

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bricanyl 0,5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder: terbutalinsulfat 0,5 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bronkospasme ved bronkialastma, kronisk bronkitt, emfysem og andre lungesykdommer hvor bronkokonstriksjon er en kompliserende faktor. Sekretstagnasjon grunnet nedsatt mukociliær transport som f.eks. ved kronisk bronkitt og cystisk fibrose.

Korttidsbehandling av ukomplisert prematur fødsel

Utsettelse av fødsel mellom uke 22 og 37 av svangerskapet hos pasienter uten medisinsk eller obstetrisk kontraindikasjon for tokolytisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Individuell.

Gis intravenøst eller subkutan. 1 ml ampuller benyttes intravenøst eller subkutan. 5 ml ampuller benyttes til infusjon etter fortynning med infusjonsoppløsninger.

Bronkospasmer

Intravenøs injeksjon:

Voksne: 0,25-0,5 mg (0,5-1 ml) injiseres langsomt intravenøst. Injeksjonsoppløsningen fortynnes med sterilt fysiologisk saltvann opp til 10 ml og gis langsomt intravenøst over 5 minutter. Dosen kan måtte gjentas med korte intervaller (et par timer). Døgndosen (24 timer) bør ikke overskride 2 mg.

Subkutan injeksjon:

Voksne: 1-2 mg (2-4 ml) gis over 24 timer, delt på minst 4 doseringstilfeller.

Barn: Opp til 25 µg/kg kroppsvekt (0,05 ml/kg kroppsvekt) gis over 24 timer, delt på minst 4 doseringstilfeller.

Intravenøs infusjon:

Voksne: 1-2 mg (2-4 ml) gis over 24 timer som en kontinuerlig infusjon. En initial støtdose på opp til 0,10 mg (0,2 ml) kan gis over 10 minutter.

Barn: Opp til 25 µg/kg kroppsvekt (0,05 ml/kg kroppsvekt) gis over 24 timer som en kontinuerlig infusjon. En initial støtdose på opp til 1,5 µg/kg kroppsvekt (0,003 ml/kg kroppsvekt) kan gis over 10 minutter.

Korttidsbehandling av prematur fødsel

Behandling med Bricanyl skal kun initieres av fødselslege (obstetriker) eller lege med erfaring med bruk av tokolytiske legemidler. Dette bør utføres på et egnet sted med nødvendig utstyr for å kunne overvåke morens og fosterets helsetilstand kontinuerlig.

Varighet av behandling bør ikke overskride 48 timer, da tilgjengelig data viser at hovedeffekten av tokolytisk terapi er en utsettelse av fødsel med opptil 48 timer. Data fra randomiserte, kontrollerte kliniske studier viser ikke statistisk signifikant effekt på perinatal mortalitet eller morbiditet. Denne korte utsettelsen kan brukes til å iverksette andre tiltak som er kjent for å forbedre perinatalhelsen.

Bricanyl bør administreres så tidlig som mulig etter diagnostisering av prematur fødsel og etter vurdering av pasienten, for å utelukke eventuelle kontraindikasjoner for bruk av terbutalin (se pkt. 4.3.). Dette bør omfatte en undersøkelse av pasientens kardiovaskulære tilstand med overvåkning av kardiorespiratorisk funksjon og EKG overvåkning under hele behandlingen (se pkt. 4.4.).

Individuell titrering.

Initialt kan 5 µg/min. gis som en infusjon over 20 minutter.

Deretter kan dosen økes med 2,5 µg/min i 20 minutters intervaller inntil kontraksjonene stopper.

Mer enn 10 µg/min er sjelden nødvendig, en dose på 20 µg/min må ikke overskrides.

La infusjonen fortsette i en time med valgte infusjonshastighet, reduser deretter infusjonshastigheten med 2,5 µg/min i 20 minutters intervaller ned til den laveste vedlikeholdsdosen der kontraksjoner unngås. Behandlingsvarigheten bør ikke overstige 48 timer.

Spesiell forsiktighet ved infusjon: Dosen skal titreres individuelt, med tanke på begrensende faktorer som hemming av kontraksjoner, økt hjerterefrekvens og blodtrykksendringer. Disse parameterne bør monitoreres nøye under behandling. En maksimal hjerterefrekvens hos moren på 120 slag/minutt bør ikke overskrides (se også pkt.4.4.).

