

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bumacor 20 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta (= yksi ampulli) sisältää 20 mg hyoskiinibutyylibromidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas väritön liuos, jossa ei ole käytännöllisesti katsoen lainkaan hiukkasia, pH 3,7–5,0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ruokatorven, mahalaukun ja suoliston spastiset kivut ja motiliteettihäiriöt. Sappiteiden, haiman, virtsateiden ja synnyttelinten spastiset tilat. Toiminnallisten ja elimellisten spasmiin erotusdiagnostiikka radiologiassa, esimerkiksi gastroduodenoskopian yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Akuuttiin kipuun yksi ampulli useita kertoja päivässä. Suurinta suositeltua vuorokausiannosta (100 mg) ei saa ylittää. Lääke annetaan injektiona lihakseen tai ihon alle taikka hitaana injektiona laskimoon. Bumacor-valmistetta ei saa käyttää yhtäjaksoisesti päivittäin eikä pitkiä ajanjaksoja ilman, että vatsan alueen kivun syy selvitetään.

4.3 Vasta-aiheet

Bumacor on vasta-aiheinen potilaille, joilla on

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- hoitamaton ahdaskulmaglaukooma
- eturauhasen liikakasvu, johon liittyy virtsaumpi
- maha-suolikanavan ahtauma
- suolilama tai suolitukos
- megakoolon
- takykardia
- myasthenia gravis

Bumacor-valmistetta ei saa antaa injektiona lihakseen potilaille, joita hoidetaan antikoagulantteilla, koska injektio saattaa aiheuttaa lihaksensisäisen verenpurkauman. Näille potilaille lääke annetaan hitaana injektiona ihon alle tai laskimoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaan vatsan alueen voimakas selittämätön kipu jatkuu tai pahenee tai siihen liittyy muita oireita, kuten kuumetta, pahoinvointia, oksentelua, suolen toiminnan muutoksia, vatsan arkuutta,

verenpaineen laskua, pyörtymistä tai verisiä ulosteita, oireiden syy on selvitettävä asianmukaisilla diagnostisilla tutkimuksilla.

Bumacor-valmisteeseen kaltaiset antikolinergiset aineet saattavat nostaa silmänpainetta potilailla, joilla on diagnosoimaton ja siten hoitamaton ahdaskulmaglaukooma. Siksi potilaiden on hakeuduttava kiireellisesti silmätutkimuksiin, jos heidän silmänsä kipeytyy ja punoittaa ja näkökyky heikkenee Bumacor-injektion jälkeen.

Bumacor-valmisteeseen parenteraalisen antamisen jälkeen on havaittu anafylaksiaa, johon on voinut liittyä myös sokki. Kuten kaikkien vastaavia reaktioita aiheuttavien lääkkeiden käytön yhteydessä, myös Bumacor-injektion saaneita potilaita on tarkkailtava.

Bumacor-valmisteeseen käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on sydänsairaus. Näitä potilaita tulee tarkkailla. Nopeutunut sydämen syke voi pahentaa takyarytmiaan, krooniseen sydämen vajaatoimintaan, rasisusrintakipuun ja hiippaläpän ahtaumaan liittyviä ongelmia.

Koska antikolinergiset aineet saattavat vähentää hikoilua, Bumacor-valmistetta on käytettävä varoen potilaille, joilla on kuumetta.

Bumacor voi aiheuttaa takykardiaa, hypotensiota ja anafylaksiaa. Siksi sitä on käytettävä varoen potilaille, joilla on sydänsairaus, kuten sydämen vajaatoiminta, iskeeminen sydänsairaus, sydämen rytmihäiriö tai hypertensio, sekä sydänleikkausten yhteydessä. Näitä potilaita tulee tarkkailla. Ensihoitovälineiden ja niiden käyttöön perehtyneen henkilökunnan on oltava nopeasti saatavilla.

