

## **Oxis Turbuhaler** (Parallellimporterat)

**M**

### **Farmagon A/S**

Inhalationspulver 4,5 mikrogram/dos

Avregistreringsdatum: 2015-01-31 (Tillhandahålls ej)

Inga avvikelser.

Långverkande bronkdilaterande läkemedel med snabbt insättande effekt för behandling av astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom

Visa information om det parallellimporterade läkemedlet

### **Aktiv substans:**

Formoterol

### **ATC-kod:**

R03AC13

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

Läs mer om avregistrerade läkemedel

Texten nedan gäller för:

**Oxis® Turbuhaler®** inhalationspulver 4,5 mikrog/dos och 9 mikrog/dos

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

*Texten är baserad på produktresumé: 2016-06-14.*

Texten nedan hämtas från Fass-texten för Oxis® Turbuhaler®, AstraZeneca, förutom avsnitten Innehåll och Förpackningsinformation som avser Oxis Turbuhaler, Farmagon A/S.

## **Indikationer**

Oxis Turbuhaler är avsett för vuxna, ungdomar och barn i åldern 6 år och äldre som tillägg till underhållsbehandling med inhalerad kortikosteroid för lindring av bronkobstruktiva symtom och förebyggande av ansträngningsutlösta symtom till patienter med astma när adekvat behandling med kortikosteroider inte är tillräckligt.

Oxis Turbuhaler är också avsett för vuxna för lindring av bronkobstruktiva symtom till patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

## **Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i Innehåll.

## **Dosering**

Användning av högre doser än vad som vanligen behövs för en patient i mer än 2 dagar per vecka är ett tecken på suboptimal sjukdomskontroll och underhållsbehandlingen bör omvärderas.

### **Oxis Turbuhaler 4,5 mikrogram/dos**

*Astma:*

Vid astma kan Oxis Turbuhaler användas en eller två gånger dagligen (underhållsbehandling) och som vid behovsmedicinering för anfallskupering vid akuta bronkoberstruktiva symtom.

*Vuxna >18 år:*

*Anfallskupering:* 1 eller 2 inhalationer för att häva akuta bronkoberstruktiva symtom.

*Underhållsbehandling:* 1 eller 2 inhalationer en eller två gånger per dygn. Vissa patienter kan behöva 4 inhalationer en eller två gånger per dygn.

*Förebyggande av ansträngningsutlöst bronkoberstruktions:*  
2 inhalationer före ansträngning.

Dygnsdosen för underhållsbehandling bör inte överstiga 8 inhalationer, men tillfälligt kan upp till maximalt 12 inhalationer tillåtas under en 24-timmars period. Mer än 6 inhalationer ska inte tas vid samma tillfälle.

*Barn och ungdomar från 6 år:*

*Anfallskupering:* 1 eller 2 inhalationer för att häva akuta bronkoberstruktiva symtom.

*Underhållsbehandling:* 2 inhalationer en eller två gånger per dygn.

*Förebyggande av ansträngningsutlöst bronkoberstruktions:* 1 eller 2 inhalationer före ansträngning

Dygnsdosen för underhållsbehandling bör inte överstiga 4 inhalationer, men tillfälligt kan upp till maximalt 8 inhalationer tillåtas under en 24-timmars period. Mer än 2 inhalationer ska inte tas vid samma tillfälle.

*KOL:*

*Vuxna >18 år:*

*Normal dosering:* 2 inhalationer en eller två gånger per dygn. Dygnsdosen för underhållsbehandling bör inte överstiga 4 inhalationer. Vid behov kan, utöver underhållsdoseringen, ytterligare inhalationer tas för lindring av symtom upp till en sammanlagd dygnsdos av 8 inhalationer (underhålls- och vid behovsdosering sammantaget). Mer än 4 inhalationer ska inte tas vid samma tillfälle.

*Särskilda populationer:*

*Äldre*

Till äldre patienter krävs ingen dosjustering.

*Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion*

Det finns inga data om hur Oxis Turbuhaler ska användas till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se även Farmakokinetik).

