

Rhinocort[®] Turbuhaler[®]

M R F**AstraZeneca**

Näspulver 100 mikrog/dos

(Tillhandahålls för närvarande ej) (ljusgrå bottenplatta)

Kortikosteroid för lokal rinitbehandling

Aktiv substans:

Budesonid

ATC-kod:

R01AD05

Läkemedel från AstraZeneca omfattas av Läkemedelsförsäkringen

.

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

Rhinocort Turbuhaler 100 mikrog/dos har siffran tre (3) i punktskrift på botten av inhalatorn.

Texten är baserad på produktresumé: 2017-06-19.

Indikationer

Säsongsbunden och perenn allergisk rinit samt vasomotorisk rinit. Symtomatisk behandling vid näspolypos.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot budesonid.

Dosering

Vuxna och äldre: Rekommenderad initialdos är 200 mikrogram (2 doser) i vardera näsborren på morgonen. När full klinisk effekt uppnåtts kan dosen i vissa fall sänkas till hälften.

Ingen ytterligare effekt har visats vid doser högre än 400 mikrogram per dygn.

Patienten bör informeras om att full effekt inte uppnås förrän efter några dagars behandling (i sällsynta fall först efter 2 veckor). Behandling av säsongsbunden rinit bör därför, om möjligt, starta före allergenexponering.

Vid svår nästäppa kan ett initialt tillägg av en nasal vasokonstriktor behövas.

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

Kompletterande behandling kan ibland vara nödvändig för att motverka eventuella ögonsymtom orsakade av allergin.

Pediatrik population

Det finns inte tillräckligt med information för att rekommendera användning av Rhinocort Turbuhaler till barn.

Varningar och försiktighet

Försiktighet måste iakttas vid behandling av patienter som överförs från systemiskt verkande glukokortikosteroider till Rhinocort Turbuhaler och där misstanke om störd hypofys-binjurebarkfunktion föreligger. Hos dessa patienter bör man ha en försiktig reduktion av den systemiska steroiddosen samt överväga test av hypothalamus-hypofys-binjurebarkfunktionen. De kan också behöva tillägg av systemiska steroider i samband med perioder av stress t ex kirurgi, trauma, etc.

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

Särskild försiktighet är nödvändig hos patienter med aktiv eller vilande lungtuberkulos, och hos patienter med svamp- eller virusinfektioner (t.ex. herpes) i luftvägarna.

Samtidig behandling med ketokonazol eller andra potenta CYP3A4-hämmande läkemedel bör undvikas. Om så ej är möjligt bör tidsintervallet mellan administreringarna av medlen vara så långt som möjligt (se sektion Interaktioner).

Systempåverkan kan förekomma med nasala kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid intranasal behandling jämfört med när kortikosteroider ges peroralt och denna påverkan kan variera mellan patienter och för olika kortikosteroidpreparat. Eventuella systembiverkningar kan inkludera Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar,

katarakt, glaukom, och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn).

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.

Pediatrik population

De långsiktiga effekterna av kortikosteroider hos barn är inte helt kända. Läkare bör noggrant följa längdtillväxten hos barn som tar glukokortikosteroider under längre tid via någon administreringsväg, samt väga fördelarna med glukokortikosteroidbehandling mot risken för tillväxthämning. Det finns inte tillräckligt med information för att rekommendera användning av Rhinocort Turbuhaler till barn (se avsnitt Dosering).

Interaktioner

Budesonid har inte observerats interagera med läkemedel som används för behandling av rinit.

Metabolismen av budesonid medieras främst av CYP3A4. Hämmare av detta enzym, t.ex. ketokonazol och itrakonazol, kan därför öka den systemiska exponeringen för budesonid flera gånger. Oralt ketokonazol 200 mg en gång dagligen ökade plasmakoncentrationerna av oralt budesonid (3 mg i enkeldos) i

genomsnitt sex gånger vid samtidig administrering. Då oralt ketokonazol administrerades 12 timmar efter budesonid ökade koncentrationen i genomsnitt tre gånger. Information om denna interaktion saknas för nasalt budesonid men även då förväntas kraftigt förhöjda plasmanivåer. Eftersom det inte finns några data som stödjer en dosrekommendation vid nasal administrering, ska kombinationen undvikas. Om detta inte är möjligt, ska tidsintervallet mellan behandlingarna vara så långt som möjligt och en minskning av budesoniddosen kan också övervägas. Andra potenta hämmare av CYP3A4 ger sannolikt också en markant ökning av budesonids plasmanivåer.

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

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

Graviditet

Kategori A.