Nøye kontroll av væskeniivå er viktig for å unngå risiko for pulmonalt ødem hos moren (se pkt. 4.4.). Væskevolumet som legemidlet administreres i bør derfor være minimalt. Utstyr som kan kontrollere infusjonen bør benyttes, en pumpe er foretrukket.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Ved behandling av prematurfødsel, er Bricanyl kontraindisert ved følgende tilstander:

- enhver tilstand ved svangerskap < 22 uker.
- som tokolytisk behandling av pasienter med eksisterende iskemisk hjertesykdom eller hos pasienter med signifikante risikofaktorer for iskemisk hjertesykdom.
- truende abort under første og andre trimester.

- enhver tilstand hos moren eller fosteret hvor forlengelse av svangerskapet er risikabelt, f.eks. alvorlig toksemi, intrauterin infeksjon, vaginal blødning på grunn av placenta previa, eklampsi eller alvorlig pre-eklampsi, morkakeløsning eller dersom navlestrengen er i klem.
- intrauterin fosterdød, kjent dødelig medfødt eller dødelig kromosommisdannelse.

Bricanyl er også kontraindisert ved enhver eksisterende medisinske tilstand der beta-agonister kan ha en uheldig effekt, f.eks. ved pulmonal hypertensjon og hjertesykdommer som hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati eller andre former for obstruksjon av venstre ventrikkels utløp, f.eks. aortastenose.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Som for alle beta₂-agonister må det utvises forsiktighet hos pasienter med tyreotoksikose.

Kardiovaskulære effekter kan oppstå ved bruk av sympatomimetiske legemidler, inkludert Bricanyl. Med grunnlag i spontanrapporterte bivirkninger etter markedsføring og publisert litteratur er det funnet visse holdepunkter for at beta-agonister er assosiert med sjeldne tilfeller av kardial iskemi.

Korttidsbehandling av prematur fødsel

Enhver beslutning om å sette i gang behandling med Bricanyl bør foretas etter nøye vurdering av nytte og risiko ved behandlingen. Bricanyl bør brukes med forsiktighet under tokolyse.

Behandling bør kun utføres på egnet sted med nødvendige utstyr for å kunne overvåke morens og fosterets helsetilstand kontinuerlig. Tokolyse med beta-agonister er ikke anbefalt dersom vannet har gått eller dersom livmorhalsen har åpning på mer enn 4 cm.

Kardiorespiratorisk funksjon hos moren og, dersom praktisk mulig, for fostret bør overvåkes, gjennom hele behandlingen. Følgende parameter bør overvåkes:

- blodtrykk og hjerterefrekvens
- EKG
- elektrolytt- og væskebalanse – for å forebygge av pulmonalt ødem
- glukose og laktatverdier – særlig hos pasienter med diabetes. Ved behandling av prematurfødsel kan mødre med diabetes utvikle hyperglykemi og laktacidose ved høye doser Bricanyl. Særlig hos disse pasientene bør glukose og syre-base-balansen overvåkes nøye.
- kaliumverdier – beta-agonister er forbundet med reduksjon av serumkalium, noe som øker risikoen for arytmi (se pkt. 4.5).

Behandling bør avbrytes dersom tegn på myokardisk iskemi (som smerter i brystet eller forandringer i EKG) utvikles.

Bricanyl bør ikke brukes som et tokolytisk middel hos pasienter med signifikante risikofaktorer for hjertesykdom eller ved mistanke om noen form for hjertesykdom i anamnesen (f.eks. takyarytmier, hjertesvikt, eller hjerteklaffsykdom, se pkt. 4.3.). Ved prematur fødsel hos pasienter med kjent eller mistenkt hjertesykdom, bør en lege med erfaring innenfor kardiologi vurdere om behandlingen er hensiktsmessig før intravenøs infusjon med Bricanyl.

Pulmonalt ødem

Pulmonalt ødem og myokardiskemi er rapportert hos mødre under eller etter behandling av prematurfødsel med beta-agonister. Væskebalansen og kardiorespiratorisk funksjon bør kontrolleres

nøye. Pasienter med disponerende faktorer som flerlingesvangerskap, hypervolemi, infeksjon hos moren og pre-eklamsi, kan ha en økt risiko for utvikling av pulmonalt ødem. Administrering med pumpe, istedenfor i.v. infusjon, vil begrense risikoen for hypervolemi. Seponering av behandling bør vurderes ved tegn til utvikling av pulmonalt ødem eller myokardiskemi (se pkt. 4.2 og 4.8).