*Pediatrik population:*

Oxis Turbuhaler rekommenderas inte till barn under 6 års ålder beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

OBS! En högre styrka (9 mikrogram/dos) finns tillgänglig som alternativ till patienter som kräver 2 eller flera inhalationer.

**Oxis Turbuhaler 9 mikrogram/dos:**

*Astma:*

Vid astma kan Oxis Turbuhaler användas en eller två gånger dagligen (underhållsbehandling) och som vid behovsmedicinering för anfallskupering vid akuta bronkoberstruktiva symtom.

*Vuxna >18 år:*

*Anfallskupering:* 1 inhalation för att häva akuta bronkoberstruktiva symtom.

*Underhållsbehandling:* 1 inhalation en eller två gånger per dygn. Vissa patienter kan behöva 2 inhalationer en eller två gånger per dygn.

*Förebyggande av ansträngningsutlöst bronkoberstruktions:*  
1 inhalation före ansträngning.

Dygnsdosen för underhållsbehandling bör inte överstiga 4 inhalationer, men tillfälligt kan upp till maximalt 6 inhalationer tillåtas under en 24-timmars period. Mer än 3 inhalationer ska inte tas vid samma tillfälle.

*Barn och ungdomar från 6 år:*

*Anfallskupering:* 1 inhalation för att häva akuta bronkoberstruktiva symtom.

*Underhållsbehandling:* 1 inhalation en eller två gånger per dygn.

*Förebyggande av ansträngningsutlöst bronkoberstruktions:*  
1 inhalation före ansträngning.

Dygnsdosen för underhållsbehandling bör inte överstiga 2 inhalationer, men tillfälligt kan upp till maximalt 4 inhalationer tillåtas under en 24-timmars period. Mer än 1 inhalation ska inte tas vid samma tillfälle.

*KOL:*

*Vuxna >18 år:*

*Underhållsbehandling:* 1 inhalation en eller två gånger per dygn.

Dygnsdosen för underhållsbehandling bör inte överstiga 2 inhalationer. Vid behov kan, utöver underhållsdoseringen,

ytterligare inhalationer tas för lindring av symtom upp till en sammanlagd dygnsdos av 4 inhalationer (underhålls- och vid behovsdosering sammantaget). Mer än 2 inhalationer ska inte tas vid samma tillfälle.

### *Särskilda populationer:*

#### *Äldre*

Till äldre patienter krävs ingen dosjustering.

#### *Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion*

Det finns inga data om hur Oxis Turbuhaler ska användas till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se även Farmakokinetik).

#### *Pediatrik population:*

Oxis Turbuhaler rekommenderas inte till barn under 6 års ålder beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

OBS! En lägre styrka (4,5 mikrogram/dos) finns också tillgänglig.

## **Administreringssätt**

### *Instruktioner för korrekt användning av Oxis Turbuhaler*

Oxis Turbuhaler är inandningsdriven vilket betyder, att när patienten andas in genom munstycket följer substansen med den inandade luften ner i luftvägarna.

OBS! Det är viktigt att instruera patienten att andas in kraftfullt och djupt genom munstycket för att försäkra att dosen blir optimal.

Det är viktigt att instruera patienten att inte tugga eller bita på munstycket och att inte använda inhalatorn om den blivit skadad eller om munstycket lossats.

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

En utförlig beskrivning finns i varje förpackning.

## **Varningar och försiktighet**

### **Allmänt**

Oxis Turbuhaler ska inte användas (och är inte tillräckligt) som förstahandsläkemedel vid behandling av astma.

Astmapatienter, som behöver behandling med långverkande beta<sub>2</sub>-agonister, ska också ha optimal antiinflammatorisk underhållsbehandling med kortikosteroider. Patienterna ska instrueras att fortsätta ta sin antiinflammatoriska medicin efter start av behandling med Oxis Turbuhaler, även när symtomen minskar. Om symtomen kvarstår eller behandlingen med beta<sub>2</sub>-agonister behöver ökas, tyder detta på att grundsjukdomen försämrats och en omvärdering av underhållsbehandlingen ska göras.

