

Cortiment

M R (F)

Ferring

Depottablett 9 mg

(Vit till benvit, rund, bikonvex, diameter ca 9,5 mm, tjocklek ca 4,7 mm, präglad "MX9" på ena sidan)

Medel vid intestinala inflammationer, Glukokortikoider för lokal behandling

Aktiv substans:

Budesonid

ATC-kod:

A07EA06

Läkemedel från Ferring omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

Subventioneras endast för patienter som av biverkningsskäl inte är lämpliga för behandling med oralt prednisolon och inte kan behandlas med enbart rektalt budesonid.

Texten är baserad på produktresumé: 2018-04-20.

Indikationer

Induktion av remission hos vuxna patienter med lindrig till måttlig aktiv ulcerös kolit där 5-ASA behandling haft otillräcklig effekt.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, sojaolja, jordnötsolja eller mot något hjälpämne.

Dosering

Vuxna

Rekommenderad daglig dos för induktion av remission är en 9 mg tablett på morgonen i upp till 8 veckor.

När behandlingen avbryts kan det vara lämpligt att successivt minska dosen (för mer information om avbrytande av behandling, se Varningar och försiktighet).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Cortiment tabletter har ännu inte fastställts för barn i åldern 0-18 år. Inga data finns tillgängliga och därför rekommenderas inte användning i den pediatrika populationen förrän ytterligare data blir tillgängliga.

Äldre

Ingen speciell dosjustering rekommenderas. Erfarenheten av användning av Cortiment hos äldre är dock begränsad.

Nedsatt lever- och njurfunktion

Cortiment 9 mg har inte undersökts hos patienter med nedsatt lever- och njurfunktion och därför bör försiktighet iakttas vid administrering och uppföljning av läkemedlet hos dessa patienter.

Administreringsätt

En tablett Cortiment 9 mg tas på morgonen, med eller utan föda. Tabletten ska sväljas hel med ett glas vatten och får inte delas, krossas eller tuggas, eftersom filmdrageringen är avsedd att säkerställa förlängd frisättning.

Varningar och försiktighet

Cortiment tabletter ska användas med försiktighet hos patienter med infektioner, hypertoni, diabetes mellitus, osteoporos, magsår, glaukom eller katarakter, eller med hereditet för diabetes eller glaukom eller med något annat tillstånd där användning av kortikosteroider kan få oönskade effekter.

Synstörningar har rapporterats med systemisk och lokal användning av kortikosteroider. Om en patient uppvisar symtom såsom dimsyn eller andra synstörningar bör remiss till ögonläkare beaktas för utvärdering av möjliga orsaker som kan inkludera katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korionretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och lokala kortikosteroider.

Nedsatt leverfunktion kan påverka elimineringen av glukokortikoider, inklusive budesonid, och orsaka ökad systemisk tillgänglighet. Risken för eventuella biverkningar ska beaktas.

När behandlingen ska avbrytas, kan det vara lämpligt att successivt minska dosen enligt behandlande läkares ordination.

Behandling med Cortiment tabletter leder till lägre systemiska steroidnivåer än konventionell oral glukokortikoidbehandling. Överföring från annan steroidbehandling kan leda till symtom relaterade till förändringen i systemiska steroidnivåer. Några

patienter kan få ospecifika symtom såsom muskel- och ledsmärta under utsättningsfasen. En generellt otillräcklig kortikosteroid effekt bör misstänkas om symtom som trötthet, huvudvärk, illamående och kräkningar i sällsynta fall skulle förekomma.

Eftersom kortikosteroider är kända för att ha immunologiska effekter, reducerar samtidig administrering av Cortiment tabletter sannolikt immunsvaret på vacciner.

Samtidig administrering med ketokonazol eller andra potenta CYP3A-hämmare bör undvikas. Om detta inte är möjligt bör perioden mellan behandlingarna vara så lång som möjligt och en minskning av Cortiment-dosen kan också övervägas. Efter rikligt intag av grapefruktjuice (som hämmar CYP3A4-aktiviteten främst i tarmslemhinnan) ökar den systemiska exponeringen för oralt budesonid till omkring det dubbla. I likhet med andra läkemedel som främst metaboliseras via CYP3A4 ska regelbundet intag av grapefrukt eller grapefruktjuice i samband med administrering av budesonid undvikas (andra juicer, såsom apelsinjuice eller äppeljuice, hämmar inte CYP3A4-aktiviteten).

