

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buscopan 20 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Hyoskiinibutyylibromidi 20 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön tai melkein väritön liuos

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ruokatorven, mahalaukun ja suoliston spastiset kivut ja motiliteettihäiriöt. Sappiteiden, haiman, virtsateiden ja synnyttelinten spastiset tilat. Toiminnallisten ja elimellisten spasmien erotusdiagnoosi röntgenologiassa, esim. gastroduodenaalinen endoskopia.

4.2 Annostus ja antotapa

Äkillisissä kivuissa 1 ampulli useita kertoja päivässä. Suurinta suositeltua vuorokausiannosta (100 mg) ei pidä ylittää. Ruiskutetaan lihakseen, ihon alle tai hitaasti laskimoon.

Buscopan-injektionestettä ei saa käyttää yhtäjaksoisesti päivittäin tai pitkiä ajanjaksoja ilman, että vatsan alueen kivun syy selvitetään.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hoitamaton ahdaskulmaglaukooma
- prostatahypertrofia, johon liittyy virtsaretentio
- maha-suolikanavan stenoosi
- suolilama tai suolitukos
- megakoolon
- takykardia
- myasthenia gravis

Buscopan-injektiota ei saa antaa lihakseen potilaille, joita hoidetaan antikoagulanteilla, koska injektio saattaa aiheuttaa lihaksensisäisen verenpurkauksen. Näille potilaille voidaan käyttää ihonalaista tai laskimonsisäistä antoreittä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaan vatsan alueen kova, selittämätön kipu jatkuu tai pahenee tai kipuun liittyy oireita kuten kuume, pahoinvointi, oksentelu, muutokset suolten liikkeissä, vatsan aristus, alentunut verenpaine, pyörtyminen tai verta ulosteissa, on oireiden syiden selvittämiseksi tehtävä tarpeelliset diagnostiset

tutkimukset.

Antikolinergisten aineiden kuten Buscopanin antaminen saattaa nostaa silmänsisäistä painetta potilailla, joilla on diagnosoimaton ja siksi hoitamaton ahdaskulmaglaukooma. Siksi potilaiden tulee hakeutua kiireellisesti silmälääkärin luo siinä tapauksessa, että heille Buscopanin injisoinnin jälkeen kehittyä silmäkipua ja silmien punoitusta, mikä voi aiheuttaa näkökyvyn hämärtymistä.

Parenteraalisen annon jälkeen on havaittu anafylaksiaa, shokki mukaanlukien. Kuten muidenkin vastaavia reaktioita aiheuttavien lääkkeiden käytön yhteydessä Buscopania parenteraalisesti saaneita potilaita pitää tarkkailla.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa Buscopan-valmistetta parenteraalisesti potilaille, joilla on sydänsairaus. Näiden potilaiden tarkkailu on suositeltavaa.

Buscopan sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per millilitra eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkkeiden kuten esim. tri- tai tetrasyklisen masennuslääkkeiden, antihistamiinien, antipsykoottien, amantadiinin, kinidiinin, disopyramidin ja muiden antikolinergien (esim. tiotropium, ipratropium tai atropiinin kaltaiset yhdisteet) antikolinerginen vaikutus saattaa voimistua.

Samanaikainen käyttö dopamiiniantagonistien kanssa, esim. metoklopramidin, saattaa alentaa molempien lääkkeiden tehoa maha-suolikanavan alueella.

Buscopan voi lisätä β -adrenergisten lääkeaineitten takykardista vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Hyoskiinibutyylibromidin käytöstä raskaana oleville naisille on rajoitetusti tietoa.

Imetys

Buscopan-injektionesteen tai sen metaboliittien erittymisestä äidinmaitoon ei ole riittävästi tietoa.

Varoitoimenpiteenä on suositeltavampaa välttää Buscopan-injektionestettä raskauden ja imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeet eivät ole osoittaneet suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia reproduktiivisen toksisuuden suhteen (ks. kohta 5.3).

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille pitää kuitenkin kertoa, että he saattavat kokea hoidon aikana haittavaikutuksena silmien akkommodaatiohäiriöitä tai heitehuimausta. Siksi suositellaan varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä, kuten auton ajossa tai koneiden käytössä. Potilaita tulee neuvoa välttämään vaarallisia tehtäviä, kuten autolla ajamista tai koneiden käyttämistä, jos edellä mainittuja haittavaikutuksia esiintyy.