Även om behandling med Oxis Turbuhaler kan introduceras som tilläggsbehandling när inhalationskortikosteroider inte är tillräckliga för adekvat astmakontroll, ska inte behandling med Oxis Turbuhaler påbörjas under en akut svår astmaexacerbation eller vid en akut eller markant försämring av astman.

Allvarliga astmarelaterade biverkningar och exacerbationer kan inträffa under behandling med Oxis Turbuhaler. Patienter ska uppmanas att fortsätta behandlingen men samtidigt rådgöra med läkare om astmasymtomen kvarstår eller försämras efter initiering av behandling med Oxis Turbuhaler. När symtomen är under kontroll bör man överväga en gradvis nedtrappning av dosen. Regelbunden uppföljning av patienterna även under nedtrappningen är viktigt. Den lägsta effektiva dosen ska användas.

Den maximala dygnsdosen bör inte överskridas. Säkerhet vid långtidsbehandling har inte fastställts med doser högre än 36 mikrogram/dygn för vuxna astmapatienter, 18 mikrogram/dygn för barn med astma samt 18 mikrogram/dag för patienter med COPD.

Frekvent behov av medicinering (det vill säga profylaktisk behandling mot ansträngningsutlöst bronkkonstriktion med till exempel kortikosteroider och långverkande beta<sub>2</sub>-agonister) flera gånger varje vecka, trots en adekvat underhållsbehandling kan vara ett tecken på suboptimal astmakontroll och motiverar en omvärdering av astmabehandlingen och en utvärdering av compliance.

### **Kardiovaskulära och endokrina sjukdomar**

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med tyreotoxikos, feokromocytom, hypertrof obstruktiv kardiomyopati, idiopatisk subvalvulär aortastenosis, allvarlig hypertoni, aneurysm eller annan allvarlig hjärtsjukdom som ischemisk hjärtsjukdom, takyarytmi eller svår hjärtsvikt.



## **QTc-förlängning**

Formoterol kan orsaka förlängning av QTc-intervallet. Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med förlängt QTc-intervall och av patienter som behandlas med läkemedel som påverkar QTc-intervallet (se Interaktioner).

## **Diabetespatienter**

Beroende på den hyperglukemiska effekten av beta<sub>2</sub>-agonister rekommenderas utökade blodglukosmätningar initialt hos patienter med diabetes.

## **Hypokalemi**

Potentiellt allvarlig hypokalemi kan uppstå vid beta<sub>2</sub>-agonist terapi. Särskild försiktighet rekommenderas vid akut, svår astma eftersom den därmed förknippade risken kan förstärkas vid hypoxi. Hypokalemin kan potentieras vid samtidig behandling med xantinderivat, steroider och diuretika. Serumkaliumnivån ska därför hållas under uppsikt.

## **Bronkospasm**

Som vid annan inhalationsterapi ska risken för paradoxal bronkospasm övervägas. Om det inträffar, ska behandlingen avbrytas omedelbart och alternativ terapi påbörjas (se Biverkningar).

## **Laktosintolerans**

Oxis Turbuhaler 4,5 och 9 mikrogram/dos innehåller laktosmonohydrat 895,5 respektive 891 mikrogram per avgiven dos. Denna mängd orsakar normalt inte problem hos laktosintoleranta personer. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel:

galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### **Pediatrik population**

Barn under 6 år ska inte behandlas med Oxis Turbuhaler, eftersom inte tillräcklig erfarenhet finns för denna grupp.

### **Interaktioner**

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med Oxis Turbuhaler.

Samtidig behandling med andra sympatomimetiska substanser såsom andra beta<sub>2</sub>-agonister eller efedrin kan potentiera oönskade effekter av Oxis Turbuhaler och dositering kan behövas.

