Bricanyl® Turbuhaler®

AstraZeneca

Inhalationspulver 0,25 mg/dos
(En vit inhalator med blått vred och vit skyddshylsa)

Bronkdilaterande läkemedel

Aktiv substans:
Terbutalin

ATC-kod:
R03AC03

Läkemedel från AstraZeneca omfattas av Läkemedelsförsäkringen
.

Texten nedan gäller för:
Bricanyl® Turbuhaler® inhalationspulver 0,25 mg/dos och 0,5 mg/dos

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

Bricanyl Turbuhaler 0,25 mg/dos och 0,5 mg/dos har siffran ett (1) i punktskrift på botten av inhalatorn.

Texten är baserad på produktresumé: 10 januari 2023.

Indikationer

För symtomlindring av bronkkonstriktion vid astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (terbutalin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Bricanyl Turbuhaler ska användas vid anfallskupering.

Dosering

Doseringen är individuell.

Vuxna och barn över 12 år:
0,25-0,5 mg vid behov.
Den totala dygnsdosen bör inte överstiga 6 mg.

Pediatrisk population
Barn 3-12 år:
0,25-0,5 mg vid behov.
Den totala dygnsdosen bör inte överstiga 4 mg.

Administreringssätt

Turbuhaler är inandningsdriven, vilket innebär att substansen följer med den inandade luften ned till luftvägarna när patienten inhalerar genom munstycket.

Observera: Det är viktigt att instruera patienten

- att noggrant läsa den bruksanvisning som ingår i bipacksedeln som finns i varje förpackning
- att andas in djupt och kraftigt genom munstycket för att säkerställa att en optimal dos når lungorna
- att aldrig andas ut genom munstycket
- att sätta tillbaka skyddshylsan på Bricanyl Turbuhalern efter användning.

Det kan hända att patienten inte känner någon smak eller på annat sätt märker läkemedlet eftersom mängden av de verksamma ämnena i varje dos är mycket liten.
Behandling med Bricanyl Turbuhaler är effektiv även vid akuta astmaattacker, då patienten har ett lågt inspiratoriskt flöde.

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, 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 Turbuhaler.

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

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

Patienter som förskrivs regelbunden antiinflammatorisk behandling ska rådas att fortsätta ta sin antiinflammatoriska medicinering även när symtomen lindras och de inte behöver Bricanyl Turbuhaler.

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

Överanvändning av kortverkande betaagonister kan maskera progressionen av den bakomliggande sjukdomen och bidra till försämrad astmakontroll, vilket leder till en ökad risk för svåra astmaexacerbationer och dödlighet.

Patienter som tar terbutalin "vid behov" mer än två gånger i veckan ska utvärderas för lämplig justering av behandlingen eftersom dessa patienter löper risk för överanvändning av terbutalin.

Vid varje inhalation kommer en del av den administrerade dosen att avsättas i munhålan. För att minimera onödig systemisk exponering för terbutalin ska patienterna rekommenderas att skölja munnen efter varje användning, när detta är möjligt.

Bricanyl Turbuhaler innehåller laktosmonohydrat (mindre än 1 mg per inhalation). Denna mängd orsakar vanligtvis inga problem för laktosintoleranta personer. Laktos kan innehålla små rester av mjölkprotein. Hos patienter med överkänslighet mot mjölkprotein kan dessa små rester orsaka allergiska reaktioner. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos -galaktosmalabsorption.

Interaktioner

Betareceptorblockerare (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 avsnitt 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 och om möjligt bör behandling med terbutalin avbrytas minst 6 timmar före planerad anestesi med halogenerade anestetika.

Graviditet

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

Fertilitet

Det finns inga humandata för potentiell effekt på fertilitet. Vid en studie på han- och honråttor sågs ingen effekt på fertiliteten.

Trafik

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

Biverkningar

Intensiteten på biverkningarna beror på dos.
Vid inhalering av rekommenderade doser är frekvensen systemiska biverkningar låg.
De flesta av de rapporterade biverkningarna är karakteristiska för sympatomimetiska aminer och går i regel över inom de första 1-2 veckorna av behandlingen

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

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens*
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. förmaksflimmer, supraventrikulär takykardi, extrasystolier). Myokardischemi.
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:			Bronkospasm. **
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.
** Inhalationsläkemedel kan genom okända mekanismer orsaka bronkospasm.

