

# 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 erotusdiagnostiikka 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 antikoagulantteilla, 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.

#### **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  $\beta$ -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.

Varotoimenpiteenä 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 kudos**

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 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](http://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 silmälääkärin apua. Kardiovaskulaariset komplikaatiot pitää hoitaa normaalien hoitoperiaatteiden mukaan. Respiratorisessa paralyysitapauksessa intubaatiota ja keinotekoista 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 ammoniumjohdokseksi 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-aivo-estettä, 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 oraalisella 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 oraalisella 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 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 annettuna subkutaanisesti 50 mg/kg (kanit). Fertiliteetti 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 kestiin hyvin myös kaniinin korvan valtimoissa ja laskimoissa. *In vitro* tutkimuksessa 2 % Buscopan-injektioliuos 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 rotalle 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 pakkauskoko (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**

Sanofi Oy  
Revontulenkujä 1  
02100 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

1923

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.07.1965  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04.09.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.03.2020

# Produktresumé

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Buscopan 20 mg/ml injektionsvätska, lösning

## 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Hyoscinbutylbromid 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 iaktas vid administrering av Buscopan parenteralt till patienter med hjärtsjukdom. Monitorering av dessa patienter rekommenderas.

#### **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  $\beta$ -adrenerga läkemedel.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns begränsad information om användning av hyoscinbutylbromid 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\*, anafylaktiskareaktioner\*, dyspné\*, hudreaktioner\*, urtikaria\*, utslag\*, rodnad\*, klåda\*, överkänslighet\*

### **Ögon**

Vanliga      ackommodationsstörningar  
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 godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: [www.fimea.fi](http://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 andningsförlamning 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 hyoscinbutylbromid 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 kolineriga 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 ( $t_{1/2}$ ) 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**

Sanofi Oy  
Norrskensvägen 1  
02100 Esbo

**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**

13.03.2020