Blodtrykk og hjerterefrekvens

Ved infusjon av beta-agonister vil vanligvis morens hjerterefrekvens øke med 20 til 50 slag per minutt. Morens hjerterefrekvens bør monitoreres, og behovet for å kontrollere slike økninger ved hjelp av dosereduksjon eller seponering av legemidlet bør vurderes fra tilfelle til tilfelle. Generelt bør ikke morens hjerterefrekvens få øke til mer enn en stabil hastighet på 120 slag per minutt.

Morens blodtrykk kan falle noe under infusjon, med større effekt på det diastoliske enn det systoliske blodtrykket. Fall i det diastoliske blodtrykket er vanligvis innenfor et intervall på 10 til 20 mmHg. Påvirkningen av infusjonen på fosterets hjerterefrekvens er mindre tydelig, men en økning på opptil 20 slag per minutt kan forekomme.

For å minimere risikoen for hypotensjon som er forbundet med tokolytisk behandling bør forsiktighet utvises for å unngå cavakompresjon ved å holde pasienten i sideleie på venstre eller høyre side under infusjonen.

Diabetes

Administrering av beta-agonister er forbundet med en økning i blodglukose. Derfor bør mengden glukose og laktatverdier i blod kontrolleres hos mødre med diabetes, og diabetesbehandlingen justeres tilsvarende for å være hensiktsmessig under tokolyse for mor med diabetes (se pkt. 4.5).

Hypertyreose

Bricanyl bør kun administreres med forsiktighet til pasienter som lider av tyreotoksikose, etter nøye vurdering av nytte og risiko med behandling.

Respiratoriske indikasjoner

Pasienter med underliggende alvorlig hjertesykdom (f.eks. iskemisk hjertesykdom, arytmier eller alvorlig hjertesvikt) som behandles med Bricanyl bør instrueres om å oppsøke medisinsk hjelp dersom de opplever brystmerter eller andre symptomer på forverring av hjertesykdom. Det bør gis oppmerksomhet til vurdering av symptomer som dyspné og brystmerter, ettersom disse kan ha enten respiratorisk eller kardial opprinnelse.

Diabetespasienter som starter med terbutalinbehandling bør få kontrollert sitt blodsukker ekstra nøye, pga. faren for hyperglykemi.

Potensiell alvorlig hypokalemi kan oppstå som følge av behandling med beta₂-agonist. Spesiell forsiktighet bør utvises ved akutt alvorlig astma da risikoen kan øke ved hypoksi. Den hypokalemiske effekten kan potenseres ved samtidig behandling med andre legemidler. (Se pkt. 4.5). Det anbefales at serum kalium nivåene monitoreres i slike situasjoner.

Laktacidose er rapportert ved høye terapeutiske doser av korttidsvirkende beta-agonister, administrert parenteralt eller som inhalasjon via nebulisator, hovedsakelig hos pasienter som behandles for en akutt forverret astma (se pkt. 4.8 og 4.9). Hos pasienter som ikke responderer tilstrekkelig på akutt behandling med Bricanyl bør laktacidose vurderes som en mulig medvirkende årsak for de pågående respiratoriske symptomene.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Beta-reseptorblokkerende stoffer (inkludert øyedråper), spesielt de som er non- selektive, kan helt eller delvis inhibere effekten av beta-reseptor stimulerende midler.

Halogenerte anestetika

Halotananestetika bør unngås ved behandling med beta₂-agonister. Samtidig bruk øker risiko for hjerterytmier. Alvorlig ventrikelarytmi pga. økt hjerterefrekvens er rapportert etter samtidig bruk med halogenerte anestetika. Andre halogenerte anestetika bør brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles med beta₂-agonister. Pga. den antihypertensiv tilleggseffekten kan uterin treghet forverres og risiko for blødning økes. Behandling bør om mulig avbrytes, minst 6 timer før planlagt anestesi med halogenert anestetika.

Systemiske kortikosteroider

Systemiske kortikosteroider gis ofte under prematur fødsel for å fremme lungeutviklingen. Når beta-agonister brukes i kombinasjon med kortikosteroider og intravenøs væske øker risikoen for at pasienten utvikler pulmonalt ødem. Det er rapportert tilfeller av pulmonalt ødem hos kvinner som fikk beta-agonister og kortikosteroider samtidig.

