

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buscopan 10 mg tabletti, päällystetty

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Hyoskiinibutyylibromidi 10 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty

Tabletit ovat valkoisia, kuperia ja sokeripäällystettyjä.

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 erotusdiagnostiikka röntgenologiassa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset: 1-2 tablettia 3-5 kertaa päivässä. Tabletit on nieltävä kokonaisina ja riittävän vesimäärän kera.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys valmisteeseen vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- myasthenia gravis
- maha-suolikanavan stenoosi
- suolilama tai suolitukos
- megakoolon.
- Harvinaiset perinnölliset sairaudet, joiden takia potilas ei siedä valmisteeseen apuaineita (ks. kohta 4.4).

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.

Mahdollisen antikolinergisen komplikaatoriskin vuoksi varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on taipumusta ahdaskulmaglaukoomaan tai joilla on epäiltävissä olevia intestinaalisia tai virtsateiden tukkeumia ja takyarytmiaa.

Yksi tabletti sisältää 41,2 mg sakkaroosia. Suositeltu enimmäisannos sisältää siten 412 mg sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoiminta, ei tule käyttää tätä valmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkkeiden kuten esim. tri- ja tetrasyklisen masennuslääkkeiden, antihistamiinien, antipsykoottien, amantadiinin, kinidiinin, disopyramidin ja muiden antikolinergien (esim. tiotropium, ipratropium, atropiinin kaltaiset yhdisteet) antikolinerginen vaikutus saattaa voimistua. Samanaikainen käyttö dopamiiniantagonistien kanssa, esim. metoklopramidin, saattaa alentaa molempien lääkkeiden tehoa maha-suolikanavan alueella.

Buscopan saattaa lisätä β -adrenergisten lääkeaineitten takykardia-vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Hyoskiinibutyylbromidin käytöstä raskaana oleville naisille on rajoitetusti tietoa.

Imetys

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

Varotoimenpiteenä on suositeltavampaa välttää Buscopan-tabletteja 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 vaikutuksista kykyyn ajaa autoa ja käyttää koneita ei ole tehty.

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 arviointiin)

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen

ihoreaktiot, urtikaria, kutina

Tuntematon

anafylaktinen sokki*, anafylaktiset reaktiot*, hengenahdistus*, ihottuma*, ihon punoitus*, yliherkkyys*

Sydän

Melko harvinainen

takykardia

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen kuiva suu

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinainen hienerityshäiriö

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinainen virtsaretentio

* Tämä haittavaikutus on havaittu myyntiluvan myöntämisen jälkeen. 95 %:n varmuudella esiintymistiheysluokka ei ole suurempi kuin melko harvinainen (3/1368), mutta se saattaa olla matalampi. Tarkempi esiintymistiheyden arviointi ei ole mahdollista, koska haittavaikutusta ei esiintynyt 1368 potilaan kliinisestä tutkimuksesta koostetussa tietokannassa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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 lääkeaineita. Glaukoomapotilaille pitää hakea kiireellisesti silmlääkärin apua. Kardiovaskulaariset komplikaatiot pitää hoitaa normaalien hoitoperiaatteiden mukaan. Respiratorisessa paralyysitapauksessa intubaatiota ja keinotekoisia 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

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. Perifeeriset antikolinergiset vaikutukset johtuvat suoliston seinämän ganglioiden salpaantumisesta sekä antimuskariniinista aktiivisuudesta.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kvaternäärisenä ammoniumyhdisteenä hyoskiinibutyylibromidi on hyvin polaarinen ja siksi

absorboituu vain osittain oraalisessa (8 %) ja rektaalissa (3 %) annostelussa. Kun hyoskiinibutyylibromidia annettiin suun kautta 20 - 400 mg:n kerta-annoksena, havaittiin keskimääräisiä plasman huippupitoisuuksia välillä 0,11 ng/ml ja 2,04 ng/ml noin 2 tunnin kuluttua. Samalla annosvälillä havaitut keskimääräiset AUC_{0-tz} arvot vaihtelivat välillä 0,37 - 10,7 ng h/ml. Eri lääkemuotojen t.s. päällystettyjen tablettien, peräpuikkojen ja oraaliuoksen (kukin sisältäen 100 mg hyoskiinibutyylibromidia) keskimääräisen absoluuttisen hyötöosuuden havaittiin olevan alle 1 %.

Jakautuminen

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

Suun kautta annetun 100–400 mg:n kerta-annoksen jälkeen loppuvaiheen eliminaation puoliintumisajat vaihtelivat 6,2 tunnista 10,6 tuntiin. Pääasiallinen aineenvaihduntareitti on esterisidoksen hydrolyyttinen hajoaminen. Suun kautta annettu hyoskiinibutyylibromidi erittyy ulosteisiin ja virtsaan. Ihmisillä tehdyt tutkimukset osoittavat, että 2-5 % radioaktiivisesta oraalista annoksesta ja 0,7-1,6 % peräsuolen kautta otetusta annoksesta erittyi munuaisten kautta. Noin 90 % radioaktiivisuudesta löytyy ulosteista, kun annos otetaan suun kautta. Hyoskiinibutyylibromidiannoksesta erittyy virtsaan alle 0,1 %. Keskimääräinen näennäinen puhdistuma oraalisten 100–400 mg:n annosten jälkeen vaihteli 881 l/min:sta 1420 l/min:iin, kun taas vastaavat jakaantumistilavuudet samalle annosvälille vaihtelivat 6,13 l:sta 11,3 x 10⁵ l:aan. Todennäköisimmin tämä johtuu siitä, että systeeminen pitoisuus on hyvin alhainen. 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 LD₅₀-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. LD₅₀-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 ruuansulatuskanavan toiminta heikkeni ja tapahtui 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 eläimenpainoa ja ruuan nauttimista. Liukset olivat paikallisesti hyvin siedettyjä.

Toistetusti annetun i. m. injektion jälkeen 10 mg/kg annos kesti hyvin, mutta lihasleesiot 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 50 mg/kg annettuna subkutaanisesti (kanit). Fertilitetti 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. injeksiota 15 mg/kg, tutkittiin paikallista lääkkeensietokykyä koirilla ja apinoilla. Vain koirilla havaittiin injektioalueella pieniä paikallisia nekrooseja. Buscopania siedettiin hyvin myös kaniinin korvan valtimoissa ja laskimoissa. *In vitro* tutkimuksessa 2 % Buscopan injektioaiue 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 karsinogeenitutkimuksia ei ole. Hyoskiinibutyylibromidi ei osoittautunut kasvaimia aiheuttavaksi kahdessa tutkimuksessa, joissa rotalle annettiin 1000 mg/kg annos 26 viikon ajan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin: vedetön kalsiumvetyfosfaatti, maissitärkkelys, liukoinen tärkkelys, kolloidinen vedetön piidioksidi, viinihappo, steariinihappo.
Tablettipäällyks: povidoni, sakkaroosi, talkki, akaasiakumi, titaanidioksidi (E 171), makrogoli 6000, karnaubavaha, valkovaha.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

20 ja 100 tablettia läpipainopakkauksessa (PVC/Alumiini).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkujä 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

1925

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.07.1965
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04.09.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.12.2017