

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Bricanyl, 0,5 mg/ml, injektionsvätska/koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller:
terbutalinsulfat 0,5 mg.

Lösningen är isoton.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska/koncentrat till infusionsvätska, lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För symtomlindring av bronkkonstriktion vid astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom.

För korttidsbehandling av okomplicerat prematurt värkarbete

För att stoppa värkar mellan graviditetsvecka 22 och 37 hos patienter utan medicinsk eller obstetrisk kontraindikation mot tokolytisk behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen av Bricanyl är individuell.

Bronkospasm

Vuxna:

Subkutan injektion: ½ ampull à 1 ml (0,5 ml = 0,25 mg) injiceras upp till 4 gånger per dygn.
Vid svårare tillstånd kan 1 ampull à 1 ml (= 0,5 mg) ges.

Intravenös injektion: 0,25-0,5 mg injiceras långsamt under 5 minuter. Dosen kan upprepas med någon timmes intervall.

Pediatrisk population

Subkutan injektion: 5 µg/kg kroppsvikt (0,01 ml/kg kroppsvikt) injiceras upp till 4 gånger per dygn = 20 µg/kg kroppsvikt/dygn. Vid svårare tillstånd kan 10 µg/kg kroppsvikt (0,02 ml/kg kroppsvikt) ges.

Intravenös infusion: Behandlingen inleds med intravenöst dropp i dosen 2,5 µg/min. Vid mycket svåra tillstånd kan dosen ökas upp till 5 µg/min.

Beroende på sjukdomens svårighetsgrad kan infusionen ges intermittent eller kontinuerligt, eventuellt parallellt med konventionell infusion.

Vid korttidsbehandling av prematurt värkarbete utan andra riskfaktorer

Behandling med Bricanyl ska endast initieras av obstetriker/läkare med erfarenhet av användning av tokolytiska medel. Behandlingen bör genomföras i lokaler med lämplig utrustning för kontinuerlig övervakning av moderns och fostrets hälsostatus.

Behandlingstiden bör inte överstiga 48 timmar, eftersom data visar att den huvudsakliga effekten av tokolytisk behandling är en fördröjning av förlossningen med upp till 48 timmar; ingen statistisk signifikant effekt på perinatal mortalitet eller morbiditet har observerats i randomiserade, kontrollerade prövningar. Denna korta fördröjning kan användas för att genomföra andra åtgärder som man vet förbättrar den perinatala hälsan.

Bricanyl injektionsvätska, lösning ska ges så tidigt som möjligt efter diagnos av prematurt värkarbete och efter utvärdering av patienten för att eliminera eventuella kontraindikationer mot användning av Bricanyl injektionsvätska, lösning (se avsnitt 4.3) Detta bör omfatta en adekvat bedömning av patientens kardiovaskulära status med övervakning av hjärt-lungfunktion och EKG-övervakning under hela behandlingen (se avsnitt 4.4).

Särskilda försiktighetsåtgärder för infusion: Dosen måste titreras individuellt med hänsyn till undertryckande av kontraktioner, ökad pulsfrekvens och förändringar i blodtryck, vilka är begränsande faktorer. Dessa parametrar ska noggrant följas under behandlingen. En högsta hjärtfrekvens på 120 slag per minut hos modern ska inte överskridas.

Noggrann kontroll av hydreringsgraden är viktig för att undvika risken för lungödem hos modern (se avsnitt 4.4). Den vätskevolym i vilken läkemedlet administreras ska därför begränsas till ett minimum. Ett infusionsaggregat med droppräknare ska användas, helst en sprutpump.