4.8 Haittavaikutukset

Monet haittavaikutukset liittyvät Buscopanin antikolinergiseen vaikutukseen. Antikolinergiset

haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Immuunijärjestelmä

Tuntematon anafylaktinen sokki*, kuolemaan johtava reaktio mukaan luettuna*, anafylaktiset reaktiot*, hengenahdistus*, ihoreaktiot*, urtikaria*, ihottuma*, ihon punoitus*, kutina*, yliherkkyys*

Silmät

Yleinen akkommodaatiohäiriö
Tuntematon mydriaasi*, silmän sisäisen paineen nousu*

Sydän

Yleinen takykardia

Verisuonisto

Yleinen heitehuimaus
Tuntematon verenpaineen aleneminen*, punastuminen*

Ruoansulatuselimistö

Yleinen kuiva suu

Iho ja ihonalainen kudος

Tuntematon epänormaali hikoilu *

Munuaiset ja virtsatiet

Tuntematon virtsaretentio*

* Tämä haittavaikutus on havaittu myyntiluvan myöntämisen jälkeen. 95 %:n varmuudella esiintymistiheysluokka ei ole suurempi kuin yleinen, mutta se saattaa olla matalampi. Tarkempi esiintymistiheyden arviointi ei ole mahdollista, koska haittavaikutusta ei esiintynyt 185 potilaan kliinisestä tutkimuksesta koostetussa tietokannassa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet:

Yliannostustapauksessa voidaan havaita antikolinergisiä vaikutuksia.

Hoito:

Tarvittaessa voidaan antaa parasymptomimeettisiä lääkkeitä. Glaukoomapotilaille pitää hakea kiireellisesti silmälääkärin apua. Kardiovaskulaariset komplikaatiot pitää hoitaa normaalien hoitoperiaatteiden mukaan. Respiratorisessa paralyysitapauksessa intubaatiota ja keinokeuhon hengitystä on harkittava. Virtsaretentio saattaa vaatia katetrisaation. Lisäksi tulee käyttää tarkoituksenmukaisia tukihoidonmuotoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Suoliston toiminnallisten häiriöiden lääkkeet; ATC-koodi: A03BB01

Buscopanin vaikuttavan aineen hyoskiinibutyylibromidin vaikutus kohdistuu sisäelinten seinämän sileän lihaksiston parasympaattisiin ganglioihin, joissa se salpaa impulssien kulun. Sillä on spasmolyttinen vaikutus maha-suolikanavan, sappiteiden, virtsateiden ja sukupuolielimien sileään lihakseen. Kvaternäärisenä ammoniumjohdoksena hyoskiinibutyylibromidi ei läpäise veri-aivo-estettä, siksi antikolinergisiä haittavaikutuksia keskushermostossa ei ilmene.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Intravenoosisen antotavan jälkeen hyoskiinibutyylibromidi jakautuu nopeasti ($t_{1/2\alpha} = 4$ min, $t_{1/2\beta} = 29$ min) kudoksiin. Jakautumistilavuus (V_{ss}) on 128 l (vastaa n. 1,7 l/kg).

Koska hyoskiinibutyylibromidilla on suuri affiniteetti muskariini- ja nikotiinireseptoreihin, se jakaantuu pääasiassa vatsan ja lantion alueen lihassoluihin, kuin myös vatsan alueen elinten intramuraalisiin ganglioihin. Hyoskiinibutyylibromidin sitoutuminen plasman proteiineihin (albumiini) on noin 4,4 %. Eläinkokeet osoittavat, että hyoskiinibutyylibromidi ei läpäise veri-aivoestettä, mutta tästä ei ole saatavilla kliinistä tutkimustietoa. Hyoskiinibutyylibromidilla (1 mM) on havaittu olevan vuorovaikutusta koliinin siirtymisessä (1,4 nM) ihmisen istukan epiteelisoluissa *in vitro*.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Pääasiallinen aineenvaihduntareitti on esterisidoksen hydrolyyttinen hajoaminen.

