

## Pulmicort®

MR Ff

**AstraZeneca**

Suspension för nebulisator 0,125 mg/ml  
(vitaktig suspension)

Inflammationshämmande läkemedel för inhalation vid astma

**Aktiv substans:**

Budesonid

**ATC-kod:**

R03BA02

Läkemedel från AstraZeneca omfattas av Läkemedelsförsäkringen

Texten nedan gäller för:

**Pulmicort®** suspension för nebulisator 0,125 mg/ml, 0,25 mg/ml  
och 0,5 mg/ml

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

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

## Indikationer

- Bronkialastma

- Mycket svår pseudokrupp (subglottisk laryngit) som kräver sjukhusbehandling.

Denna beredningsform är lämplig till patienter som inte kan inta läkemedel via inhalationsspray eller Turbuhaler.

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot budesonid eller mot något hjälpämne.

## Dosering

Doseringen av Pulmicort är individuell. Vid dygnsdoser upp till 1 mg kan hela dosen ges vid ett tillfälle. Vid högre dygnsdoser delas dosen upp på två doseringstillfällen per dygn. Till barn bör den högsta dosen (2 mg per dygn) ges endast vid allvarlig astma och under begränsad tid.

Initialt bör doseringen vara:

*Barn från 6 månader:* 0,25-0,5 mg per dygn. Vid behov kan dosen ökas till 1 mg per dygn.

*Vuxna:* 1-2 mg per dygn.

Vid underhållsbehandling:

*Barn från 6 månader:* 0,25-2 mg per dygn.

*Vuxna:* 0,5 - 4 mg per dygn. I mycket svåra fall kan dosen ökas ytterligare.

## Doseringstabell

Dos i mg	Volym Pulmicort suspension för nebulisator		
	0,125 mg/ml	0,25 mg/ml	0,5 mg/ml

0,25	2 ml	1 ml*	-
0,5	4 ml	2 ml	-
0,75	-	3 ml	-
1	-	4 ml	2 ml
1,5	-	-	3 ml
2	-	-	4 ml

\* skall blandas med 0,9% natriumklorid eller vätska för nebulisator till 2 ml, se Hantering, hållbarhet och förvaring.

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

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

Underhållsdosen bör vara lägsta möjliga.

### *Astma*

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

***Därefter ska den orala steroiddosen gradvis reduceras (med till exempel 2,5 milligram prednisolon, eller motsvarande, varje***

***månad) till lägsta möjliga nivå. I många fall är det möjligt att helt byta ut den orala steroiden mot Pulmicort.*** För ytterligare information om utsättning av kortikosteroider, se Varningar och försiktighet.

Eftersom budesonid givet som Pulmicort suspension för nebulisator deponeras i lungorna med hjälp av inandningen är det viktigt att patienten andas in med lugna och jämna andetag genom nebulisatorns munstycke.

#### *Nedsatt lever- eller njurfunktion*

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

#### *Pseudokrupp*

Hos spädbarn och barn med pseudokrupp är den vanliga dosen 2 mg nebuliserat budesonid. Denna ges som en engångsdos eller som två doser på 1 mg med 30 minuters mellanrum. Doseringen kan upprepas var 12:e timme i högst 36 timmar eller tills klinisk förbättring uppnås.

Till barn som inte kan andas genom munstycket används ansiktsmask.

#### *Administreringssätt*

*Instruktion för korrekt användning av Pulmicort suspension för nebulisator:*

Pulmicort suspension för nebulisator inhaleras med hjälp av en jetnebulisator försedd med munstycke eller lämplig ansiktsmask.

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

**OBS!** Det är viktigt att instruera patienten/vårdaren att tvätta huden i ansiktet med vatten efter att ha använt ansiktsmasken för att förhindra hudirritation i ansiktet.

Ultraljudsnebulisatorer skall inte användas då de ger för låg dos av budesonid till patient. Nebulisator och kompressor (drivenhet) skall väljas så att huvuddelen av de avgående vätskedropparna ligger i intervallet 3 till 5 mikrometer.

