.

Distribution och metabolism

Plasmaproteinbindningen 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 konjugeringsreaktioner (aktiva O-demetylerade och deformylerade metaboliter bildas, men dessa förekommer huvudsakligen som inaktiverade konjugat). Budesonid genomgår en omfattande (cirka 90-procentig) första-passage-metabolism i levern till metaboliter med låg glukokortikosteroidaktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten för huvudmetaboliterna, 6-beta-hydroxibudesonid och 16-alfa-hydroxiprednisolon, är mindre än 1 % av den för budesonid. Det finns inga indikationer på någon metabolisk interaktion eller bortträngningsinteraktion (displacement) mellan formoterol och budesonid.

Eliminering

Större delen av en dos formoterol omvandlas genom metabolism i levern följt av renal utsöndring. Efter inhalation utsöndras 8 % till 13 % av den tillförda dosen formoterol ometaboliserad i urinen. Formoterol har en hög systemisk 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 har påvisats i urinen. Budesonid har hög systemisk clearance (cirka 1,2 l/min) och halveringstid en i plasma efter intravenös dosering uppgår i medeltal till 4 timmar.

Budesonids och formoterols farmakokinetik hos 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 given dos.

Prekliniska uppgifter

Den toxicitet som observerats i djurstudier med budesonid och formoterol, givna 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 (gomspalt, skelettmissbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser. Reproduktionsstudier med formoterol på djur har visat en något minskad fertilitet hos hanråttor vid hög systemexponering, samt implantationsförluster och sänkt tidig postnatal överlevnad och sänkt födelsevikt vid avsevärt högre systemexponeringar än vad som nås vid klinisk användning. De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa.

Prekliniska data om den CFC-fria drivgasen HFA 227 från gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje avgiven dos (som lämnar inhalatorn) innehåller: budesonid 160 mikrogram/puff och formoterolfumaratdihydrat 4,5 mikrogram/puff.

Detta är ekvivalent med en uppmätt dos som innehåller budesonid 200 mikrogram/puff och formoterolfumaratdihydrat 6 mikrogram/puff.

Förteckning över hjälpämnen

Apafluran (HFA 227)

Povidon

Makrogol 1000

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](https://www.fass.se) guidance (Ref 1):

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

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

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

A (Kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA/Lif.
= 57.657 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 = $10 \cdot 10^6$ (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 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
Toxicity to green algae, <i>S. elenastrum capricornutum</i> growth inhibition test	OECD 201	72 hour NOEC _(growth rate) = 5.6 mg/L 72 hour LOEC _(growth rate) = 8.6 mg/L 72 hour EC50 _(growth rate) > 8.6 mg/L 72 hour NOEC _(biomass) = 5.6 mg/L 72 hour LOEC _(biomass) = 8.6 mg/L 72 hour EC50 _(biomass) > 8.6 mg/L	4
Growth inhibition study <i>Ps. eudokirchneriella subcapitata</i> (previously <i>Selenastrum capricornutum</i>)	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
<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 flea, <i>Daphnia magna</i>	OECD 202	48 hour EC50 _(immobility) > 14 mg/L 48 hour NOEC _(immobility) = 3.8mg/L	7

Study Type	Method	Result	Reference
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 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	9
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 $PNEC_{conservative}$ 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).

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

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 $PNEC_{\text{mechanistic}}$ 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).

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

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 8600ug/L) and an assessment factor of 1000 is applied, in accordance with ECHA guidance (Ref. 11).