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) ampullia kohti, joten se on käytännöllisesti katsoen natriumvapaa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Bumacor saattaa voimistaa tri- ja tetrasyklisen masennuslääkkeiden, antihistamiinien, kinidiinin, amantadiinin, psykoosilääkkeiden, disopyramidin ja muiden antikolinergien (esim, tiotropium, ipratropium ja atropiinin kaltaiset yhdisteet) antikolinergista vaikutusta.

Samanaikainen käyttö dopamiiniantagonistien (esimerkiksi metoklopramidi) kanssa saattaa heikentää molempien lääkkeiden tehoa maha-suolikanavassa.

Bumacor voi lisätä beeta-adrenergisten lääkeaineiden takykardiasta vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja hyoskiinibutyylibromidin käytöstä raskaana oleville naisille. Varmuuden vuoksi Bumacor-valmisteeseen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei ole riittävästi tietoa Bumacor-valmisteeseen ja sen metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Varmuuden vuoksi Bumacor-valmisteeseen käyttöä ei suositella rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tehty (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille pitää kuitenkin kertoa, että Bumacor-hoidon aikana saattaa esiintyä haittavaikutuksena

akkommodaatiohäiriöitä tai huimausta. Siksi heitä on neuvottava varovaisuuteen auton ajamisessa ja koneiden käyttämisessä. Jos potilaalla esiintyy akkommodaatiohäiriöitä tai huimausta, hänen on vältettävä vaaraa aiheuttavia tehtäviä, kuten auton ajamista ja koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Monet luettelossa mainitut haittavaikutukset liittyvät Bumacor-valmisteen antikolinergisiin ominaisuuksiin. Antikolinergiset haittavaikutukset ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä.

Haittavaikutukset on jaettu yleisyysluokkiin seuraavasti:

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).

Elinluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Anafylaktinen sokki*, myös kuolemaan johtava reaktio*, anafylaktiset reaktiot*, hengenahdistus*, yliherkkyys*
Silmät	Yleinen	Akkommodaatiohäiriöt
	Tuntematon	Mydriaasi*, silmänpaineen nousu*
Sydän	Yleinen	Takykardia
Verisuonisto	Tuntematon	Huimaus, verenpaineen aleneminen*, punehtuminen*
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Suun kuivuminen
Iho ja ihonalainen kudosis	Tuntematon	Ihoreaktiot* (esim. urtikaria*, ihottuma*, eryteema*, kutina*), epänormaali hikoilu*
Munuaiset ja virtsatiet	Tuntematon	Virtsaumpi*

*Tämä haittavaikutus on havaittu myyntiluvan myöntämisen jälkeen. 95 prosentin varmuudella esiintymistiheysluokka on korkeintaan yleinen mutta voi olla alempi. Tarkkaa esiintymistiheyttä ei voi arvioida, koska haittavaikutus ei esiintynyt 185 potilaan kliinisestä tutkimuksesta kootussa 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

Yliannostuksen yhteydessä voi esiintyä antikolinergisiä oireita.

Hoito

Bumacor-valmisteen yliannostusta voidaan hoitaa parasympatomimeettisillä lääkeaineilla. Glaukoomaa sairastavien potilaiden on hakeuduttava kiireellisesti silmälääkärin hoitoon. Virtsaumpi saattaa vaatia katetroinnin. Muutoin annetaan tarkoituksenmukaista tukihoidoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Butyyliiskopolamiini, ATC-koodi: A03BB01.

Bumacor-valmisteeseen vaikuttava aine on hyoskiinibutyylibromidi. Se vaikuttaa sisäelinten sileiden lihasten parasympaattisiin ganglioihin salpaamalla impulssien kulun. Sillä on spasmolyttinen vaikutus maha-suolikanavan, sappiteiden, virtsateiden ja urogenitaalielinten sileään lihaksistoon. Hyoskiinibutyylibromidi on kvaternäärinen ammoniumjohdannainen eikä läpäise veri-aivoestettä, joten sillä ei ole antikolinergisiä vaikutuksia keskushermostoon.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Laskimoon annettu 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 sekä vatsan alueen elinten seinämänsisäisiin ganglioihin. Hyoskiinibutyylibromidin sitoutumisaste plasman proteiineihin (albumiini) on noin 4,4 %. Eläinkokeissa on osoitettu, 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*.