Kortikosteroider øker blodglukose og kan redusere serumkalium. Samtidig bruk med beta-agonister krever forsiktighet og kontinuerlig monitorering av pasienten.

Antidiabetika

Administrering av beta-agonister er forbundet med en økning i blodglukose, som kan tolkes som at diabetesbehandlingen er svekket. Behandling av diabetes bør derfor tilpasses individuelt (se pkt. 4.4.).

Kaliumreduserende legemidler

Pga. den hypokalemiske effekten av beta-agonister skal andre kaliumreduserende legemidler, slik som diuretika, digoksin, metylxantiner og kortikosteroider, kun brukes med forsiktighet og etter nøye vurdering av nytte/risiko (se pkt. 4.4). Hypokalemi øker risiko for hjerterytmi og predisponerer for digoksisintoksisitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bronkospasme:

Forbigående hypoglykemi er rapportert hos nyfødte etter beta₂-agonist behandling av moren. Økning av fosterets hjerterefrekvens er påvist ved iv administrasjon av beta₂-stimulatorer i behandling av premature rier. Terbutalin i store doser kan hemme uteruskontraksjon hos fødende. Dyrestudier med høye doser har vist at beta₂-agonist har fått typiske klasse-effekter hos fosteret (forlenget drektighet, ganespalte, forsinket forbeining). Lang klinisk erfaring ved bruk av beta₂-agonister har ikke gitt holdepunkter for at dette har klinisk betydning ved terapeutiske doser. Preparatet skal bare brukes ved graviditet hvis fordelene oppveier en mulig risiko.

Prematur fødsel:

Bricanyl injeksjonsvæske er kontraindisert for behandling av prematur fødsel før svangerskapsuke 22 (se pkt. 4.3).

Amming

Terbutalin går over i morsmelk i samme konsentrasjon som i plasma. Det er lite sannsynlig at barn som ammes kan påvirkes i terapeutiske doser.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bricanyl har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Forekomst av bivirkninger er avhengig av dose og administrasjonsmåte.

Initial dosetitrering vil ofte redusere forekomst av bivirkninger.

De vanligste bivirkningene av Bricanyl samsvarer med den farmakologiske aktiviteten av beta-agonister og kan begrenses eller unngås ved hjelp av nøye overvåkning av hemodynamiske parametere, slik som blodtrykk eller hjerterefrekvens, og en passende dosejustering. De forsvinner vanligvis når behandlingen seponeres, eller spontant i løpet av de første 1-2 ukene av behandlingen.

Bivirkninger ved behandling av bronkospasme:

Organklasser	Frekvensgruppering / Bivirkning			
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjeldne (≥ 1/10000 til < 1/1000)	Ikke kjent *
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hypokalemi	Laktacidose	
Psykiatriske lidelser				Søvn- og adferdsforstyrrelser som agitasjon, hyperaktivitet og rastløshet
Nevrologiske sykdommer	Skjelving, hodepine			
Hjertesykdommer		Takykardi, hjertebank		Hjertearytmi, f.eks. atrieflimmer, supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler. Myokardiskemi (se pkt. 4.4).
Gastrointestinale sykdommer				Kvalme
Hud- og underhudssykdommer				Urtikaria og eksantem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Toniske muskelkramper		

*Basert på spontanrapporter etter markedsføring, frekvens er derfor å anse som ikke kjent.

Bivirkninger ved korttidsbehandling av ukomplisert prematur fødsel:

Organklasse-system	Frekvensgruppering / Bivirkning				
	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Ikke kjent*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer					Økt tendens til blødning i forbindelse med keisersnitt
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hypokalemi# (se pkt. 4.4)		Hyperglykemi# , laktacidose.	
Psykiatriske lidelser					Søvn- og adferdsforstyrrelser som agitasjon, hyperaktivitet og rastløshet
Nevrologiske sykdommer	Skjelving, hodepine				
Hjertesykdommer	Takykardi#*	Palpitasjoner#, redusert diastolisk trykk#		Hjertearytmier# , f.eks. atrieflimmer, supraventrikulær takykardi og ekstrasystoler, Myokardiskemi # (se pkt 4.4)	
Karsykdommer		Hypotensjon# (se pkt. 4.4)		Perifer vasodilatasjon#	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme				
Hud- og underhuds-sykdommer					Urtikaria og eksantem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett					Toniske muskelkramper
Sykdommer i respirasjonsorganer , thorax og mediastinum			Pulmonalt ødem#		

*Basert på spontanrapporter etter markedsføring, frekvens er derfor å anse som ikke kjent.