Under den första timmen ges infusion i dosen 10 µg/min (= 40 droppar/min enligt spädningsförslag se 6.6). Om värkarna inte försvinner, kan dosen ökas med 5 µg/min (= 20 droppar/min enligt spädningsförslag se 6.6) var 10:e minut, dock maximalt till 25 µg/min (= 100 droppar/min enligt spädningsförslag se 6.6). Därefter minskas dosen med 5 µg/min varje halvtimme ner till underhållsdos, d v s den lägsta dos som kan ges utan att värkarna återkommer. Denna infusionsbehandling bör i regel pågå minst 8 timmar. Behandlingstiden bör inte överstiga 48 timmar.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot terbutalin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Vid prematurt värkarbete är Bricanyl injektionsvätska, lösning kontraindicerat vid följande indikationer:

- en gestationsålder på <22 veckor
- som tokolytiskt medel hos patienter med befintlig ischemisk hjärtsjukdom eller patienter med betydande riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom
- hotande abort under första och andra trimestern
- tillstånd hos moder eller foster där förlängning av graviditeten är riskfylld, t.ex. svår toxemi, intrauterin infektion, vaginal blödning till följd av placenta praevia, eklampsi eller svår preeklampsi, placentaavlossning eller navelsträngskompression
- intrauterin fosterdöd, känd letal missbildning
- befintliga medicinska tillstånd vid vilka ett betamimetikum skulle ha en ogynnsam effekt, t.ex. pulmonell hypertension och hjärtsjukdomar såsom obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati eller någon typ av obstruktion av vänsterkammerutflödet, t.ex. aortastenosis.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet ska iakttas vid svårare hjärt-kärlsjukdom (såsom ischemisk hjärtsjukdom, takyarytmi eller svårare hjärtsvikt), okontrollerad hypertyreos och obehandlad hypokalemi samt vid behandling av patienter predisponerade för trångvinkelglaukom.

Bricanyl kan ge kardiovaskulär påverkan. Det finns viss dokumentation från data efter godkännandet för försäljning och från publicerad litteratur om sällsynta förekomster av myokardiell ischemi i samband med behandling med beta-2-agonister.

Bronkospasm

Patienter med bakomliggande svår hjärtsjukdom (t.ex. ischemisk hjärtsjukdom, arytmi eller svår hjärtsvikt) som får Bricanyl ska uppmanas att kontakta läkare om de får bröstsmärtor eller andra symptom på förvärrad hjärtsjukdom. Man måste noga bedöma symptom som dyspné och bröstsmärtor, eftersom de kan ha såväl respiratoriskt som kardiellt ursprung.

Hypokalemi kan uppkomma vid beta-2-agonistbehandling och kan potentieras av samtidig behandling med xantinderivat, steroider eller diuretika och vid hypoxi. Serumkaliumnivån bör därför kontrolleras hos riskpatienter, framför allt vid behandling av svår astma med höga doser Bricanyl.

Hypokalemi kan öka benägenheten för hjärtarytmi. Försiktighet rekommenderas särskilt hos patienter som behandlas med digitalisglukosider då hypokalemi även ökar risken för digitalis toxicitet.

Vid insättning av Bricanyl till diabetiker rekommenderas extra blodglukoskontroller, då behandling med beta-2-agonister ökar risken för hyperglykemi. Hos gravida diabetiker med eller utan astma bronchiale bör speciellt risken för hyperglykemi och ketoacidosis beaktas. Insulindosen kan därför behöva justeras.

Tillförsel av Bricanyl vid akut behandling av astma kan förorsaka en ytterligare sänkning av syrgasmättningen.

Laktacidosis har rapporterats i samband med höga terapeutiska doser av kortverkande beta-agonister administrerat parenteralt eller som inhalation via nebulisator, främst hos patienter som behandlas för akut astmaexacerbation (se avsnitt 4.8 och 4.9). Hos patienter som inte svarar tillfredsställande på akutbehandling med Bricanyl, ska hänsyn tas till förekomst av laktacidosis som möjlig bidragande faktor till befintliga respiratoriska symptom.

Prematurt värkarbete

Alla beslut att påbörja behandling med Bricanyl injektionsvätska, lösning ska fattas efter noggrant övervägande av risker och fördelar med behandling.

Behandling ska endast genomföras i lokaler med lämplig utrustning för kontinuerlig övervakning av moderns och fostrets hälsostatus. Tokolys med betaagonister rekommenderas inte om hinnorna har brustit eller cervixdilatationen är mer än 4 cm.

Bricanyl injektionsvätska, lösning ska användas med försiktighet vid tokolys, och övervakning av hjärt-lungfunktion och EKG-övervakning ska ske under hela behandlingen.

