

Bricanyl® Depot

M R F

AstraZeneca

Depottablett 5 mg

(Tillhandahålls ej) (vita med gravyr A/TS 7,0 mm)

Bronkdilaterande läkemedel

Aktiv substans:

Terbutalin

ATC-kod:

R03CC03

Läkemedel från AstraZeneca omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Bricanyl® Depot depottablett 5 mg och 7,5 mg

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2018-03-27.

Indikationer

För symtomlindring av bronkkonstriktion vid astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot terbutalin eller mot något hjälpämne som anges i Innehåll.

Dosering

Vid användning som underhållsbehandling för astma ska Bricanyl Depot endast ges som tillägg till inhaled kortikosteroid, när adekvat behandling med kortikosteroider inte är tillräcklig.

Dosering

Doseringen av Bricanyl Depot är individuell.

Vuxna och barn >12 år:

Vid lindriga symtom är normal underhållsdos 1 depottablett à 5 mg morgon och kväll. Vid behov kan dosen ökas till 1 depottablett à 7,5 mg morgon och kväll.

Pediatrisk population

Barn 8-12 år:

1 depottablett à 5 mg morgon och kväll.

Administreringssätt

Depottabletterna får inte delas eller tuggas utan ska sväljas hela tillsammans med vätska.

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. Patienter med bakomliggande svår hjärtsjukdom (t.ex. ischemisk hjärtsjukdom, arytmier 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 Depot.

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

Vid användning som underhållsbehandling för astma ska Bricanyl Depot endast ges som tillägg till inhaled kortikosteroid, när adekvat behandling med kortikosteroider inte är tillräcklig.

Patienter med kronisk astma som kräver underhållsbehandling med beta-2-agonister ska även få optimal antiinflammatorisk behandling, t.ex. inhaled kortikosteroider. Dessa patienter måste rådas att fortsätta sin antiinflammatoriska behandling efter insättandet av Bricanyl Depot, även när symtomen minskar. Om symtomen kvarstår eller om behandlingen med beta-2-agonister behöver öka, indikerar detta en försämring av det bakomliggande tillståndet och motiverar omvärdering av behandlingen.

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

Patienten bör instrueras att söka läkare om tidigare effektiv dos inte längre ger samma symptomlindring. Det kan vara ett tecken på att astman förvärrats och att en omvärdering av behandlingen kan behöva göras.

Interaktioner

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

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, 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 Varningar och försiktighet).

Kombinationen kan kräva dosanpassning.

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.

Halogenerade anestetika

Halogenerade anestetika ska användas med försiktighet tillsammans med beta-2-agonister eftersom det ökar risken för hjärtarytmier. Kombinationen kan kräva dosanpassning om möjligt bör behandling med terbutalin avbrytas minst 6 timmar före planerad anestesi med halogenerade anestetika.

Graviditet

Inga teratogena effekter har observerats vid användning under graviditet. Försiktighet rekommenderas dock under första trimestern.

Orala beta-2-agonister med långsam frisättning för behandling av astma och andra lungsjukdomar ska användas med försiktighet under graviditetens slutskede på grund av den tokolytiska effekten.

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.

Trafik

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

Biverkningar

Intensiteten på biverkningarna beror på dos. 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)*
Metabolism och nutrition:		Hypokalemi.	
Psykiska störningar:			Sömnstörningar och beteendestörningar, såsom agitation, hyperaktivitet och rastlöshet.
Centrala och perifera nervsystemet:	Tremor, huvudvärk.		
Hjärtat:		Takykardi, palpitationer.	Hjärtarytmi (t.ex. förmaks flimmer, 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.

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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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. 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.

Farmakodynamik

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. Bricanyl Depot har bronkdilaterande effekt i upp till 12 timmar.

Bricanyl Depot depottabletter ger en successiv utlösning av aktiv substans. Därigenom förlängs absorptionsfasen så att dosering kan ske var 12:e timme med bibehållen bronkospasmolytisk effekt.

Farmakokinetik

Efter oral tillförsel sker en betydande första-passage-metabolism i tarmvägg och lever, vilket medför att biotillgängligheten blir ca 10 %. Huvuddelen av metabolismen sker genom sulfatering. Inga aktiva metaboliter bildas. Efter oral tillförsel utsöndras terbutalin huvudsakligen i konjugerad form. Maximal plasmakoncentration uppnås efter 2-6 timmar. Efter kvälldosering uppnås maximal plasmakoncentration något senare.

Konstituentia i Bricanyl Depot bildar ett i digestionsvätskorna olösligt poröst skelett. Det tömda skelettet kan ibland i helt skick passera mag-tarmkanalen och komma ut med avföringen.

Prekliniska uppgifter

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

Innehåll

1 depottablett 5 mg innehåller: terbutalinsulfat 5 mg, stearylalkohol, vinsyra, kolloidal vattenfri kiseldioxid, polyvinylklorid, etylcellulosa.