Terminaalisen eliminaatiofaasin ($t_{1/2\gamma}$) puoliintumisaika on n. 5 tuntia. Kokonaispuhdistuma on 1,2 l/min. Kliiniset tutkimukset radioaktiivisella hyoskiinibutyylibromidilla osoittivat, että laskimonsisäisen annon jälkeen 42-61 % radioaktiivisesta annoksesta erittyi munuaisten kautta ja 28,3-37 % ulosteiden kautta. Muuttumattoman virtsaan erittyvän vaikuttavan aineen osuus oli noin 50 %. Munuaisten kautta erittyvät metaboliitit sitoutuvat huonosti muskariinireseptoreihin, eikä niillä ajatella olevan vaikutusta hyoskiinibutyylibromidin tehoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hyoskiinibutyylibromidin akuutti toksisuus on alhainen; oraaliset LD_{50} -arvot olivat 1000-3000 mg/kg hiirillä, 1040-3300 mg/kg rotilla ja 600 mg/kg koirilla. Toksisia merkkejä olivat ataksia ja alentunut lihastonus, lisäksi hiirillä vapina ja kouristukset, koirilla mydriaasi, limakalvojen kuivuminen ja takykardia. Hengityksen pysähtymisestä johtuvia kuolemia ilmeni 24 tunnin sisällä.

Hyoskiinibutyylibromidin i. v. LD_{50} -arvot olivat 10-23 mg/kg hiirillä ja 18 mg/kg rotilla.

Yli 4 viikkoa kestäneissä toistetulla oraalilla annoksella tehdyissä toksisuustutkimuksissa rotilla NOAEL-annos (no-observed adverse effect level) oli 500 mg/kg. Vaikuttamalla viskeraalisen alueen parasympaattiseen ganglioon hyoskiinibutyylibromidi (2000 mg/kg) lamaannutti maha-suolikanavan toiminnan ja aiheutti ummetuksen. Yksitoista rottaa viidestäkymmenestä kuoli. Hematologia ja kliinisen kemian tulokset eivät osoittaneet annoksesta johtuvia poikkeamia.

Yli 26 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa rotat sietivät 200 mg/kg annoksen, kun taas 250 ja 1000 mg/kg annoksella maha-suolikanavan toiminta heikkeni ja esiintyi kuolemia. 39 viikkoa kestäneessä oraalilla annoksella (kapseli) koirille tehdyssä tutkimuksessa NOAEL-annos oli 30 mg/kg. Suurin osa kliinisistä oireista oli verrattavissa hyoskiinibutyylibromidin korkeiden annosten (200 mg/kg) aiheuttamiin akuutteihin vaikutuksiin. Haitallisia histopatologisia löydöksiä ei havaittu. 4 viikkoa kestävässä tutkimuksessa rotat sietivät hyvin toistetun i. v. 1 mg/kg annostelun. Annoksella 3 mg/kg ilmeni injisoinnin jälkeen välittömästi kouristuksia. Rotat, jotka saivat 9 mg/kg annoksen, kuolivat hengityshalvauksen vuoksi.

Koirilla, joita käsiteltiin yli 5 viikon ajan i. v. annoksilla 2 x 1 mg/kg, 2 x 3 mg/kg ja 2 x 9 mg/kg, oli annoksesta riippuvaista mydriaasia (kaikilla käsitellyillä eläimillä); lisäksi todettiin 2 x 9 mg/kg annoksella ataksiaa, syljeneritystä ja vähentynyttä eläimen painoa ja ruuan nauttimista. Liuokset olivat paikallisesti hyvin siedettyjä.

Toistetusti annetun i. m. injektion jälkeen 10 mg/kg annos kestiin systeemisesti hyvin, mutta lihasleesioiden injisointialueella lisääntyivät selvästi verrattuna verrokkirottiin. Annoksilla 60 mg/kg ja 120 mg/kg kuolleisuus oli korkea ja paikalliset vauriot lisääntyivät annoksesta riippuvaisesti.

Ruokaan lisättyä hyoskiinibutyylibromidi ei ollut rotalla sikiötoksinen eikä teratogeeninen 200 mg/kg p.o. eikä 200 mg/kg nenä-mahaletkuruokinnalla tai annettuna subkutaanisesti 50 mg/kg (kanit). Fertiliiteetti ei vähentynyt 200 mg/kg p.o. annoksilla. Kuten muillakin kationisilla lääkeaineilla, hyoskiinibutyylibromidilla on vuorovaikutusta koliinin kuljetuksessa ihmisen istukan epiteelisolussa *in vitro*. Hyoskiinibutyylibromidin siirtymistä sikiöön ei ole todistettu.

Hyoskiinibutyylibromidi peräpuikkoja siedettiin paikallisesti hyvin.