Följande övervakningsåtgärder måste alltid vidtas för modern och, om möjligt/lämpligt, för fostret:

- blodtryck och hjärtfrekvens
- EKG
- elektrolyt- och vätskebalans – för övervakning med avseende på lungödem

- glukos- och laktatnivåer – med särskild hänsyn till diabetespatienter
- kaliumnivåer – betaagonister är förknippade med sänkning av serumkaliumnivån, vilket ökar risken för arytmier (se avsnitt 4.5)

Behandlingen med Bricanyl injektionsvätska, lösning ska avbrytas om tecken på myokardischemi (såsom bröstsmärta eller EKG-förändringar) utvecklas.

Bricanyl injektionsvätska, lösning ska inte användas som tokolytiskt medel hos patienter med betydande riskfaktorer för, eller misstanke om, någon typ av befintlig hjärtsjukdom (t.ex. takyarytmi, hjärtsvikt eller klaffsjukdom; se avsnitt 4.3). Vid prematurt värkarbete hos en patient med känd eller misstänkt hjärtsjukdom ska läkare med erfarenhet av kardiologi bedöma lämpligheten av behandling med Bricanyl injektionsvätska, lösning.

Lungödem

Eftersom lungödem och myokardischemi hos modern har rapporterats under eller efter behandling av prematurt värkarbete med betaagonister, ska stor uppmärksamhet ägnas åt vätskebalans och hjärt-lungfunktion. Patienter med predisponerande faktorer inklusive multipelgraviditeter, vätskeöverbelastning, maternell infektion och preeklampsi kan ha ökad risk för utveckling av lungödem. Administrering med sprutpump istället för i.v. infusion minskar risken för vätskeöverbelastning. Om tecken på lungödem eller myokardischemi utvecklas, ska man överväga att avbryta behandlingen (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Blodtryck och hjärtfrekvens

Ökningar av moderns hjärtfrekvens i storleksordningen 20 till 50 slag per minut åtföljer vanligtvis infusion av betaagonister. Moderns pulsfrekvens ska övervakas och behovet av att kontrollera sådana ökningar vid dosreduktion eller utsättning av läkemedel ska utvärderas från fall till fall. Generellt ska moderns pulsfrekvens inte tillåtas att överstiga en jämn frekvens på 120 slag per minut.

Moderns blodtryck kan falla något under infusionen; effekten är större på diastoliskt än på systoliskt blodtryck. De diastoliska blodtrycksfallen ligger vanligtvis i intervallet 10 till 20 mm Hg. Effekten av infusion på fostrets hjärtfrekvens är mindre markant, men ökningar upp till 20 slag per minut kan förekomma.

För att minimera risken för hypotoni i samband med tokolytisk behandling ska särskild försiktighet iaktas för att undvika vena cava-kompression genom att låta patienten ligga i vänster eller höger sidoläge under hela infusionen.

Diabetes

Administrering av betaagonister är förknippad med en höjning av blodglukosnivån. Därför ska glukos- och laktatnivåerna i blodet övervakas hos mödrar med diabetes och diabetesbehandlingen justeras i enlighet med dessa för att tillgodose moderns behov under tokolys (se avsnitt 4.5).

Hypertyreoidism

Bricanyl ska endast administreras med försiktighet till patienter med tyreotoxikos efter noggrann utvärdering av behandlingens fördelar och risker.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Beta-receptorblockerare (inklusive ögondroppar), i synnerhet icke-selektiva, kan helt eller delvis upphäva effekten av beta-2-receptorstimulerare.

Sex fall har rapporterats där kombinationsbehandling med salbutamol och ipratropium vid astma (nebulisator) har utlöst trångvinkelglaukom. Terbutalin interagerar sannolikt på samma sätt som salbutamol med ipratropium vid tillförsel i nebulisator. Kombinationen avråds hos predisponerade patienter.

Kaliumuttömmande medel och hypokalemi

På grund av betaagonisters hypokalemiska effekt ska samtidig administrering av Bricanyl med serumkaliumuttömmande medel som är kända för att öka risken för hypokalemi, såsom diuretika, digoxin, metylxantiner och kortikosteroider, ske med försiktighet efter noggrann utvärdering av fördelar och risker med särskild hänsyn till den ökade risken för hjärtarytmier till följd av hypokalemi (se avsnitt 4.4).