Cortiment tabletter innehåller lecitin (sojaolja). Detta läkemedel bör inte användas hos patienter som är överkänsliga mot jordnötter eller soja.

Cortiment tabletter innehåller laktosmonohydrat och patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Följande varningar och försiktighetsåtgärder är generella för kortikosteroider:

- Binjurebarksuppression har observerats hos patienter som tidigare stått på systemiska kortikosteroider med högre systemisk effekt.
- Suppression av det inflammatoriska svaret och immunsystemet ökar mottagligheten för infektioner.
- Glukokortikoider kan orsaka hämning av HPA-axeln och minska stressreaktionen. När patienter genomgår operation eller utsätts för annan stress rekommenderas kompletterande systemisk glukokortikoidbehandling.
- Vattkoppor och mässling kan få ett svårare förlopp hos patienter som behandlas med orala glukokortikoider. Särskild försiktighet ska iakttas för att undvika exponering hos patienter som inte har haft dessa sjukdomar. Om patienterna är infekterade eller misstänks vara infekterade, överväg reduktion eller avbrytande av glukokortikoidbehandling enligt behandlande läkares ordination.
- Systemiska effekter av steroider kan förekomma, särskilt då de förskrivs i höga doser och under längre perioder. Sådana effekter kan omfatta Cushings syndrom, binjuresuppression, tillväxthämning, minskad benmineraltäthet, katarakt, glaukom och i mycket sällsynta fall många olika psykiska/beteendemässiga effekter.
- Särskild försiktighet krävs när man överväger användning av systemiska kortikosteroider hos patienter med befintliga eller tidigare svåra affektiva störningar hos dem själva eller hos deras släktingar i första ledet.
- Byte från glukokortikoider med hög systemisk effekt kan demaskera allergier såsom rinit och eksem som tidigare kontrollerades av det systemiska läkemedlet.

Interaktioner

Budesonid metaboliseras huvudsakligen via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Hämmare av detta enzym är t ex ketokonazol, itrakonazol, HIV-proteashämmare (inklusive läkemedel som innehåller kobicistat) och grapefruktjuice. Kombination med CYP3A-hämmare förväntas flerfaldigt öka den systemiska exponeringen för budesonid samt risken för systemiska biverkningar. Kombinationen ska undvikas såvida inte nytta uppväger den ökade risken för systemiska biverkningar av kortikosteroider, och om så är fallet ska patienter övervakas avseende systemiska biverkningar av kortikosteroider. Om behandlingarna kombineras bör perioden mellan doseringen av de kombinerade behandlingarna vara så lång som möjligt och en minskning av budesonid-dosen kan också övervägas. Det är inte sannolikt att budesonid hämmar andra läkemedels metabolism via CYP3A4, eftersom budesonid har låg affinitet för detta enzym.

Samtidig behandling med CYP3A4-inducerare såsom karbamazepin kan minska exponeringen av budesonid, vilket kan kräva en dosökning.

Kortikosteroidinteraktioner kan utgöra en signifikant risk för de patienter som behandlas med hjärtglykosider (ökad effekt på grund av reducerade kaliumnivåer) och diuretika (ökad eliminering av kalium).

Förhöjda plasmanivåer och förstärkta effekter av kortikosteroider har rapporterats hos kvinnor som även tar östrogener eller orala preventivmedel, men ingen sådan effekt har rapporterats med budesonid och samtidigt intag av orala lågdospreventivmedel av kombinationstyp.

Även om det inte studerats, kan samtidig administrering av kolestyramin eller antacida minska upptaget av budesonid, i likhet med andra läkemedel. Därför bör dessa läkemedel inte tas samtidigt, utan med minst två timmars mellanrum.

Vid rekommenderade doser hade omeprazol inte någon effekt på farmakokinetiken för oralt budesonid, medan cimetidin hade en liten men kliniskt obetydlig effekt.

Eftersom binjurefunktionen kan undertryckas, kan ett ACTH-stimuleringsstest för att diagnostisera hypofysinsufficiens visa felaktiga resultat (låga värden).

Graviditet

Kategori B:3.

Data från användning av inhalerat budesonid under ett mycket stort antal exponerade graviditeter tyder inte på skadliga effekter. Även om det inte finns några data från graviditetsutfallet efter oral administrering, är biotillgängligheten efter oral administrering låg. I djurstudier har kortikosteroider visat sig vara skadliga vid hög exponering, se Prekliniska uppgifter. Cortiment ska användas under graviditet endast då potentiella fördelar överväger risken för fostret.