1 depottablett 7,5 mg innehåller: terbutalinsulfat 7,5 mg, stearylalkohol, vinsyra, kolloidal vattenfri kiseldioxid, polyvinylklorid, etylcellulosa.

Miljöpåverkan

Terbutalin

Miljörisk: Användning av terbutalin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Terbutalin är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Terbutalin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

$PEC/PNEC = 0.0037/240 = 0.0000154$

$PEC/PNEC \ll 0.1$

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

The PEC is based on following data:

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

$$PEC (\mu\text{g/L}) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\begin{aligned} PEC &= 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 27.02 \cdot (100 - 0) \\ &= \underline{0.0037 \mu\text{g/L}} \end{aligned}$$

A (kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA

= 27.02 kg/year

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 (default as no data is available)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref.1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref.1)

(Note: The factor 10^9 converts the quantity used from kg to μg).

Metabolism

Terbutaline is metabolised and excreted as the sulphate conjugate with no active metabolites being formed (Ref. 2). Note: Whilst terbutaline is metabolised in humans, little is known about the ecotoxicity of the metabolites. Hence, as a worst case, for the purpose of this calculation, it is assumed that 100% of excreted metabolites have the same ecotoxicity as parent terbutaline.

Ecotoxicity data

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref
E _r C ₁₀ - Based on Growth Rate	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (formerly known as <i>Selenastrum capricornutum</i>)	Green Alga	OECD 201	72 h	300 mg/L Note 1	3
E _r C ₅₀ - Based on Growth Rate					>500 mg/L Note 1	
EC ₅₀ - Based on Immobilisation	<i>Daphnia magna</i>	Giant Water Flea	OECD 202	48 h	240 mg/L Note 1	
LOEC - Based on Immobilisation					100 mg/L Note 1	
NOEC - Based on Immobilisation					50 mg/L Note 1	
EC ₅₀ - Based on Mortality	<i>Danio rerio</i> (formerly known as <i>Brachydanio rerio</i>)	Zebra Fish	OECD 203	96 h	>1000 mg/L Note 1	
NOEC - Based on Mortality					1000 mg/L Note 1	

Note 1: Results are expressed as nominal concentrations.

PNEC (Predicted No Effect Concentration)

Short-term tests have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. Therefore, the PNEC is based on the acute toxicity (E/LC50) to the giant water flea (*Daphnia magna*), the most sensitive species, and an assessment factor of 1000 is applied, in accordance with ECHA guidance (Ref. 4).

$$\text{PNEC} = 240000 \mu\text{g/L} / 1000 = 240 \mu\text{g/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 0.0037 \mu\text{g/L} / 240 \mu\text{g/L} = 0.0000154$$

PEC/PNEC << 0.1 which justifies the phrase "Use of terbutaline sulphate has been considered to result in insignificant environmental risk."

In Swedish: "Användning av terbutalin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan."

Environmental Fate Data

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Ref
Percentage DOC Removal	Aerobic biodegradation ISO 7827-1984E	36 mg Carbon/L	28 d	5 %	3

Biodegradation

Terbutaline sulphate is not readily degradable, and since no other biodegradation data is available, the substance has been assigned the phrase "Terbutaline sulphate is potentially persistent".

In Swedish: "Terbutalin är potentiellt persistent" under the heading "Nedbrytning".

Physical Chemistry Data

Endpoint	Method	Result	Ref
Dissociation Constant	Not specified	pKa = 8.8	4
		pKa = 10.1	
		pKa = 11.2	
Water Solubility	Not specified	1g/1.5ml (666.7g/L) Note 2	5
Partition Coefficient Octanol Water		Log P = 0.9 Note 2	

Note 2: The reported Log P is a measured distribution coefficient.

Bioaccumulation

Since Log P < 4, the phrase "Terbutaline sulphate has low potential for bioaccumulation" is assigned.

In Swedish: "Terbutalin har låg potential att bioackumuleras" under the heading "Bioackumulering".

References

1. [ECHA] European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment (Version 3.0). February 2016.
2. Electronic Medicines Compendium, SmPC Bricanyl <https://www.medicines.org.uk/emc/> (accessed September 2019).
3. Report No: SR99250-01 3/92. Environmental assessment of the pharmaceutical agent 'A003' from AB Astra. Toxicon. April 1992.
4. S1.03 Marketing, General Properties, Terbutaline Sulphate Drug Substance, Respiratory Use. AstraZeneca. Doc ID-000329236, Version 3.0.
5. Drugbank. Terbutaline. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00871> Accessed 16/9/2022

Hållbarhet, förvaring och hantering

Bricanyl Depot får inte dosdispenseras.

Förpackningsinformation

Depottablett 5 mg (vita med gravyr A/TS 7,0 mm)

100 styck burk, *tillhandahålls ej*

Depottablett 7,5 mg (vita, runda med gravyr A/BD 7,0 mm)

100 styck burk, *tillhandahålls ej*