Systemiska kortikosteroider

Systemiska kortikosteroider ges ofta vid prematurt värkarbete för att förbättra fostrets lungutveckling. Det har förekommit rapporter om lungödem hos kvinnor som samtidigt behandlats med betaagonister och kortikosteroider.

Både intravenösa betaagonister och systemiska kortikosteroider är kända för att höja blodglukosnivån och kan tömma ut serumkalium, därför ska samtidig administrering ske med försiktighet och kontinuerlig patientövervakning på grund av den ökade risken för hyperglykemi och hypokalemi (se avsnitt 4.4).

Antidiabetika

Administrering av betaagonister är förknippad med en höjning av blodglukosnivån, vilket kan tolkas som en försvagning av diabetesbehandlingen; därför kan den individuella diabetesbehandlingen behöva justeras (se avsnitt 4.4).

Halogenerade anestetika

På grund av den ökade blodtryckssänkande effekten får man ökad värksvaghet med risk för blödningar; dessutom har allvarliga ventrikulära rytmrubbningar på grund av ökad hjärtreaktivitet rapporterats vid interaktion med halogenerade anestetika. Behandlingen ska om möjligt avbrytas minst 6 timmar före planerad anestesi med halogenerade anestetika.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet

Bronkospasm:

Inga kända risker vid användning under graviditet. Försiktighet rekommenderas dock under första trimestern.

Prematurt värkarbete:

Bricanyl injektionsvätska, lösning är kontraindicerat för behandling av prematurt värkarbete före en gestationsålder på 22 veckor (se avsnitt 4.3).

Övergående hypoglykemi har rapporterats hos nyfödda, prematura barn till mödrar, som behandlats med beta-2-receptorstimulerare.

Amning

Terbutalin passerar över i modersmjölk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Intensiteten på biverkningarna beror på dos och administreringssätt. En initial dositering reducerar ofta biverkningarna. De flesta av de rapporterade biverkningarna är karakteristiska för sympatomimetiska aminer och går i regel över inom de första 1-2 veckorna av behandlingen. Initialt kan minst 50 % av behandlade patienter förväntas få tremor.

I nedanstående tabell redovisas biverkningarna inom varje organsystem med följande frekvensområden: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*
Metabolism och nutrition:		Hypokalemi.		Hyperglykemi, Laktacidosis.
Psykiska störningar:				Sömnstörningar och beteendestörningar, såsom agitation, hyperaktivitet och rastlöshet.
Centrala och perifera nervsystemet:	Tremor, huvudvärk.			
Hjärtat:		Takykardi, palpitationer.		Hjärtarytmi (t.ex. förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, extrasystolier). Myokardischemi.
Magtarmkanalen:				Illamående.
Hud och subkutan vävnad:				Urtikaria och exantem.
Muskuloskeletala systemet och bindväv:		Muskelkramper.		

* Spontanrapporter från post-marketing data och därför är frekvensen att betrakta som okänd.

Prematurt värkarbete:

I en studie med 330 patienter fick 9 (2,7 %) avbryta behandlingen på grund av terbutalinrelaterade biverkningar.

De vanligaste biverkningarna av Bricanyl är korrelerade med den betamimetiska farmakologiska aktiviteten och kan begränsas eller undvikas genom noggrann övervakning av hemodynamiska parametrar, såsom blodtryck och hjärtfrekvens, och lämplig justering av dosen. De försvinner normalt när behandlingen upphör.

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*
Blodet och lymfsystemet					Ökad blödningsbenägenhet från uterus i samband med kejsarsnitt.
Metabolism och nutrition		Hypokalemi. °			Hyperglykemi.° Laktacidosis
Blodkärlet		Hypotoni (se avsnitt 4.4)°		Perifer vasodilatation.°	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Lungödem. °		
Psykiskastörningar					Sömnstörningar och beteendestörningar, såsom agitation, hyperaktivitet och rastlöshet.
Centrala och perifera nervsystemet	Tremor, huvudvärk.				
Hjärtat	Takykardi. °	Palpitationer. ° Sänkning av diastoliskt blodtryck°		Hjärtarytmi (t.ex. förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, extrasystolier). Myokardischemi. (se avsnitt 4.4)°	
Magtarmkanalen	Illamående.				
Hud och subkutan vävnad					Urtikaria och exantem.
Muskuloskeletala systemet och bindväv					Muskelkramper.