Buscopanilla tehdyissä yli 28 päivää kestäneissä erityistutkimuksissa, joissa käytettiin toistettua i. m. injektioa 15 mg/kg, tutkittiin paikallista lääkkeensietokykyä koirilla ja apinoilla. Vain koirilla havaittiin injektioalueella pieniä paikallisia nekrooseja. Buscopania kestiin hyvin myös kaniinin korvan valtimoissa ja laskimoissa. *In vitro* tutkimuksessa 2 % Buscopan-injektio-liuos ei osoittanut hemolyyttistä vaikutusta sekoitettaessa sitä 0,1 ml:aan ihmisen verta.

Hyoskiinibutyylibromidi ei osoittanut mutageenista tai klastogeenista vaikutusta Ames testissä, *in vitro* geenimutaatio-määrityksessä mammalia V79 soluilla (HPRT testi) eikä *in vitro* kromosomiberraatio-testissä ihmisen perifeerisissä lymfosyyteissä. Hyoskiinibutyylibromidi oli negatiivinen rotan luuytimen mikrotumatestissä *in vivo*.

In vivo karsinogeenisuustutkimuksia ei ole. Hyoskiinibutyylibromidi ei osoittautunut kasvaimia aiheuttavaksi kahdessa tutkimuksessa, joissa rotille annettiin 1000 mg/kg annos 26 viikon ajan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

5 x 1 ml, väritön lasiampulli.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Opella Healthcare France SAS
157 avenue Charles de Gaulle
92200 Neuilly-sur-Seine
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

1923

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.07.1965
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04.09.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.07.2023

Produktresumé

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Buscopan 20 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Hyoscinebutylbromid 20 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar, färglös eller nästan färglös lösning

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Spastisk smärta och mobilitetsstörningar i matstrupe, magsäck och tarm. Spasticitet i gallvägarna, bukspottkörteln, urinvägarna och de kvinnliga reproduktionsorganen. Differentialdiagnos av funktionella och organiska spasmer vid radiologi, vid t.ex gastroduodenal endoskopi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vid akut smärta 1 ampull flera gånger om dagen. Den maximala rekommenderade dagliga dosen (100 mg) bör inte överskridas. Administreras som intramuskulär, subkutan eller långsam intravenös injektion.

Buscopan injektionsvätska, lösning ska inte användas kontinuerligt dagligen eller under längre perioder utan att klargöra orsaken till magsmärtorna.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- obehandlat trångvinkelglaukom
- prostatahypertrofi med urinretention
- gastrointestinal stenosis
- paralytisk eller obstruktiv ileus
- megakolon
- takykardi
- myastenia gravis

Buscopan injektionsvätska ska ej ges intramuskulärt till patienter som behandlas med antikoagulantia eftersom intramuskulära hematomer kan inträffa. Till dessa patienter kan långsam subkutan eller intravenös injektion ges.

4.4 Varningar och försiktighet

Om svåra oförklarliga magsmärtor kvarstår eller förvärras eller åtföljs av symtom som feber, illamående, kräkningar, förändrad tarmmotilitet, ömhet över magen, hypotoni, svimning eller blod i avföringen bör lämpliga undersökningar genomföras för att undersöka symtomens orsak.

Behandling med antikolinerga medel såsom Buscopan kan leda till att det intraokulära trycket stiger hos patienter med odiagnostiserat och därför obehandlat trångvinkelglaukom. Därför bör patienter snarast kontakta en ögonläkare om de utvecklar ögonsmärta och rödögdhet följt av synförlust efter injektion av Buscopan.

Efter parenteral administrering har anafylaxi, inklusive chock, observerats. Liksom med andra läkemedel som ger liknande reaktioner, bör patienter som får Buscopan parenteralt hållas under observation.

Försiktighet bör iakttas vid administrering av Buscopan parenteralt till patienter med hjärtsjukdom. Monitorering av dessa patienter rekommenderas.

Buscopan innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23mg) natrium per ml d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Buscopan kan förstärka den antikolinerga effekten av t ex tricykliska eller tetracykliska antidepressiva medel, antihistaminer, antipsykotika, amantadin, kinidin, disopyramid och andra antikolinerga (t.ex. tiotropium, ipratropium eller atropinliknande föreningar).

Samtidig behandling med dopaminantagonister, såsom metoklopramid, kan minska effekten av båda läkemedlen i mag-tarmkanalen.

Buscopan kan förstärka takykardi orsakad av β -adrenerga läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad information om användning av hyoscinebutylbromid hos gravida kvinnor.

Amning

Det finns otillräcklig information om utsöndring av Buscopan eller dess metaboliter i bröstmjölk.

Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att undvika Buscopan-injektion under graviditet och amning.

Fertilitet

Djurstudier indikerar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska (se avsnitt 5.3). Inga studier på effekt på människors fertilitet har genomförts (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patienter bör emellertid underrättas om att de under behandlingen kan uppleva störningar i ackommodationsförmågan eller yrsel. Därför bör man vara försiktig när du utför uppgifter som kräver precision, till exempel att köra bil eller använda maskiner. Patienter bör rådas att undvika farliga uppgifter som att köra bil eller använda maskiner om dessa biverkningar uppstår.

4.8 Biverkningar

Många biverkningar är relaterade till den antikolinerga effekten av Buscopan. Antikolinerga biverkningar är vanligtvis milda och övergående.

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar efter svårighetsgrad i fallande ordning.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), mycket sällsynta ($<1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Immunsystemet

Ingen känd frekvens anafylaktisk chock*, även med fatal utgång*, anafylaktiskreaktioner*, dyspné*, hudreaktioner*, urtikaria*, utslag*, rodnad*, klåda*, överkänslighet*

Ögon

Vanliga akkommodationsstörningar
Ingen känd frekvens mydriasis*, förhöjt intraokulärt tryck*

Hjärtat

Vanliga takykardi

Blodkärl

Ingen känd frekvens blodtrycksfall*, flush*

Magtarmkanalen

Vanliga muntorrhet

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens abnorma svettningar*

Njurar och urinvägar

Ingen känd frekvens urinretention*

* Biverkningarna har noterats efter marknadsintroduktion. Med 95 % -ig säkerhet är frekvensen inte högre än 1/10 – 1/100 (vanliga), men den kan vara lägre. En exakt frekvensberäkning kan inte göras då biverkningarna inte har setts i databasen från kliniska prövningar med 185 patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Vid överdosering kan antikolinerga effekter uppträda.

Behandling

Parasympatomimetika kan ges, om nödvändigt. Vid fall av glaukom ska oftalmolog skyndsamt konsulteras. Kardiovaskulära komplikationer ska behandlas enligt normala terapeutiska riktlinjer. Vid andningsförämning bör intubation och artificiell andning övervägas. Kateterisering kan behövas vid

urinretention. I övrigt ska understödjande behandling ges enligt behov.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikolinergika, kvartära ammoniumföreningar, ATC-kod A03B B01

Den aktiva substansen i Buscopan, hyoscinbutylbromid, verkar på de parasympatiska ganglierna i den visceral glatta muskulaturen, där den blockerar transmissionen av impulser. Det har en spasmolytisk effekt på den glatta muskeln i mag-tarmkanalen, gallvägar, urinvägar och urogenitalsystem. Som ett kvartärt ammoniumderivat passerar hyoskinbutylbromid inte blod-hjärnbarriären och därför förekommer inga antikolinerga effekter på det centrala nervsystemet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Efter intravenös tillförsel distribueras hyoscinbutylbromid snabbt ($t_{1/2\alpha}=4$ min, $t_{1/2\beta}=29$ min) till vävnaderna. Distributionsvolymen (V_{ss}) är 128 l (motsvarande 1,7 l/kg). På grund av dess höga affinitet för muskarin- och nikotin receptorer distribueras hyoscinbutylbromid huvudsakligen till muskelceller i mag- och bäckentrakten samt till intramurala ganglierna i bukorganen.

Bindningsgraden till plasmaprotein (albumin) är cirka 4,4 %. Djurstudier visar att hyoscinbutylbromid inte passerar blod-hjärnbarriären, men kliniska data på detta saknas. Hyoscinbutylbromid (1 mM) har observerats interagera med den kolinerga transporten (1,4 nM) i epitelceller i human placenta *in vitro*.

Metabolism och elimination

Huvudsaklig metabolism sker via hydrolytisk klyvning av esterbindningen. Den terminala halveringstiden ($t_{1/2\gamma}$) är ungefär 5 timmar. Totalclearance är 1,2 l/min. Kliniska studier med radiomärkt hyoscinbutylbromid visar att 42-61 % av en radioaktivt märkt intravenös injektion utsöndras renalt och 28,3-37 % via feces. Andelen oförändrad aktiv substans i urinen var ungefär 50 %. Metaboliter som utsöndras renalt binder dåligt till muskarina receptorer och bedöms därför inte bidra till effekten av hyoscinbutylbromid.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten hos hyoscinbutylbromid är låg; orala LD_{50} -värden var 1000-3000 mg/kg hos möss, 1040-3300 mg/kg hos råttor och 600 mg/kg hos hundar. Toxiska tecken inkluderade ataxi och minskad muskeltonus, dessutom tremor och kramper (möss), mydriasis (hundar), torra slemhinnor och takykardi. Dödsfall på grund av andningsstopp inträffade inom 24 timmar. Intravenösa LD_{50} -värden för hyoscinbutylbromid var 10-23 mg/kg hos möss och 18 mg/kg hos råttor.