En *in vitro* studie har visat att nebulisatorer av märkena Pari Inhalierboy, Pari Master och Aiolos ger jämförbar dos budesonid.

Mängden budesonid, som en patient får i sig varierar mellan 11 och 22% av den dos som nebulisatorn fylls med och är beroende av faktorer som

- nebuliseringstiden
- volym på vätskan för nebulisator
- kompressorns (drivenhetens) och nebulisatorns tekniska prestanda
- patientens tidal volym
- användning av ansiktsmask eller munstycke.

Även hastigheten av luften genom nebulisatorn har betydelse. För att uppnå maximal tillgänglig dos budesonid behövs ett flöde på 5-8 l/min. Fyllvolymen bör vara 2-4 ml.

Vid användning av tättslutande ansiktsmask maximeras tillgänglig dos för små barn.

Endosbehållaren skall skakas försiktigt innan den öppnas.

Nebulisatorbehållaren skall rengöras efter varje administreringstillfälle. Tvätta behållaren och munstycket eller ansiktsmasken i varmt kranvatten och använd ett mildt rengöringsmedel.

Skölj ordentligt och torka behållaren genom att ansluta den till kompressorn eller luftintaget.

Se i övrigt nebulisatortillverkarens instruktioner.

## **Varningar och försiktighet**

### *Allmänna*

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

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

### *Övergång från orala steroider*

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

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

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

*Systempåverkan vid inhalationsbehandling med kortikosteroider*  
Systempåverkan kan förekomma vid inhalationsbehandling med kortikosteroider, särskilt vid höga doser under längre behandlingsperioder. Det är mindre troligt att denna påverkan uppträder vid inhalationsbehandling jämfört med när kortikosteroider ges peroralt. Eventuella systembiverkningar inkluderar Cushings syndrom, Cushingliknande symtombild, binjuresuppression, hämmad längdtillväxt hos barn och ungdomar, minskad bentäthet, katarakt, glaukom, och mer sällsynt en rad psykologiska störningar eller beteendestörningar innefattande psykomotorisk hyperaktivitet, sömnstörningar, oro, depression eller aggression (särskilt hos barn). Det är därför angeläget att dosen av kortikosteroid i inhalation titreras till den lägsta dos vid vilken effektiv symptomkontroll av astman uppnås.

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

### *Samtidig användning av andra läkemedel*

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

### *Bronkospasm*

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

### *Användning till patienter med nedsatt leverfunktion*

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

### *Påverkan på tillväxt*

Det rekommenderas att längden hos barn som får långvarig behandling med inhalerade kortikosteroider regelbundet kontrolleras. Om tillväxten avtar, ska behandlingen utvärderas på nytt med målsättning att minska dosen inhalerad kortikosteroid. Fördelarna med kortikosteroidbehandling och den möjliga risken för tillväxthämning måste noggrant övervägas. Dessutom ska remittering av patienten till en pediatrik lungspecialist övervägas.

### *Oral candidiasis*



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

### *Infektioner i luftvägarna*

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

### *Pneumoni hos patienter med KOL*

En ökning av incidensen av pneumoni, inklusive pneumoni som kräver inläggning på sjukhus, har observerats hos patienter med KOL som får 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.

### *Synrubbnig*

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

## **Interaktioner**

Metabolismen av budesonid medieras främst via CYP3A4. Hämmare av detta enzym, t.ex. ketokonazol, itrakonazol och HIV-proteashämmare kan därför öka den systemiska exponeringen för budesonid flera gånger (se Varningar och försiktighet). Eftersom det inte finns några data som stödjer en dosrekommendation, ska kombinationen undvikas. Om detta inte är möjligt, ska perioden mellan administreringarna vara så lång som möjligt. En minskning av budesoniddosen kan också övervägas.

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

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

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

## **Graviditet**

Kategori A.

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

Djurförsök har visat att glukokortikosteroider kan inducera missbildningar (se Prekliniska uppgifter), men detta bedöms inte vara relevant för människa vid rekommenderad dosering.