Resultat från prospektiva studier och från global erfarenhet efter marknadsintroduktion indikerar inte någon ökad risk för medfödda missbildningar vid användning av inhalerat eller intranasalt budesonid under tidig graviditet. Liksom med andra läkemedel kräver administrering av budesonid under graviditet att fördelarna för modern vägs mot riskerna för fostret.

Amning

Grupp II.

Budesonid utsöndras i bröstmjolk. Vid terapeutiska doser av budesonid förväntas dock inga effekter på det ammade barnet. Budesonid kan användas under amning.

Underhållsbehandling med inhalerat budesonid (200 eller 400 mikrogram två gånger dagligen) hos astmatiska, ammande kvinnor resulterar i försumbar systemisk exponering för budesonid hos ammade spädbarn.

I en farmakokinetisk studie var den uppskattade dagliga dosen hos barnen 0,3 % av mödrarnas dagliga dos vid båda dosnivåerna och den genomsnittliga plasmakoncentrationen hos spädbarnen uppskattades vara 1/600 del av de koncentrationer som observerats i mödrarnas plasma, förutsatt fullständig oral biotillgänglighet hos barnen. Budesonidkoncentrationerna i spädbarnens plasmaprover låg alla under kvantifieringsgränsen.

Baserat på data från inhalerat budesonid och det faktum att budesonid uppvisar linjära farmakokinetiska egenskaper inom de terapeutiska dosintervallen efter nasal, inhalerad, oral och rektal administrering, förväntas exponeringen hos det ammade barnet vara låg.

Trafik

Rhinocort Turbuhaler påverkar inte förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Biverkningar

Ca 5 % av behandlade patienter kan förväntas få biverkningar i form av lokal irritation.

I nedanstående tabell är biverkningarna listade efter klassificering och frekvens.

Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet	Mindre vanlig Sällsynta	Omedelbara och fördröjda överkänslighetsreaktioner, inklusive urtikaria, rash, dermatit, angioödem och pruritus. Anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Sällsynta	Tecken och symptom på systemiska kortikosteroideffekter, inklusive hämmad binjurefunktion och hämmad längdtillväxt
Ögon	Sällsynta Ingen känd frekvens	Dimsyn (se även avsnitt Varningar och försiktighet) Katarakt Glaukom
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanlig	

	Sällsynta	Lokal irritation, epistaxis, hemorragisk nässekretion. Nässeptumperforatio n, slemhinneulceration. Dysfoni
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Kontusion
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelspasmer

I sällsynta fall kan tecken eller symtom på systemiska effekter förekomma med nasala glukokortikosteroider, sannolikt beroende på dos, exponeringstid, samtidig och tidigare exponering för kortikosteroider, samt individuell känslighet (se avsnitt Varningar och försiktighet).

I mycket sällsynta fall har slemhinneulcerationer respektive nässeptumperforation förekommit vid användning av nasalt applicerade steroider. Orsaken till dessa biverkningar är oklar.

Pediatrik population

Hämning av längdtillväxten har rapporterats hos barn som får intranasala steroider. På grund av risken för tillväxthämning i den pediatrika populationen ska tillväxten övervakas så som beskrivs i avsnitt Varningar och försiktighet.

Det finns inte tillräckligt med information för att rekommendera användning av Rhinocort Turbuhaler till barn (se avsnitt Dosering).

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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Akut överdosering av Rhinocort Turbuhaler, även i höga doser, förväntas inte vara något kliniskt problem. När Rhinocort Turbuhaler används kroniskt i höga doser kan de för glukokortikosteroiderna karakteristiska systemeffekterna såsom hyperkortisism och binjuresuppression uppkomma.

Farmakodynamik

Budesonid är en glukokortikosteroid med kraftig lokal antiinflammatorisk effekt.

Den exakta verkningsmekanismen för glukokortikosteroider vid behandling av rinit är inte fullt klarlagd. Antiinflammatoriska effekter såsom hämning av frisättning av inflammatoriska mediatorer och hämning av cytokinmedierade immunsvaret, är sannolikt viktiga. Budesonids aktivitet, mätt som affinitet till glukokortikosteroidreceptorn är ca 15 gånger högre än den för prednisolon.

Budesonid givet profylaktiskt före nasal provokation, har visats skydda mot invandring av eosinofiler och hyperreaktivitet.

Vid rekommenderade doser orsakar Rhinocort Turbuhaler inga kliniskt betydelsefulla förändringar varken i basala plasmakortisolnivåer eller i svaret på stimulering med ACTH. Emellertid har dosrelaterad suppression av plasma- och urinkortisol observerats hos friska frivilliga efter korttidsadministrering av Rhinocort Turbuhaler.