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

Överdosering

Det finns en risk för successiv ansamling av torrt pulver i munstycket på Bricanyl Turbuhaler. Detta pulver kan lossna om inhalatorn tappas eller faller ner (t.ex. från ett bord) i slutet av dess livslängd. För att minimera onödig systematisk exponering av terbutalin, ska patienterna rekommenderas att skölja munnen efter varje användning, när detta är möjligt.

Symtom:
Illamående, kräkningar, huvudvärk, motorisk oro, irritabilitet, excitation, tremor, somnolens. Eventuellt kramper. Takykardi, supraventrikulära och ventrikulära arytmier, palpitationer, eventuellt blodtrycksstegring eller blodtrycksfall. Metabolisk acidos, hyperglykemi och hypokalemi. I allvarliga fall eventuellt rhabdomyolys och njursvikt.

Behandling:
Om befogat, ventrikeltömning, kol. EKG-övervakning. Vid symtomgivande takykardi ges till icke-astmatiker metoprolol (alternativt atenolol) eller propranolol (alternativt annan icke selektiv betablockerare) medan verapamil är att föredra till astmatiker. Ventrikulära arytmier behandlas hos astmatiker med lidokain, hos övriga med metoprolol eller propranolol.
Vid oro: Diazepam 5-10 mg i.v. (barn 0,1-0,2 mg/kg). Väsentligt att korrigera hypokalemi och metabolisk acidos. Övrig symtomatisk terapi.

Farmakodynamik

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

Inhalerat terbutalin verkar inom några minuter och har en duration på upp till 6 timmar.

Farmakokinetik

Efter inhalation via Turbuhaler är den absoluta biotillgängligheten i lungorna cirka 16 % av den administrerade dosen vid ett normalt inspiratoriskt flöde. Efter administrering av en engångsdos på 1,5 mg (3 inhalationer av 0,5 mg) uppnåddes maximal plasmakoncentration (C_{max}) av terbutalin på 12 nmol/l cirka 1,3 timmar efter dosering (t_{max}). Ytan under plasmakoncentration-tidskurvan (AUC_{inf}) var 96,6 nmol * tim/l och elimineringshalveringstiden ($t_{1/2}$) var cirka 12 timmar. Terbutalin metaboliseras huvudsakligen genom konjugering med svavelsyra och utsöndras som sulfatkonjugat. Inga aktiva metaboliter bildas.

Prekliniska uppgifter

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

Bricanyl hade ingen effekt på fertilitet, hos han- och honråttor, vid orala doser upp till 50 mg/kg.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje levererad dos innehåller:
terbutalinsulfat 0,2 mg (motsvarande 0,25 mg uppmätt dos) eller 0,4 mg (motsvarande 0,5 mg uppmätt dos).

Hjälpämne(n) med känd effekt

Bricanyl Turbuhaler 0,25 mg/dos: Varje levererad dos innehåller cirka 0,7 mg laktosmonohydrat.
Bricanyl Turbuhaler 0,5 mg/dos: Varje levererad dos innehåller cirka 0,4 mg laktosmonohydrat.

Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat (som kan innehålla rester av mjölkprotein).

Blandbarhet

Ej relevant.

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<< 0.1

EnvironmentalRisk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

The PEC is based on following data:

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

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

$PEC = 1.37 * 10^{-6} * 27.02 * (100 – 0)$

$= \underline{0.0037\ \mu g/L}$

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 = $10*10^{6}$
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_rC10 - Based on Growth Rate	*Pseudokirchneriella subcapitata* (formerly known as *Selenastrum capricornutum)*	Green Alga	OECD 201	72 h	300 mg/L Note 1	3
E_rC50 - Based on Growth Rate					>500 mg/L Note 1	
EC50 - Based on Immobilisation	*Daphnia magna*	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	
				96 h		

EC50 – Based on Mortality	*Danio rerio* (formerly known as *Brachydanio rerio)*	Zebra Fish	OECD 203		>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).

PNEC = 240000 µg/L / 1000 = 240 µg/L

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.0037 µg/L /240 µg/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		Time	Result	Ref

		Test Substance Concentration			
Percentage DOC Removal	Aerobic biodegradation ISO 7827-1984 E	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

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras med skyddshylsan påsatt.

Särskilda anvisningar för destruktion

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

Förpackningsinformation

Inhalationspulver 0,25 mg/dos En vit inhalator med blått vred och vit skyddshylsa
120 dos(er) inhalator, 105:61, F
Inhalationspulver 0,5 mg/dos En vit inhalator med blått vred och vit skyddshylsa
120 dos(er) inhalator, 110:92, F