Amning

Grupp II.

Budesonid utsöndras i bröstmjolk.

Underhållsbehandling med inhalerat budesonid (200 eller 400 mikrogram två gånger dagligen) hos ammande kvinnor med astma medför en försumbar systemisk exponering för budesonid hos det ammade barnet.

I en farmakokinetisk studie uppskattades den dagliga dosen till spädbarn till 0,3% av den dagliga dosen för modern för båda dosnivåerna, och den genomsnittliga plasmakoncentrationen hos spädbarn uppskattades till 1/600 av den koncentration som observerats i moderns plasma, förutsatt en fullständig oral biotillgänglighet hos barnet.

Budesonid-koncentrationerna i barnens plasmaprover var alla lägre än den kvantitativa gränsen.

Baserat på data från inhalerat budesonid och det faktum att budesonid uppvisar linjära farmakokinetiska egenskaper inom terapeutiska dosintervall efter inhalation samt oral och rektal administrering, förväntas exponeringen vid terapeutiska doser hos det ammade barnet vara låg. Dessa data stödjer fortsatt användning av budesonid oralt och rektalt under amning.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av Cortiment på fertilitet hos människa. Det fanns inga effekter på fertiliteten hos råtta efter behandling med budesonid.

Trafik

Vid framförande av fordon och användning av maskiner bör man ta hänsyn till att tillfällig yrsel eller trötthet kan förkomma.

Biverkningar

Biverkningar rapporterade i kliniska studier med Cortiment presenteras i tabell 1. Biverkningar rapporterade för den terapeutiska gruppen presenteras i tabell 2.

I kliniska studier i fas II och III var incidensen av biverkningar med Cortiment tabletter, vid rekommenderad dos 9 mg dagligen, jämförbar med placebo. De flesta biverkningar hade lindrig till måttlig intensitet och var inte allvarliga.

Rapporterade biverkningar listas enligt följande frekvensindelning: 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 - Cortiment-relaterade biverkningar rapporterade i kliniska studier med mer än ett fall (N=255)

MedDRA-klassificering av organsystem	Föredragen biverkningsterm	
	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer		Influensa
Blodet och lymfsystemet		Leukocytos
Psykiska störningar	Insomni	Humörsvängningar
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel
Magtarmkanalen	Illamående Smärta i övre delen av buken Utspänd buk Buksmärta Muntorrhet Dyspepsi	Flatulens

MedDRA-klassificering av organsystem	Föredragen biverkningsterm	
	Vanliga	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Akne	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	Ryggsmärta Muskelspasmer
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Utmattning	Perifert ödem
Undersökningar	Sänkt kortisolnivå i blodet	

Tabell 2 - Biverkningar rapporterade för den terapeutiska gruppen (medel vid intestinala inflammationer, glukokortikoider för lokal behandling, budesonid)

MedDRA-klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Immunsystemet				Anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Cushing-liknande syndrom			Tillväxt-hämning hos barn*
Metabolism och nutrition	Hypokalemi			
Psykiska störningar	Beteende-förändringar som nervositet,	Psykomotorisk hyperaktivitet	Aggression	

MedDRA-klas sificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
	sömnlöshet och humör-sväng ningar Depression	Oro		
Centrala och perifera nervsysteme t		Tremor		
Ögon			Katarakt inklusive subkapsulär katarakt Glaukom Dimsyn	
Hjärtat	Palpitationer			
Magtarmkan alen	Dyspepsi			
Hud och subkutan vävnad	Hudreaktion er (urtikaria, exantem)		Ekkymos	
Muskuloskel etala systemet och bindväv	Muskelkram per			

MedDRA-klas sificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Reproduktio nsorgan och bröstkörtel	Menstruation s-störningar			

* Observera att Cortiment inte rekommenderas till barn

De flesta biverkningar som nämns i denna produktresumé kan också förväntas för andra behandlingar med glukokortikoider.

Biverkningar som är typiska för systemiska kortikosteroider (t ex Cushing-liknande syndrom och tillväxthämning) kan förekomma. Dessa biverkningar är beroende av dos, behandlingstid, samtidigt och tidigare intag av kortikosteroider och individuell känslighet.

Pediatrik population

Inga data tillgängliga.