Dos respons förhållande har inte framkommit i kliniska studier på vuxna med perenn allergisk rinit.

Farmakokinetik

ABSORPTION

Den systemiska tillgängligheten av budesonid från Rhinocort Turbuhaler är 22 % av avmätt dos. Kinetiken är proportionell mot dosen i det terapeutiska dosintervallet. Maximal plasmakoncentration efter administrering av 800 mikrogram budesonid från Rhinocort Turbuhaler är 1,1 nmol/l och uppnås inom 0,4 timmar.

DISTRIBUTION OCH METABOLISM

Budesonid har en distributionsvolym på cirka 3 liter/kg. Plasmaproteinbindningen är ca 85-90%.

Budesonid genomgår en (~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. Budesonid genomgår inte lokal metabolism i näsan.

ELIMINATION

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

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I reproduktionsstudier i djur har kortikosteroider, såsom budesonid, visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspalt, skelettmissbildning). De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser av Rhinocort Turbuhaler.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Budesonid 100 mikrogram/dos.

Förteckning över hjälpämnen

Rhinocort Turbuhaler innehåller endast den aktiva substansen.

Blandbarhet

-

Miljöpåverkan

Budesonid

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

Nedbrytning: Budesonid är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Budesonid har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

$$\text{PEC/PNEC} = 0.011/8.6 = 0.0013$$

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

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

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

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

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

A (Kg/year) = 70.8 kg total sold amount API in Sweden year 2016, data from QuintilesIMS.

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

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

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

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

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

$$\text{PEC} = 1.5 * 10^{-6} * 70.8 * (100-0) = 0.011 \mu\text{g/L}$$

Metabolism and excretion

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

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

PNEC (Predicted No Effect Concentration)

Ecotoxicity Data

Study Type	Method	Result	Reference
Toxicity to green algae, <i>Pse</i>	OECD 201		3

Study Type	Method	Result	Reference
<i>udokirchinella subcapitata</i> , growth inhibition test		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	
Acute toxicity to the giant water flea, <i>Daphnia magna</i>	OECD 202	48 hour EC50 (immobility) > 14 mg/L	4
Acute toxicity to Rainbow Trout, <i>Oncorhynchus mykiss</i>	OECD 203	96 hour LC50 (mortality) > 13 mg/L	5

NOEC No Observed Effect Concentration

LOEC Lowest Observed Effect Concentration

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

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

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

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

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

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

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

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

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

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

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

Environmental Fate Data

Environmental Fate Data for Budesonide

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

Degradation

Biotic degradation

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

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

Bioaccumulation

Budesonide is not ionisable within the environmentally relevant pH range. The Log octanol-water partition coefficient is 3.3, measured at pH 7.4. Since $\text{Log } P < 4$, 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" under the heading 'Bioackumulering'.

Physical Chemistry Data

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

References

1. Fass.se (2012). Environmental classification of pharmaceuticals at www.fass.se: Guidance for pharmaceutical companies https://www.fass.se/pdf/Environmental_classification_of_pharmaceuticals.pdf
2. Investigator's Brochure. Drug Substance Budesonide/formoterol. Project Code D5890000000. Edition Number 9. Date 31 May 2016.
3. Budesonide: Toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum*. Bowles A.J. Brixham Environmental Laboratory Report BL8078/B. May 2005.
4. Budesonide: Acute toxicity to *Daphnia magna*. Bowles A.J. Brixham Environmental Laboratory Report BL8079/B. May 2005.
5. Budesonide: Acute toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). Bowles A.J. Brixham Environmental Laboratory Report BL8080/B. May 2005.
6. ECHA (European Chemicals Agency) 2008. Guidance on information requirements and chemical safety assessment.

Chapter R.10: Characterisation of dose

[concentration]-response for environment

http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa

7. Nedbrytbarhetsförhållanden för läkemedelssubstansen A002. Institutet för vatten- och luftvårdsforskning (IVL). IVL-rapport A92017. (Safety Assessment rapport SR99433-01).
8. Budesonid - preformuleringsrapport. Report no. 83 - 014. Draco, Lund, Sweden. 1 February 1983.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Rhinocort Turbuhaler är en inandningsdriven flerdospulverinhalator tillverkad av plast.

Varje inhalator innehåller 200 doser.

Förpackningsinformation

Näspulver 100 mikrog/dos (ljusgrå bottenplatta)

200 dos(er) inhalator, *tillhandahålls för närvarande ej*

400 dos(er) inhalator, *tillhandahålls för närvarande ej*