

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 esiintyvyyden 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 kudokset

Melko harvinainen epänormaali hikoilu

Munuaiset ja virtsatie

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 lääkkeitä. 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 oraaliosassa (8 %) ja rektaaliosassa (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 oraaliosasta 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 oraaliosien 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; oraalioset 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 oraaliosella 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 oraaliosella annoksella (kapseli) koirille tehdyssä tutkimuksessa NOAEL-annos oli 30 mg/kg. Suurin osa kliiniosista 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. Liukokset olivat paikallisesti hyvin siedettyjä.

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

Ruokaan lisättyä hyoskiinibutylibromidi 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, hyoskiinibutylibromidilla on vuorovaikutusta koliinin kuljetuksessa ihmisen istukan epiteelisolussa *in vitro*. Hyoskiinibutylibromidin siirtymistä sikiöön ei ole todistettu.

Hyoskiinibutylibromidi 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.

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

In vivo karsinogeenisuustutkimuksia ei ole. Hyoskiinibutylibromidi 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 pakkauskoost

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
Revontulenkkuja 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

13.03.2020

Produktresumé

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Buscopan 10 mg tablett, dragerad

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Hyoscinbutylbromid 10 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett, dragerad

Tabletterna är vita, konvexa och sockerdragerade.

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.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna: 1-2 tabletter 3-5 gånger dagligen. Tabletterna ska sväljas hela med tillräckligt med vatten.

Administreringsätt

Buscopan 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
- myastenia gravis
- gastrointestinal stenosis
- paralytisk eller obstruktiv ileus
- megakolon
- sällsynta ärftliga sjukdomar som gör patienten intolerant mot hjälpämnen (se avsnitt 4.4).

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.

På grund av den potentiella risken för antikolinerga komplikationer, bör försiktighet iaktas hos patienter med tendens till trångvinkelglaukom eller som är mottagliga för intestinala eller urinutlopps-obstruktioner och i dem som har benägenhet för takyarytmi.

Varje tablett innehåller 41,2 mg sackaros. Den rekommenderade maximala dosen innehåller således 412 mg sackaros. Patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasinsufficiens bör inte ta detta läkemedel.

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 antikolinergika (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 hyoscinbutylbromid hos gravida kvinnor.

Amning

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

Som en försiktighetsåtgärd är det att föredra att undvika Buscopan 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.

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

Mindre vanliga

Ingen känd frekvens

hudreaktioner, urtikaria, klåda

anafylaktisk chock*, anafylaktiskareaktioner*, dyspné*, utslag*, rodnad*, överkänslighet*

Hjärtat

Mindre vanliga

takykardi

Magtarmkanalen

Mindre vanliga

muntorrhet

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga abnorma svettningar

Njurar och urinvägar

Sällsynta urinretention

* Biverkningarna har noterats efter marknadsintroduktion. Med 95 % -ig säkerhet är frekvensen inte högre än mindre vanliga (3/1368), men den kan vara lägre. En exakt frekvensberäkning kan inte göras då biverkningarna inte har setts i databasen från kliniska prövningar med 1368 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. 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 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. Perifera antikolinerga effekter är resultatet av blockering av ganglier i tarmväggen och av antimuskulin aktivitet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Som en kvartär ammoniumförening är hyoscinbutylbromid mycket polär och absorberas därför endast delvis genom oral (8 %) eller rektal (3 %) administrering. Efter oral administrering av en engångsdos på 20 till 400 mg hyoscinbutylbromid observerades medel maximala plasmakoncentrationer mellan 0,11 ng/ml till 2,04 ng/ml efter ungefär 2 timmar. För samma dosintervall observerades genomsnittliga AUC_{0-tz}-värden varierande från 0,37 till 10,7 ng h/ml. Medianvärdet för den absoluta biotillgängligheten för olika doseringsformer d.v.s. dragerade tabletter, suppositorier och oral lösning (vardera innehållande 100 mg hyoscinbutylbromid) befanns vara mindre än 1 %.

Distribution

På grund av dess höga affinitet för muskarin- och nikotinreceptorer distribueras hyoscinbutylbromid främst till buk- och bäckenmuskelcellerna samt till de intramurala ganglierna i bukorganen. Plasmaproteinbindning (albumin) av hyoscinbutylbromid är ungefär 4,4 %. Djurstudier visar att hyoscinbutylbromid inte passerar blod-hjärnbarriären, men inga kliniska studier gällande detta finns tillgängliga. Hyoscinbutylbromid (1 mM) har visats interagera med kolintransporten (1,4 nM) i humana placentaepitelceller *in vitro*.

Metabolism och elimination

Efter administrering av singeldoser mellan 100 till 400 mg varierade de terminala halveringstiderna från 6,2 timmar till 10,6 timmar. Den huvudsakliga metaboliska vägen är hydrolytisk klyvning av esterbindningen. Efter oral administrering utsöndras hyoscinbutylbromid i feces och urin. Studier på människa indikerar att 2-5% respektive 0,7-1,6 % av radioaktivt märkta orala och rektala doser elimineras renalt. Cirka 90 % av radioaktiviteten återvinns i feces vid oral administrering. Mindre än 0,1 % av dosen hyoscinbutylbromid utsöndras i urinen. Genomsnittlig tydlig clearance efter orala doser på 100-400 mg varierade från 881 till 1420 l/min, medan motsvarande distributionsvolym över samma dosintervall varierade från 6,13 till 11,3x10⁵ l. Troligtvis beror detta på att den systemiska biotillgängligheten är mycket låg. Renalt eliminerade metaboliter binder dåligt till muskarinreceptorer och förväntas inte påverka effekten av hyoscinbutylbromid.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten hos hyoscinbutylbromid är låg; orala LD₅₀-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 LD₅₀-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 upprepade Buscopan i.v.-injektioner på 15 mg/kg i mer än 28 dagar. 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

Tablettkärna: vattenfri kalciumvätefosfat, majsstärkelse, löslig stärkelse, kolloidal vattenfri kiseldioxid, vinsyra, stearinsyra.

Tablettdragering: povidon, sackaros, talk, akacia, titandioxid (E 171), makrogol 6000, carnaubavax, vitt bivax.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 och 100 tabletter i blisterförpackningar (PVC/aluminium).

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

1925

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