#Disse bivirkningene har vært rapportert i forbindelse med bruk av korttidsvirkende beta-agonister ved obstetriske indikasjoner og betraktes som en klasseeffekt (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: <http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema>.

4.9 Overdosering

Mulige symptomer og tegn

Hodepine, uro, skjelving, kvalme, toniske muskelkramper, hjertebank, takykardi og hjertearrytmier. Blodtrykksfall kan forekomme.

Laboratoriefunn

Hyperglykemi og laktacidose kan forekomme (se pkt. 4.4).

Beta₂-agonister kan forårsake hypokalemi som et resultat av redistribusjon av kalium.

Behandling ved overdose

Vanligvis er ingen behandling nødvendig. Hvis det mistenkes at betydlige mengder terbutalinsulfat er blitt svelget, skal følgende tiltak vurderes:

Magetømming, aktivt kull. Bestemmelse av syre-base balansen, blodsukker og elektrolytter. Overvåkning av hjerterefrekvens og rytme samt blodtrykk. Foretrukket antidot ved overdose av Bricanyl er en kardio-selektiv betablokker. Betablokkere bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere bronkospasme. Hvis beta₂-mediert reduksjon av perifer vaskulær motstand bidrar vesentlig til blodtrykksfall, bør et volumøkende legemiddel gis.

Ved premature rier

Lungeødem: Gi normaldose av et "loop"-diuretika (f.eks. furosemid) intravenøst. Økt blødningstendens i forbindelse med keisersnitt: Gi propranolol, 1-2 mg intravenøst.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektiv beta₂-agonist. ATC-kode R03C C03.

Virkningsmekanisme

Terbutalin er en adrenerg agonist med selektiv beta₂-reseptor stimulerende effekt, som relakserer den glatte bronkialmuskulaturen, inhiberer frigjøring av endogene spasmogener, inhiberer ødem forårsaket av endogene mediatorer og økt mucocilær transport samt relakserer uterus.

Etter subkutan administrering inntreffer bronkodilaterende effekt innen 5 minutter. Maksimal effekt oppnås innen 30 minutter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Biotransformasjon

Terbutalin metaboliseres vesentlig ved konjugasjon med svolvesyre og utskilles som sulfatkonjugat. Ingen aktive metabolitter dannes. Halveringstid: 16 timer.

Etter intravenøs og subkutan administrering utskilles 90 % renalt i løpet av 48-96 timer. 60 % av dette er uomdannet terbutalin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyrestudier viser ikke reproduksjonstoksiske effekter. Den vanligste toksiske effekten av terbutalin er føtal myokardial nekrose. Dette er en klasseeffekt, som ikke er mer uttalt for terbutalin enn for andre beta₂-reseptor agonister.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Saltsyre
Vann, sterilt

6.2 Uforlikeligheter

Bricanyl injeksjonsvæske må ikke blandes med alkaliske oppløsninger med pH > 7.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Beskyttet mot lys.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Glassampuller.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forslag til fortynning ved korttidsbehandling av prematur fødsel: 5 mg (2 ampuller á 5 ml) i 1000 ml isoton dextrose- eller fysiologisk saltvannsoppløsning. Tilberedt oppløsning inneholder 5 µg/ml og bør brukes innen 12 timer. Bricanyl injeksjonsvæske skal ikke fortynnes i alkaliske oppløsninger.

Saltvannsoppløsninger bør unngås hos pasienter med premature rier, da bruk av dette fortynningsmidlet synes å øke risikoen for lungeødem. Dersom saltvannsoppløsning likevel må brukes, skal pasienten overvåkes meget nøye. Bricanyl injeksjonsvæske kan tilsettes oppløsninger i glassbeholdere og PVC-beholdere.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AS
Boks 6050 Etterstad
0601 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

5617

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. oktober 1970
Dato for siste fornyelse: 13. april 2010

10. OPPDATERINGSDATO

13.10.2015