* Spontanrapporter från post-marketing data och därför är frekvensen att betrakta som okänd.

° Dessa biverkningar har rapporterats i samband med användningen av kortverkande betaagonister vid obstetriska indikationer och anses vara klasseffekter (se avsnitt 4.4).

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

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom:

Illamående, kräkningar, huvudvärk, motorisk oro, irritabilitet, excitation, tremor och somnolens. Eventuellt kramper. Takykardi, supraventrikulära och ventrikulära arytmier, palpitationer, eventuellt blodtrycksstegring eller blodtrycksfall. Metabolisk acidosis, hyperglykemi och hypokalemi (se avsnitt 4.4). I allvarliga fall eventuellt rhabdomyolys och njursvikt.

Behandling:

Om befogat, ventrikeltömning, kol. EKG-övervakning.

Vid symptomgivande takykardi ges till icke-astmatiker metoprolol (alternativt atenolol) eller propranolol (alternativt annan icke-selektiv β -blockerare) medan verapamil är att föredra till astmatiker. Ventrikulära arytmier hos astmatiker behandlas med lidokain, hos övriga med metoprolol eller propranolol.

Vid oro: Diazepam 5-10 mg iv (barn 0,1-0,2 mg/kg). Väsentligt att korrigera hypokalemi och metabolisk acidosis. Övrig symptomatisk terapi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Bronkdilaterande medel, ATC-kod: R03CC03

Terbutalin är en adrenerg beta-2-receptorstimulerare som genom selektiv stimulering av beta-2-receptorer ger bronkdilatation och uterusrelaxation. Terbutalin ökar nedsatt mukociliärt clearance vid obstruktiv lungsjukdom och underlättar därmed upptransporten av segt sekret.

Den bronkdilaterande effekten av terbutalin givet i subkutan injektion inträder inom 5 minuter och maximal effekt uppnås efter cirka 30 minuter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Huvuddelen av metabolismen sker genom sulfatering. Inga aktiva metaboliter bildas. Halveringstiden är ca 16 timmar.

Efter intravenös och subkutan tillförsel av terbutalin utsöndras 90 % renalt under 48-96 timmar varav ca 60 % utgörs av oförändrat terbutalin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den viktigaste toxiska effekten av terbutalin, vilken observerats i toxikologiska studier, är fokal myokardnekros. Denna typ av hjärttoxicitet är en välkänd klasseffekt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Saltsyra till pH 3,5

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Fysiologisk koksaltlösning bör undvikas som spädningsmedium under graviditet, eftersom det kan öka risken för lungödem vid prematurt värkarbete.

Beträffande läkemedel som Bricanyl kan blandas med, se 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i ytterförpackningen. Ljuskänsligt

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller av glas, 10x1 ml respektive 10x5 ml, i tråg av plast i vikkapsel av papper.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Anvisning om, hur ampullen ska brytas står på förpackningen.

5 mg (2 ampuller à 5 ml) kan blandas i 1 000 ml glukos- eller invertoslösning. 40 droppar ger då 10 µg.

Bricanyl injektionsvätska, lösning kan blandas med följande infusionsvätskor: glukos 55 mg/ml, natriumklorid och Ringer. Lämplig koncentration är 5 mg (2 ampuller à 5 ml) i 1 000 ml lösning, varvid 10 droppar/min ger 2,5 µg/min och 20 droppar/min ger 5 µg/min.

Färdigberedd lösning bör användas inom 12 timmar.

Bricanyl injektionsvätska, lösning bör ej tillsättas alkaliska lösningar.

Bricanyl injektionsvätska, lösning kan blandas såväl i infusionsflaskor av glas som i infusionspåsar av PVC-plast.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
151 85 Södertälje

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8489

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1970-12-18

Datum för den senaste förnyelsen: 2008-07-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2018-03-27