Djurstudier har också visat att prenatal överexponering för glukokortikoider kan ha ett samband med ökad risk för intrauterin tillväxthämning, kardiovaskulär sjukdom hos vuxna och permanenta förändringar i glukokortikoidreceptortäthet, neurotransmitteromsättning samt beteende, vid exponering understigande det teratogena dosintervallet.

Under graviditet ska lägsta effektiva dos av budesonid eftersträvas samtidigt som risken för ett försämrat astmatillstånd beaktas.

## **Amning**

## Grupp II.

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

## Trafik

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

## Biverkningar

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

<b>Tabell 1</b>		
<b>Läkemedelsbiverkningar efter organsystem och frekvens</b>		
<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Läkemedelsbiverkning</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	Vanliga	Candidainfektioner i munhåla och svalg, pneumoni (hos KOL-patienter)
<b>Immunsystemet</b>	Sällsynta	Omedelbara och fördröjda överkänslighetsreaktioner* inklusive utslag, kontaktdermatit,

Tabell 1	Läkemedelsbiverkningar efter organsystem och frekvens	
		urtikaria, angioödem och anafylaktisk reaktion
<b>Endokrina systemet</b>	Sällsynta	Tecken och symtom på systemiska kortikosteroideffekter, inklusive hämmad binjurefunktion och hämmad längdtillväxt**
<b>Ögon</b>	Mindre vanliga	Katarakt*** Dimsyn (se även Varningar och försiktighet)
	Ingen känd frekvens	Glaukom
<b>Psykiska störningar</b>	Mindre vanliga	Ångest, depression
	Sällsynta	Rastlöshet, nervositet, beteendeförändringar (främst hos barn)
	Ingen känd frekvens	Sömnstörningar, psykomotorisk hyperaktivitet, aggression

<b>Tabell 1</b>	<b>Läkemedelsbiverkningar efter organsystem och frekvens</b>	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Mindre vanliga	Tremor
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Vanliga	Hosta, halsirritation
	Sällsynta	Bronkospasm, dysfoni, heshet
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Sällsynta	Blåmärken
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Mindre vanliga	Muskelkramp

\* Gäller hudirritation i ansiktet, se nedan

\*\* Gäller "Pediatrisk population", se nedan

\*\*\* Se "Ögon" nedan

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

### *Immunsystemet*

Hudirritation i ansiktet, som exempel på en överkänslighetsreaktion, har i några fall förekommit när nebulisator med ansiktsmask har använts. För att förhindra irritation ska huden i ansiktet tvättas med vatten efter att ansiktsmasken har använts.

### *Infektioner och infestationer*

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

### *Ögon*

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

### *Psykiska störningar*

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

### *Pediatrik population*

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

### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

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

## **Farmakodynamik**

### *Verkningsmekanism*

Budesonid är en glukokortikosteroid med kraftig lokal antiinflammatorisk effekt.

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

### *Klinisk effekt*

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

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

### *Klinisk säkerhet*

*Påverkan på plasmakortisolkoncentration:* I studier hos friska frivilliga behandlade med Pulmicort Turbuhaler har dosrelaterad



suppression av plasma- och urinkortisol observerats. Vid rekommenderade doser orsakar Pulmicort Turbuhaler signifikant lägre effekt på binjurefunktionen än prednisolon 10 mg, visat via ACTH-tester.

### *Pediatrik population*

#### *Klinisk effekt - astma*

Effekten av Pulmicort suspension för nebulisator har utvärderats i ett stort antal studier och Pulmicort suspension för nebulisator har visats vara effektivt hos både vuxna och barn vid behandling en eller två gånger dagligen för profylaktisk behandling av kronisk astma. Några exempel på representativa studier ges nedan.

Hos barn från 3 års ålder har systemeffekter inte påvisats vid doser upp till 400 mikrogram per dygn. I intervallet 400-800 mikrogram per dygn kan biokemiska tecken på systempåverkan uppträda. Vid dygnsdoser över 800 mikrogram är sådana tecken vanligt förekommande. Dessa uppgifter avser Pulmicort administrerat som inhalationsspray och inhalationspulver.

