

## Pulmicort<sup>®</sup> Turbuhaler<sup>®</sup>

M R F

AstraZeneca

Inhalationspulver 200 mikrog/dos  
(Inhalationsspulver)

Inflammationshämmande läkemedel för inhalation vid astma

### Aktiv substans:

Budesonid

### ATC-kod:

R03BA02

Läkemedel från AstraZeneca omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Pulmicort<sup>®</sup> Turbuhaler<sup>®</sup>** inhalationspulver 100 mikrog/dos, 200 mikrog/dos och 400 mikrog/dos

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

Pulmicort Turbuhaler 100 mikrog/dos, 200 mikrog/dos och 400 mikrog/dos har siffran två (2) i punktskrift på botten av inhalatorn.

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

## Indikationer

Bronkialastma

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot budesonid.

## Dosering

### Dosering

Doseringen av Pulmicort Turbuhaler är individuell.

Initialt vid insättande av inhalerad kortikosteroidterapi, vid terapi under perioder med svår astma eller under nedtrappning eller seponering av orala kortikosteroider bör doseringen vara:

#### *Pediatrik population*

*Barn 5-7 år:* 100-400 mikrogram per dygn fördelat på 1-4 inhalationer. Hela dygnsdosen kan ges vid ett tillfälle.

*Barn 7 år och äldre:* 100-800 mikrogram per dygn fördelat på 1-4 inhalationer. Vid dygnsdoser upp till 400 mikrogram kan hela dosen ges vid ett tillfälle.

*Vuxna:* Det normala dosområdet är 200-800 mikrogram per dygn fördelat på 2-4 inhalationer. I svårare fall kan dygnsdoser upp till 1600 mikrogram behövas. Vid dygnsdoser upp till 400 mikrogram kan hela dosen ges vid ett tillfälle.

Underhållsdosen bör vara lägsta möjliga.

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

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

Kliniska studier indikerar en högre lungdeposition av budesonid administrerat med Pulmicort Turbuhaler jämfört med Pulmicort inhalationsspray. När patienter i stabil fas ställs om från inhalationsspray till Pulmicort Turbuhaler kan en dosreduktion därför bli aktuell.

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 Turbuhaler att rekommendera framför kombinationsbehandling med orala kortikosteroider.

#### *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 avsnitt Varningar och försiktighet.

#### *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.

#### **Administreringsätt**

*Instruktion för korrekt användning av Pulmicort Turbuhaler:*

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

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

## 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 iaktas 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 Turbuhaler 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 generell 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, hämrad 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 symtomkontroll av astman uppnås.

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

### *Samtidig användning av andra läkemedel*

Samtidig användning av ketokonazol, itraconazol, 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 avsnitt 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 avsnitt 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.

#### *Synrubbing*

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

## **Interaktioner**

Metabolismen av budesonid medieras främst via CYP3A4. Hämmare av detta enzym, t.ex. ketokonazol, itraconazol och HIV-proteashämmare kan därför öka den systemiska exponeringen för budesonid flera gånger (se avsnitt 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 ökning av plasmanivåerna (i genomsnitt fyra gånger) kan förekomma om itraconazol, 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 Turbuhaler bedöms dock risken för effekter på barn som ammas vara osannolik då den systemiska exponeringen av det ammande barnet är försumbar. Pulmicort Turbuhaler 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

Organsystem	Frekvens	Läkemedelsbiverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Candidainfektioner i munhåla och svalg, pneumoni (hos KOL-patienter)
Immunsystemet	Sällsynta	Omedelbara och fördröjda överkänslighetsreaktioner inklusive

Tabell 1 Läkemedelsbiverkningar efter organsystem och frekvens		
Organsystem	Frekvens	Läkemedelsbiverkning
		utslag, kontaktdermatit, urtikaria, angioödem och anafylaktisk reaktion
Endokrina systemet	Sällsynta	Tecken och symtom på systemiska kortikosteroideffekter, inklusive hämmad binjurefunktion och hämmad längdtillväxt*
Ögon	Mindre vanliga	Katarakt** Dimsyn (se även avsnitt Varningar och försiktighet)
	Ingen känd frekvens	Glaukom
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Ångest, depression
	Sällsynta	Rastlöshet, nervositet, beteendeförändringar (främst hos barn)
	Ingen känd frekvens	Sömnstörningar, psykomotorisk hyperaktivitet, aggression
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Tremor
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Hosta, halsirritation
	Sällsynta	Bronkospasm, dysfoni, heshet
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta	Blåmärken
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelkramp

\* Gäller "Pediatrik population", se nedan

\*\* Se "Ögon" nedan

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

#### *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 inhaled budesonid och 7 278 patienter som fick placebo har slagits samman. Frekvensen av ångest var 0,52 % för inhaled budesonid och 0,63 % för placebo. Frekvensen av depression var 0,67 % för inhaled budesonid och 1,15 % för placebo.