Samtidig behandling med xantinderivat, kortikosteroider eller diuretika såsom tiazider och loopdiuretika kan potentiera en sällsynt hypokalemisk effekt av beta<sub>2</sub>-agonister. Hypokalemi kan öka benägenheten för hjärtarytmi hos patienter som behandlas med digitalisglukosider.

Det finns en teoretisk risk att samtidig användning med andra läkemedel som konstaterats förlänga QTc-intervallet kan ge upphov till en farmakodynamisk interaktion med formoterol och öka möjlig risk för ventrikulära arytmier. Exempel på sådana läkemedel är vissa antihistaminer (t.ex. terfenadin, astemisol, mizolastin), vissa antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid, prokainamid), erytromycin och tricykliska antidepressiva.

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

Den bronkdilaterande effekten av formoterol kan förstärkas genom samtidig användning av antikolinerga läkemedel.

Beta-adrenerga blockerare kan försvaga eller upphäva effekten av Oxis Turbuhaler. Oxis Turbuhaler ska därför inte ges tillsammans med beta-adrenerga blockerare (inklusive ögondroppar) såvida ej tvingande skäl föreligger.

## **Graviditet**

Kategori IVa.

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med formoterol saknas. I djurförsök har formoterol orsakat implantationsförluster samt minskad tidig postnatal överlevnad och födelsevikt.

Effekterna uppträdde vid betydligt högre systemexponeringar än de som uppnåtts under klinisk användning av Oxis Turbuhaler.

Behandling med Oxis Turbuhaler kan övervägas under hela graviditeten om den behövs för att upprätthålla astmakontroll och om den förväntade fördelen för modern överväger eventuella risker för fostret. Risken för människa är okänd.

## **Amning**

Grupp B:3.

Det är inte känt, om formoterol passerar över i human bröstmjolk.

Hos råttor har små mängder formoterol uppmätts i bröstmjolk.

Behandling med Oxis Turbuhaler av ammande kvinnor bör endast övervägas om den förväntade fördelen för modern överväger eventuella risker för barnet.

## **Trafik**

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

# Biverkningar

## Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekvent rapporterade biverkningar vid beta<sub>2</sub>

-agonistbehandling, såsom tremor och palpitationer, är vanligtvis milda och försvinner efter några dagars behandling.

## Tabell över biverkningar

Biverkningar associerade till formoterol, klassade efter organklasser och frekvens, anges nedan. Biverkningsfrekvenser rangordnas enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Hjärtat	Mindre vanliga	Palpitationer
	Mindre vanliga	Takykardi
	Mindre vanliga	Hjärtarrytmier t.ex. förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, extrasystolier.
	Mindre vanliga	Angina pectoris
	Mycket sällsynta	Förlängning av QTc-intervallet
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner t.ex. bronkospasm, exantem, urtikaria, klåda
	Mindre vanliga	Hypokalemi

Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Hyperglykemi
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Muskelkramper
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk*, tremor, yrsel
	Mindre vanliga	Smakförändringar
Psyksiska störningar	Mindre vanliga	Sömnstörningar
	Sällsynta	Oro, rastlöshet
Blodkärl	Mindre vanliga	Variationer i blodtryck

\* Huvudvärk inträffade hos 6,5 % av patienterna som fick Oxis och hos 6,2 % av dem med placebo.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

Som vid all inhalationsterapi kan paradoxal bronkospasm uppträda i mycket sällsynta fall (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Behandling med beta<sub>2</sub>-agonister kan resultera i förhöjda nivåer av insulin, fria fettsyror, glycerol och ketonkroppar i blodet.

Hjälpämnet laktos innehåller små mängder mjölkprotein, vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

### Överdoser

Klinisk erfarenhet av behandling av överdosering är begränsad.

### Symtom

En överdos leder sannolikt till effekter typiska för beta<sub>2</sub>-agonister: Tremor, huvudvärk och palpitationer. Takykardi, hyperglukemi, hypokalemi, förlängt QTc-intervall, arytm, illamående och

kräkningar har rapporterats i enstaka fall. Understödjande och symtomatisk behandling är påkallad.