Astman i sig, liksom inhalede kortikosteroider kan förlångsamma längdtillväxten. Begränsad data från långtidsstudier indikerar att de flesta barn och ungdomar som behandlas med inhaled budesonid slutligen når sin vuxna mållängd. En liten initial, men övergående, minskning i tillväxt (ca 1 cm) har dock observerats. Tillväxtminskningen uppstår oftast under det första behandlingsåret.

Inhalationsterapi med budesonid är effektivt för att förhindra ansträngningsutlöst astma.

### *Klinisk effekt – krupp*

Ett antal studier på barn med krupp har jämfört Pulmicort suspension för nebulisator med placebo. Exempel på representativa studier som utvärderat användning av Pulmicort suspension för nebulisator för behandling av barn med krupp ges nedan.

*Effekt hos barn med lindrig till måttlig krupp:* En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 87 barn (i åldern 7 månader till 9 år), som lades in på sjukhus med klinisk diagnos på krupp, genomfördes för att fastställa om Pulmicort suspension för nebulisator förbättrar kruppsymtomoängden eller förkortar sjukhusvistelsen. En inledande dos av Pulmicort suspension för nebulisator (2 mg) eller placebo gavs följt av antingen Pulmicort suspension för nebulisator 1 mg eller placebo var 12:e timme. Pulmicort suspension för nebulisator gav en statistiskt signifikant förbättrad kruppoäng vid 12 och 24 timmar och vid 2 timmar hos patienter med en initial kruppsymtomoängd på över 3. Sjukhusvistelsens längd reducerades också med 33 %.

*Effekt hos barn med måttlig till svår krupp:* En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie jämförde effekten av Pulmicort suspension för nebulisator och placebo vid behandling av krupp hos 83 spädbarn och barn (i åldern 6 månader till 8 år) som lades in på sjukhus för krupp. Patienterna fick antingen Pulmicort suspension för nebulisator 2 mg eller placebo var 12:e timme i högst 36 timmar eller tills de skrevs ut från sjukhuset. De totala kruppsymtomoängden fastställdes vid 0, 2, 6, 12, 24, 36 och 48 timmar efter den första dosen. Vid 2 timmar visade både gruppen som fick Pulmicort suspension för nebulisator och gruppen som fick placebo en likartad förbättring av kruppsymtomoängden,

utan någon statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna. Vid 6 timmar var kruppsymtompoängen i gruppen som fick Pulmicort suspension för nebulisator statistiskt signifikant förbättrad jämfört med placebogrupperna och denna förbättring jämfört med placebo var lika tydlig vid 12 och 24 timmar.

## **Farmakokinetik**

### *Absorption*

Hos vuxna är den systemiska tillgängligheten av budesonid efter administrering av Pulmicort suspension för nebulisator via en jetnebulisator ungefär 15% av den nominella dosen och 40% till 70% av den dos som levererades till patienterna. En mindre fraktion av det systemiskt tillgängliga läkemedlet kommer från nedsvalt läkemedel. Maximal plasmakoncentration, som uppnås omkring 10 till 30 minuter efter att nebuliseringen påbörjats, är ungefär 4 nmol/liter efter en engångsdos på 2 mg.

### *Distribution*

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

### *Metabolism*

Budesonid genomgår en omfattande ( $\approx 90\%$ ) första-passage-metabolism i levern till metaboliter med låg glukokortikosteroid aktivitet. Glukokortikosteroidaktiviteten för huvudmetaboliterna, 6-beta-hydroxibudesonid och 16-alfa-hydroxiprednisolon, är mindre än 1% av den för budesonid. Metabolismen av budesonid medieras främst av CYP3A, en subfamilj av cytokrom P450.

### *Eliminering*

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

### *Linjäritet/icke linjäritet*

Budesonids kinetik är dosproportionell vid kliniskt relevanta doser.