#### *Pediatrik population*

På grund av risken för hämmad längdtillväxt i den pediatriiska populationen ska tillväxten kontrolleras regelbundet, så som beskrivs i avsnitt 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 Turbuhaler, 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 hämmad frisättning av inflammatoriska mediatorer och hämning av cytokinmedierade immunsvår, 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 binjurfunktionen än prednisolon 10 mg, visat via ACTH tester.

##### *Pediatriisk population*

Utvärderingar med spaltlampa genomfördes hos 157 barn (5-16 år gamla), som behandlats med en genomsnittlig daglig dos på 504 µg i 3-6 år. Resultaten jämfördes med 111 åldersmatchade astmatiska barn. Inhalerat budesonid var inte förknippat med ökad förekomst av bakre subkapsulär katarakt.

Hos barn från 3 års ålder har systemeffekter ej påvisats vid doser upp till 400 mikrogram/dygn. I intervallet 400-800 mikrogram per dygn kan biokemiska tecken på systempåverkan uppträda, medan sådana tecken är vanligt förekommande vid dygnsdoser över 800 mikrogram.

Astma liksom inhalede kortikosteroider kan förlångsamma längdtillväxten

En initial liten, men i allmänhet övergående, tillväxtminskning (ca 1 cm) har observerats som vanligtvis uppstår under det första behandlingsåret. Flera långtidsstudier tyder på att barn och ungdomar som behandlas med inhalerat budesonid i genomsnitt uppnår sin vuxna mållängd. I en dubbelblind långtidsstudie, där budesoniddosen 400 mikrogram dagligen gavs, blev dock barn och ungdomar som behandlades med inhalerat budesonid i genomsnitt 1,2 cm kortare som vuxna än de som randomiserades till att få placebo. Se avsnitt Varningar och försiktighet om titrering till lägsta effektiva dos och om övervakning av tillväxten hos barn.

Inhalationsterapi med budesonid är effektivt för att förhindra ansträngningsutlöst astma.

## Farmakokinetik

### *Absorption*

Efter oral inhalation via Pulmicort Turbuhaler uppnås maximala plasmakoncentrationer av budesonid (4,0 nmol/liter efter en dos på 800 µg) inom 30 minuter. Maximal plasmakoncentration och ytan under plasmakoncentration-tidskurvan ökar linjärt med dosen, men är något (20-30%) högre efter upprepade doser (3 veckors behandling) än efter en engångsdos. Lungdepositionen hos friska försökspersoner uppskattades till 34% ± 10% av den uppmätta dosen (aritmetiskt medelvärde ± SD), medan 22% fanns kvar i munstycket och resten (ungefär 45% av den uppmätta dosen) svaldes.

### *Distribution*

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

### *Metabolism*

Budesonid genomgår en omfattande (~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 friska 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 som behandlades med Pulmicort Turbuhaler (800 µg som engångsdos) uppnåddes  $C_{max}$  (4,85 nmol/liter) 13,8 minuter efter inhalation och minskade därefter snabbt; AUC var 10,3



nmol × timmar/liter. Värdet för AUC är vanligtvis jämförbart med det som observeras hos vuxna vid samma dos, men  $C_{\max}$ -värdet tenderar att vara högre hos barn. Lungdepositionen hos barn (31% av nominell dos) är likartad den som uppmätts hos friska vuxna (34% av nominell dos)

Budesonids farmakokinetik hos barn och 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, skelettmisbildningar). De djurexperimentella resultaten förefaller dock inte ha någon relevans för människa vid rekommenderade doser.

## Innehåll

### Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En uppmätt dos innehåller budesonid 100 mikrogram respektive 200 mikrogram respektive 400 mikrogram.

### Förteckning över hjälpämnen

Pulmicort Turbuhaler innehåller inga hjälpämnen.

## Blandbarhet

Ej relevant.

## 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 = 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  $\mu\text{g}$ )

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

### 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> , growth inhibition test	OECD 201	72 hour NOEC (growth rate) = 5.6 mg/L 72 hour LOEC (growth rate) = 8.6 mg/L 72 hour EC50 (growth rate) > 8.6 mg/L 72 hour NOEC (biomass) = 5.6 mg/L 72 hour LOEC (biomass) = 8.6 mg/L 72 hour EC50 (biomass) > 8.6 mg/L	3
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 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-120816.pdf.pdf](https://www.fass.se/pdf/Environmental_classification_of_pharmaceuticals-120816.pdf.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/information\\_requirements\\_en.htm](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm)
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

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras med skyddshylsan påsatt.

### Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

## Förpackningsinformation

*Inhalationspulver 100 mikrog/dos* Inhalationsspulver

200 dos(er) inhalator, 205:50, F

*Inhalationspulver 200 mikrog/dos* Inhalationsspulver

200 dos(er) inhalator, 257:99, F

*Inhalationspulver 400 mikrog/dos* Inhalationsspulver

200 dos(er) inhalator, 452:-, F