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

På grund av den låga systemiska tillgängligheten för Cortiment tabletter förväntas en akut överdosering, även vid mycket höga doser, inte leda till någon akut klinisk kris. I händelse av akut överdosering finns ingen specifik antidot. Behandlingen består av stödjande och symtomatisk behandling.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Den exakta verkningsmekanismen för budesonid vid behandling av ulcerös kolit är inte fullt klarlagd. Generellt sett hämmar budesonid många inflammatoriska förlopp, däribland cytokinproduktion, inflammatorisk cellaktivering och expression av adhesionsmolekyler på endotel- och epitelceller. Vid doser som är kliniskt ekvivalenta med prednisolon ger budesonid betydligt mindre hämning av HPA-axeln och har mindre inverkan på inflammatoriska markörer.

Data från kliniskt farmakologiska och farmakokinetiska studier indikerar att verkningsmekanismen hos Cortiment tabletter baseras på en lokal effekt i tarmen.

Farmakodynamiska effekter

MMX förlängda frisättningsteknik karakteriseras av en multimatrixstruktur täckt av en magsaftsresistent beläggning som löses upp i tarmvätskor med ett pH som är högre än 7.

När beredningsformen administreras, skyddar det magsaftsskyddande skiktet beredningsformen under transporten genom magsäcken, duodenum och till den nedre delen av tarmen. När det skyddande skiktet försvinner kommer tarmvätskan sedan i kontakt med de hydrofila matrixpolymererna som börjar svälla tills en viskös gelmatrix har bildats. Vätskan som tränger in i gelmatrixen löser upp den aktiva substansen i den lipofila

matrixen. Budesonid frisätts därefter i tarmkanalen i en kontrollerad hastighet genom hela kolon.

Budesonid är en glukokortikoid som används vid behandling av inflammatorisk tarmsjukdom. Det har större lokal antiinflammatorisk effekt, men sänker inte kortisolnivåerna lika mycket som systemiska glukokortikoider.

Klinisk effekt

Två randomiserade, kontrollerade kliniska fas III prövningar har utförts. I dessa studier inkluderades 1022 vuxna patienter med lindrig till måttlig aktiv ulcerös kolit. Tvåhundrafemtiofem (255) patienter behandlades dagligen under 8 veckor med en Cortiment 9 mg tablett. De patienter som inkluderades i studien hade antingen inte tidigare behandlats med Cortiment (42% ITT) eller hade genomgått misslyckad behandling med 5-ASA (58% ITT). I båda studierna inkluderades jämförelseläkemedlen mesalazin (Asacol) respektive budesonid (Entocort) för att visa analyskänslighet. Den definition av remission som användes i båda studierna var en UCDAI poäng på ≤ 1 , med 0 poäng för rektal blödning och avföringsfrekvens, normal slemhinna (ingen sprödhet) och ≥ 1 poängs reduktion av endoskopipoäng.

Effekt av Cortiment 9 mg tablett på primärt resultatmått:

Studie	Cortiment 9 mg Remission (%)	Placebo Remission (%)	P=
Studie CB-01-02/01	17,9	7,4	0,0143
Studie CB-01-02/02	17,4	4,5	0,0047

Båda studierna visade statistiskt signifikant skillnad för Cortiment 9 mg jämfört med placebo, skillnaden var 10,4% respektive 12,9%. 5-ASA är standard då lindrig till måttlig aktiv ulcerös kolit ska behandlas. En direkt jämförelse av Cortiment mot 5-ASA är inte tillgänglig. Av denna anledning måste det terapeutiska arbetet etableras. Några patienter kan komma att ha fördel av initial behandling med Cortiment.

Pediatrik population

Cortiment har inte studerats i den pediatrika populationen.

Farmakokinetik

Absorption

Efter oral dosering av ren, mikroniserad substans förefaller absorptionen vara fullständig. En stor andel av det oformulerade läkemedlet absorberas i ileum och colon ascendens.

Budesonids systemiska biotillgänglighet efter en engångsadministrering av Cortiment tabletter hos friska försökspersoner jämfördes med den för Entocort och visade sig vara i jämförbar, omkring 10%, beroende på första-passagemetabolism i levern. Budesonids maximala plasmakoncentrationer är ungefär 1,3-1,8 ng/ml 13-14 timmar efter administrering. Administrering av Cortiment tabletter tillsammans med mat hade ingen kliniskt relevant effekt på absorptionen. Det har visats att det inte finns någon risk för läkemedelsackumulering vid upprepad dosering.

Distribution

Budesonid har hög distributionsvolym (omkring 3 l/kg). Proteinbindningen i plasma är i genomsnitt 85-90%.