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

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
$PNEC_{\text{conservative}}$	0.0032	0.008	2.5	moderate
$PNEC_{\text{mechanistic}}$	0.1		0.08	insignificant
$PNEC_{\text{acute}}$	8.6		0.0009	insignificant

It is acknowledged that the worst case data in the table above is generated from the $PNEC_{\text{conservative}}$, 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 $PNEC_{\text{mechanistic}}$ 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 $PNEC_{\text{acute}}$ 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 $\pm$ 16.6 Mean $\pm$ SD Koc (ads) (5 soils) = 1629 $\pm$ 1734	13
Aerobic transformation in aquatic sediment systems	OECD308	HOM DT50 (water) = 6.9 days LOM DT50 (water) = 6.45 days HOM DT50 (total system) = 18.1 days* LOM DT50 (total system) = 12.5 days HOM 14CO ₂ (98 DAT) = 54.8% AR LOM 14CO ₂ (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	14

* 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 $^{14}\text{CO}_2$ 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 DT₅₀ 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°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 $\text{Log } P < 4$, 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
	OECD305		17

Bioaccumulation in tissues of carp <i>Cyprinus carpio</i>		BCF _L at 3µg/L = 9 ± 3 Not bioaccumulative in fish	
--	--	--	--

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_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 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

Formoterol

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

$$\text{PEC/PNEC} = 0.000050 \mu\text{g/L} / 94 \mu\text{g/L} = 0.5 \cdot 10^{-7}$$

$$\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$$

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

The PEC is based on the following calculation:

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

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

$$\text{PEC} = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 0.34 \cdot (100 - 0)$$

$$= \underline{0.000050 \mu\text{g/L}}$$

Where;

A (kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA

$$= 0.34 \text{ kg}$$

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

$$= 0\%$$

P = number of inhabitants in Sweden

$$= 10 \cdot 10^6$$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day

$$= 200 \text{ L/day (Ref 1)}$$

D = factor for dilution of waste water by surface water flow

$$= 10 \text{ (Ref 1)}$$

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, <i>Selenastrum capricornutum</i> , growth inhibition test	OECD201	72 hour NOEC _{growth rate} = 30 mg/L 72 hour LOEC _{growth rate} = 60 mg/L 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	3
Acute toxicity to <i>Daphnia magna</i>	OECD202	48 hour NOEC = 55 mg/L 48 Hour EC50 = 144 mg/L	4
Acute toxicity to rainbow trout, <i>Oncorhynchus mykiss</i>	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 capricornutum*), 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).

$$\text{PNEC} = 94\,000/1000 = 94\,\mu\text{g/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 0.000050\,\mu\text{g/L} / 94\,\mu\text{g/L} = 0.5 \cdot 10^{-7}$$

$$\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$$

The PEC/PNEC ratio decides the wording of the aquatic environmental risk phrase, and the risk phrase for $\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$ 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.	6

		Not readily biodegradable	
--	--	---------------------------	--

Physical Chemistry Data

Study Type	Method	Result	Reference
Octanol-water distribution coefficient	Shake flask	pH 5 $\log D_{OW} = 0.146$ pH 7 $\log D_{OW} = 1.18$ pH 9 $\log D_{OW} = 7.85$	7
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

Hållbarheten för Symbicort i oöppnad förpackning är 2 år. Hållbarheten i öppnad förpackning är 3 månader.

Särskilda förvaringsanvisningar

För bästa resultat bör läkemedlet förvaras i rumstemperatur före användning. Får inte kylas eller frysas. Skyddas mot frost och direkt solljus.

Sätt tillbaka locket på munstycket ordentligt och knäpp på plats efter användning.

I likhet med de flesta inhalede läkemedel i tryckbehållare, minskar behandlingseffekten av detta läkemedel när behållaren är kall. Detta läkemedel bör förvaras i rumstemperatur före användning. Behållaren innehåller en vätska under tryck. Får ej utsättas för temperaturer högre än 50 °C. Stick inte hål på behållaren. Behållaren får inte brytas isär, punkteras eller brännas. Detta gäller även när den verkar tom.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Inhalationsspray, suspension 160 mikrogram/4,5 mikrogram/puff Vit suspension i en aluminiumbehållare monterad i en röd inhalator med en grå skyddskåpa.

120 dos(er) spraybehållare, 457:99, F