## **Behandling**

Användning av kardioselektiva beta-blockerare kan övervägas, men endast med extrem försiktighet eftersom användning av beta-adrenerga blockerare kan framkalla bronkospasm.

Serumkalium bör monitoreras.

Se överdoseringskapitlet, , på Fass.se.

## **Farmakodynamik**

### *Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt*

Formoterol är en selektiv beta<sub>2</sub>-adrenoceptoragonist, som verkar avslappande på den glatta muskulaturen i bronkerna. Formoterol har sålunda en bronkdilaterande effekt hos patienter med reversibel luftvägsobstruktion. Den bronkdilaterande effekten sätter in snabbt, inom 1-3 minuter efter inhalation, och varar i genomsnitt 12 timmar efter en engångsdos.

## **Farmakokinetik**

### *Absorption*

Inhalerat formoterol absorberas snabbt. Maximal plasmakoncentration uppnås cirka 10 minuter efter inhalation.

I en farmakokinetisk studie var medellungdepositionen av formoterol efter inhalation via Turbuhaler 43 % av avgiven dos. Den totala systemiska tillgängligheten var omkring 60 % av avgiven dos.

### *Distribution och metabolism*

Plasmaproteinbindning är cirka 50 %.

Formoterol metaboliseras via direkt glukuronidering och O-demetylering.

Enzymet som medför O-demetylering, har inte identifierats.

### *Eliminering*

Större delen av dosen formoterol utsöndras i metaboliserad form. Total plasmaclearance och distributionsvolym har ej bestämts.

Efter inhalation utsöndras 8-13 % av avgiven dos formoterol ometaboliserad i urinen. Cirka 20 % av en i.v.-dos utsöndras oförändrad i urinen. Den terminala halveringstiden efter inhalation uppskattas till 17 timmar.

### *Linjäritet/icke-linjäritet*

Den systemiska exponeringen för formoterol är linjärt korrelerad till administrerad dos.

### *Särskilda populationer*

Effekten av nedsatt lever- eller njurfunktion på formoterols kinetik samt kinetiken hos äldre är inte kända. Eftersom formoterol elimineras till största delen genom levermetabolism kan en ökad exponering förväntas hos patienter med allvarlig levercirrhos.

## **Prekliniska uppgifter**

I toxicitetsstudier på råttor och hund, påverkar formoterol huvudsakligen det kardiovaskulära systemet i form av effekter som hyperemi, takykardi, arytmier och skador på myokardiet. Dessa effekter är kända farmakologiska manifestationer efter administrering av höga doser beta<sub>2</sub>-agonister.

Inga genotoxiska effekter av formoterol har observerats i *in vitro* och *in vivo*-tester. Hos råttor och möss har en lätt ökning av benigna uterina leiomyom observerats. Dessa betraktas som gnagarspecifika klasseffekter som uppträder efter lång exponering av höga doser beta<sub>2</sub>-agonister.

## Innehåll

Avsnittet gäller för: Inhalationspulver 4,5 mikrogram/dos

Visa läkemedlets innehåll

## Miljöpåverkan

*Miljöinformationen för formoterol är framtagen av företaget AstraZeneca för Bevespi Aerosphere, Brimica Genuair, Budfor, Duaklir Genuair, Edoflo, Eltren, Eltren forte, Eltren mite, Gardette, Gardette forte, Gardette mite, Oxis® Turbuhaler®, Symbicort, Symbicort® Turbuhaler®, Symbicort® forte Turbuhaler®, Symbicort® mite Turbuhaler®*

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

$$\text{PEC/PNEC} = 0.00015 \mu\text{g/L} / 94 \mu\text{g/L} = 1.6 \cdot 10^{-6} \rightarrow \text{PEC/PNEC} = \leq 0.1$$



## Environmental Risk Classification

### Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is based on following data:

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

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

A (kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2017, data from IQVIA (former IMS Health and Quintiles).

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

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

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

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

(Note: The factor  $10^9$  converts the quantity used from kg to  $\mu\text{g}$ ).