I orala toxicitetsstudier på råttor med upprepad dos under 4 veckor var NOAEL (ingen observerad biverkningsnivå) 500 mg/kg. Genom att påverka parasympatiska ganglier i den visceral regionen paralyserade hyoscinbutylbromid (2000 mg/kg) mag-tarmkanalen och orsakade förstoppning. Elva råttor av femtio dog. Resultat av hematologi och klinisk kemi visade inte dosrelaterade avvikelser.

I studier på längre tid än 26 veckor tolererade råttor 200 mg/kg, medan gastrointestinal funktion var nedsatt och dödsfall inträffade vid 250 respektive 1000 mg/kg. I en 39-veckors oral dos (kapsel) - studie på hundar var NOAEL-dosen 30 mg/kg. Majoriteten av de kliniska fynden var hänförliga till de akuta effekterna av höga doser av hyoscinbutylbromid (200 mg/kg). Inga skadliga histopatologiska fynd observerades.

En upprepad intravenös dos på 1 mg/kg tolererades väl av råttor i en 4-veckors studie. Konvulsioner inträffade omedelbart efter injektionen av en dos på 3 mg/kg. Råttor som fick en dos på 9 mg/kg dog av andningsförlamning.

Hundar behandlade i mer än 5 veckor med i.v.-doser på 2x1 mg/kg, 2x3 mg/kg och 2x9 mg/kg uppvisade dosberoende mydriasis (hos alla behandlade djur); dessutom observerades ataxi, salivering och minskad kroppsvikt och matintag vid doser på 2x9 mg/kg. Lösningarna tolererades lokalt.

Efter upprepade i.m.-injektioner tolererades doser på 10 mg/kg väl systemiskt, men muskelskador vid injektionsstället ökade signifikant jämfört med råttor i kontrollgruppen. Vid 60 mg/kg och 120 mg/kg var dödligheten hög och lokala skador ökade dosberoende.

Hyoscinbutylbromid uppvisade varken embryotoxiska eller teratogena effekter vid doser om 200 mg/kg via maten (råttor) och 200 mg/kg genom sondmatning eller 50 mg/kg subkutant (kaniner). Fertiliteten minskade inte vid doser på upp till 200 mg/kg p.o. Liksom andra katjoniska läkemedel interagerar hyoscinbutylbromid med kolintransportsystemet hos mänskliga placentaepitelceller *in vitro*. Överföring av hyoscinbutylbromid till foster har inte visats.

Hyoscinbutylbromidsuppositorier tolererades väl lokalt.

I speciella studier rörande lokal tolerabilitet, administrerades hundar och apor Buscopan i mer än 28 dagar med en upprepad i.v.-injektion på 15 mg/kg. Endast hos hundar uppvisades små fokala nekroser vid injektionsstället. Buscopan tolererades också väl i öronvener hos kaniner. I en *in vitro*-studie visade Buscopan 2 % injektionsvätska, lösning ingen hemolytisk effekt när den blandades med 0,1 ml humant blod.

Hyoscinbutylbromid visade varken mutagen eller klastogen potential i Ames-test, i genmutationsanalys *in vitro* i V79-celler från däggdjur (HPRT-analys) eller i ett *in vitro* kromosomavvikelsestest i perifera humana lymfocyter. Hyoscinbutylbromid var negativt i mikronukleusanalys från benmärg i råttor *in vivo*.

Inga *in vivo*-karcinogenicitetsstudier har utförts. Hyoscinbutylbromid uppvisade dock inte tumörogen potential i två studier där råttor gavs 1000 mg/kg p.o. under 26 veckor.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar finns för detta läkemedel

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5x1 ml färglös glasampull.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Opella Healthcare France SAS
157 avenue Charles de Gaulle
92200 Neuilly-sur-Seine
Frankrike

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1923

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21.07.1965

Datum för den senaste förnyelsen: 04.09.2008

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.07.2023