Metabolism

Budesonid genomgår omfattande metabolism i levern till metaboliter med låg glukokortikoidaktivitet.

Glukokortikoidaktiviteten hos de huvudsakliga metaboliterna, 6 β -hydroxibudesonid och 16 α -hydroxiprednisolon, är mindre än 1% av den hos budesonid. Metabolismen av budesonid medieras främst av CYP3A, en subfamilj av cytokrom P450.

Eliminering

Budesonids elimineringshastighet begränsas av absorptionen. Budesonid har hög systemisk clearance (omkring 1,2 l/min).

Pediatrik population

Det saknas data eller erfarenhet rörande farmakokinetiken för Cortiment tabletter i den pediatrika populationen.

Prekliniska uppgifter

En preklinisk toxikologisk och toxikokinetisk överbryggande studie som jämförde Cortiment tabletter med en befintlig budesonidformulering med fördröjd frisättning (Entocort® EC 3 mg kapslar, AstraZeneca) hos cynomolgusapor har bekräftat att Cortiment tabletter ger en fördröjd maximal exponering och minskad total exponering jämfört med den befintliga formuleringen av budesonid, samtidigt som en identisk toxikologisk profil upprätthålls.

Prekliniska data har visat att budesonid har mindre uttalade eller likartade effekter som andra glukokortikoider, såsom viktökning, atrofi hos binjuror och tymus, samt effekter på leukocytantalet.

Liksom med andra glukokortikoider, och beroende på dos och duration samt sjukdom, kan dessa steroideffekter även vara relevanta för människa.

Budesonid hade ingen effekt på fertiliteten hos råtta. Hos dräktiga råttor och kaniner har budesonid, liksom andra glukokortikoider, visat sig orsaka fosterdöd och missbildningar (mindre kullstorlek, intrauterin tillväxthämning hos foster och skelettmissbildningar). Vissa glukokortikoider har rapporterats ge gomsplatt hos djur. Dessa fynds relevans för människa har ännu inte fastställts.

Budesonid hade inga mutagena effekter i ett antal *in vitro*- och *in vivo*-tester. En svag ökning av antalet basofila leverfoci observerades i långtidsstudier på råtta med budesonid, och en ökad incidens av primära hepatocellulära neoplasmer, astrocytom (hos hanråttor) och mammatumörer (hos honråttor) observerades i karcinogenitetsstudier. Dessa tumörer orsakas sannolikt av den specifika steroidreceptoreffekten, ökad metabolisk belastning och anabola effekter på levern, effekter som också är kända från andra glukokortikoider i råttstudier och därför är en klasseffekt hos dessa arter.

Innehåll

En tablett innehåller 9 mg budesonid, laktosmonohydrat 50 mg, lecitin (soja) (E322), stearinsyra (E570), mikrokristallin cellulosa (E460), hydroxipropylcellulosa (E463), kolloidal hydratiserad kiseldioxid (E551), magnesiumstearat (E470b), metakrylsyra-metylmakrylat-sampolymer (1:1), metakrylsyra-metylmakrylat-sampolymer (1:2), talk (E553b), titandioxid (E171), trietylcitrat

Miljöpåverkan

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

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 = number of inhabitants in Sweden = $9 * 10^6$

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>Pseudokirchinella subcapitata</i> , growth inhibition test	OECD 201	72 hour NOEC _(g) (growth rate) = 5.6 mg/L 72 hour LOEC _(g) (growth rate) = 8.6 mg/L 72 hour EC50 _(gr) (growth rate) > 8.6 mg/L 72 hour NOEC _(b) (biomass) = 5.6 mg/L 72 hour LOEC _(bi) (biomass) = 8.6 mg/L 72 hour EC50 _(bi) (biomass) > 8.6 mg/L	3
Acute toxicity to the giant water flea, <i>Daphnia magna</i>	OECD 202	48 hour EC50 _(i) (immobility) > 14 mg/L	4
Acute toxicity to Rainbow Trout,	OECD 203		5

Study Type	Method	Result	Reference
<i>Oncorhynchus mykiss</i>		96 hour LC50 (mortality) > 13 mg/L	

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).

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

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

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

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

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

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 D589000000. 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

Förvaras vid högst 30 °C.

Förpackningsinformation

Depottablett 9 mg Vit till benvit, rund, bikonvex, diameter ca 9,5 mm, tjocklek ca 4,7 mm, präglad "MX9" på ena sidan
30 tablett(er) blister, 1199:05, (F)