A = 1.00 kg

R = 0

$$\text{PEC} = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot 1.00 \cdot (100 - 0) = 0.00015 \mu\text{g/L}$$

(Note: Whilst formoterol is metabolised in humans, little is known about the ecotoxicity of the metabolites. Hence, as a worst case, for the purpose of this calculation, it is assumed that 100% of excreted metabolites have the same ecotoxicity as parent formoterol).

## 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

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref
E <sub>b</sub> C50 - Based on Area under the Growth Curve	<i>Pseudokirschneriella subcapitata</i> (formerly known as <i>Selenastrum capricornutum</i> )	Green Alga	OECD 201	72 h	46 mg/L Note 1	3
NOEC - Based on Area under the Growth Curve					15 mg/L Note 1	
LOEC - Based on Area under					30 mg/L Note 1	

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref
the Growth Curve						
E <sub>r</sub> C50 - Based on Logarithmic Growth Rate					94 mg/L Note 1	
LOEC - Based on Logarithmic Growth Rate					60 mg/L Note 1	
NOEC - Based on Logarithmic Growth Rate					30 mg/L Note 1	
EC50 - Based on Immobilisation	<i>Daphnia magna</i>	Giant Water Flea	OECD 202	48 h	114 mg/L Note 1	4
					55 mg/L	
					Note 1	

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref
NOEC - Based on Immobilisation						
LC50	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	Rainbow Trout	OECD 203	96 h	>120 mg/L	5
NOEC - Based on Mortality & Symptoms of Toxicity					120 mg/L	

Note 1: Concentrations were confirmed by analysis, and results expressed as nominal.

## Predicted No Effect Concentration (PNEC)

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

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

### Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 0.00015 \mu\text{g/L} / 94 \mu\text{g/L} = 1.6 \cdot 10^{-6}$$

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

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

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Ref
Partition Coefficient Octanol Water	Note 2	-	-	Log D = 0.41 @ pH 7.4	7
Percentage DOC Removal	ISO 7827-1984 (E)	40 mg /L Dissolved Organic Carbon	28 d	20.5 %	8

Note 2: This data is experimental derived but the study pre-dates current ERA regulatory requirements and may not have been undertaken to standard test guidelines.

## 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 = 0.41, pH 7.4 @ 25 °C (ref. 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".

## Physical Chemistry Data

Endpoint	Method	Test Conditions	Result	References
Solubility Water	Note 2	-	1500 mg/L @ pH 6.4	
Dissociation Constant			pKa = 7.9 (Phenol)	

Endpoint	Method	Test Conditions	Result	References
Dissociation Constant			pKa = 9.2 (Amine)	7

Note 2: This data is experimental derived but the study pre-dates current ERA regulatory requirements and may not have been undertaken to standard test guidelines.

## 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. [ECHA] European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.10: Characterisation of dose [concentration]-response for environment (Table R10.4). May 2008.
7. Marketing, S1-03 general Properties, Formoterol Fumarate Dihydrate. AstraZeneca report BD4179 (2009).
8. A026: Algae, Growth inhibition test, *Daphnia magna*, acute immobilisation test, Fish Acute toxicity test, Biodegradability. Toxicon. Report no: 59/93 (1994)

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### *Instruktioner för korrekt användning av Oxis Turbuhaler*

Oxis Turbuhaler är inandningsdriven vilket betyder, att när patienten andas in genom munstycket följer substansen med den inandade luften ner i luftvägarna.

OBS! Det är viktigt att instruera patienten att andas in kraftfullt och djupt genom munstycket för att försäkra att dosen blir optimal. Det är viktigt att instruera patienten att inte tugga eller bita på munstycket och att inte använda inhalatorn om den blivit skadad eller om munstycket lossats.

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

En utförlig beskrivning finns i varje förpackning.

### *Förvaring*

Förvara inhalatorn med skyddshylsan ordentligt påskruvad.

## Förpackningsinformation

**MT-nummer 44881**

Parallellimporteras från Polen



Information om förpackningar saknas för denna produkt