### *Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden*

*Pediatrik population* : Budesonid har en systemisk clearance på ungefär 0,5 liter/min hos astmatiska barn i åldern 4-6 år. Clearance per kilo kroppsvikt hos barn är ungefär 50% högre än hos vuxna. Budesonids terminala halveringstid efter inhalation är ungefär 2,3 timmar hos astmatiska barn. Detta är ungefär samma som hos vuxna. Hos astmatiska barn i åldern 4-6 år är den systemiska tillgängligheten av budesonid efter administrering av Pulmicort suspension för nebulisator via en jetnebulisator (Pari LC Jet Plus<sup>®</sup> med Pari Master<sup>®</sup> kompressor) ungefär 6% av den nominella dosen och 26 % av den dos som levereras till patienterna. Den systemiska tillgängligheten hos barn är omkring hälften av den hos friska vuxna. Maximal plasmakoncentration, som uppnås ungefär 20 min efter att nebuliseringen påbörjats, är ungefär 2,4 nmol/liter hos astmatiska barn i åldern 4-6 år efter en dos på 1 mg.

Exponeringen ( $C_{\max}$  och AUC) av budesonid efter administrering av en engångsdos på 1 mg genom nebulisering till barn i åldern 4-6 år är jämförbar med den hos friska vuxna som får samma levererade dos via samma nebulisatorsystem.

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

## **Prekliniska uppgifter**

I toxicitetsstudier har budesonid enbart medfört förväntade glukokortikoida effekter.

Budesonid har inte visat några genotoxiska effekter.

I reproduktionsstudier i djur har kortikosteroider, såsom budesonid, visat sig kunna ge upphov till missbildningar av olika slag (gomspaltor, skelettmissbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser.

## **Innehåll**

*1 endosbehållare á 2 ml innehåller: 0,25 mg respektive 0,5 mg respektive 1 mg budesonid, dinatriumedetatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80, vattenfri citronsyra, natriumcitrat, vatten för injektionsvätskor.*

## **Blandbarhet**

Pulmicort suspension för nebulisator får inte blandas med andra läkemedel förutom med koksaltlösning 9 mg/ml (0,9%) och med/eller med vätska för nebulisering innehållande terbutalin, salbutamol, fenoterol, acetylcystein, natriumkromoglikat eller ipratropiumbromid. Blandningen bör användas inom 30 minuter.

## **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

$$PEC/PNEC = 0.011/8.6 = 0.0013$$

$$PEC/PNEC \leq 0.1$$

### 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):

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

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

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 =  $9 \cdot 10^6$

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  $\mu\text{g}$ )

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

### 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 $\beta$ -hydroxy-budesonide and 16 $\alpha$ -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> ,	OECD 201	72 hour NOEC (growth rate) = 5.6 mg/L	3

Study Type	Method	Result	Reference
growth inhibition test		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](http://www.fass.se): Guidance for pharmaceutical companies [https://www.fass.se/pdf/Environmental\\_classification\\_of\\_pharmaceuticals.pdf](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

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

Endosbehållare som förvaras i öppnade kuvert ska användas inom 3 månader. Innehållet i en öppnad endosbehållare ska användas inom 12 timmar. Observera att om endast 1 ml använts är kvarvarande volym ej steril.

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas.

Endosbehållarna ska förvaras upprätt för att förhindra att suspensionen sedimenterar

Efter att ha öppnat ett kuvert ska endosbehållarna förvaras i tillslutet kuvert. Ljuskänsligt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## Förpackningsinformation

*Suspension för nebulisator 0,125 mg/ml (vitaktig suspension)*

4 x 5 x 2 milliliter endosbehållare, 155:06, F

3 x 7 x 2 milliliter endosbehållare (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

*Suspension för nebulisator 0,25 mg/ml (vitaktig suspension)*

4 x 5 x 2 milliliter endosbehållare, 171:13, F

3 x 7 x 2 milliliter endosbehållare (fri prissättning), *tillhandahålls*

*för närvarande ej*

*Suspension för nebulisator 0,5 mg/ml (vitaktig suspension)*

4 x 5 x 2 milliliter endosbehållare, 189:67, F

3 x 7 x 2 milliliter endosbehållare (fri prissättning), *tillhandahålls*  
*för närvarande ej*