Metabolia ja eliminaatio

Keskeinen metaboliareitti on esterisidoksen hydrolyyttinen hajoaminen. Terminaalisen eliminaatiovaiheen puoliintumisaika ($t_{1/2\gamma}$) on noin 5 tuntia. Kokonaispuhdistuma on 1,2 l/min. Kliinisissä tutkimuksissa radioaktiivisesti leimatulla hyoskiinibutyylibromidilla havaittiin, että laskimoon annetun injektion jälkeen 42–61 % radioaktiivisesta annoksesta erittyy munuaisten kautta ja 28,3–37 % ulosteiden mukana. Virtsaan erittyvän muuttumattoman vaikuttavan aineen osuus on noin 50 %. Munuaisten kautta erittyvät metaboliitit sitoutuvat heikosti muskariinireseptoreihin, eikä niiden siksi katsota vaikuttavan hyoskiinibutyylibromidin tehoon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hyoskiinibutyylibromidin akuutti toksisuus on pieni: oraaliset LD_{50} -arvot olivat 1000–3000 mg/kg hiirillä, 1040–3300 mg/kg rotilla ja 600 mg/kg koirilla. Toksisuuden merkkejä olivat ataksia ja alentunut lihastonus ja lisäksi vapina ja kouristukset hiirillä sekä mydriaasi, limakalvojen kuivuminen ja takykardia koirilla. Hengityksen pysähtymisestä johtuvia kuolemia ilmeni 24 tunnin sisällä. Hyoskiinibutyylibromidin laskimonsisäiset LD_{50} -arvot olivat hiirillä 10–23 mg/kg ja rotilla 18 mg/kg.

Rotilla tehdyissä neljän viikon mittaisissa toksisuustutkimuksissa toistetulla oraalisella annoksella NOAEL-annos (No Observed Adverse Effect Level) oli 500 mg/kg. Vaikuttamalla viskeraalisen alueen parasympaattisiin ganglioihin hyoskiinibutyylibromidi (2000 mg/kg) lamaannutti maha-suolikanavan toiminnan ja aiheutti ummetuksen. Yksitoista rottaa viidestäkymmenestä kuoli. Hematologisissa ja kliinisen kemian tuloksissa ei todettu annoksesta johtuvia poikkeamia.

Yli 26 viikkoa kestävässä tutkimuksessa rotat sietivät 200 mg/kg annoksen, mutta 250 ja 1000 mg/kg annoksilla maha-suolikanavan toiminta heikkeni ja kuolemia esiintyi. Koirilla tehdyssä 39 viikon mittaisessa tutkimuksessa oraalisella annoksella (kapseli) NOAEL-annos oli 30 mg/kg. Suurin osa kliinisistä löydöksistä johtui suurten hyoskiinibutyylibromidiannosten (200 mg/kg) akuuteista vaikutuksista. Haitallisia histopatologisia löydöksiä ei havaittu.

Neljä viikkoa kestäneessä tutkimuksessa rotat sietivät hyvin toistuvan laskimoon annetun 1 mg/kg annoksen. Kouristuksia ilmeni heti injektiona annetun 3 mg/kg annoksen jälkeen. Rotat, jotka saivat 9 mg/kg annoksen, kuolivat hengityshalvaukseen.

Koirilla, joita hoidettiin yli 5 viikkoa laskimonsisäisillä annoksilla 2 x 1 mg/kg, 2 x 3 mg/kg ja 2 x 9 mg/kg, esiintyi annosriippuvaista mydriaasia (kaikilla hoidetuilla eläimillä). Lisäksi 2 x 9 mg/kg

annoksilla havaittiin ataksiaa, syljeneritystä, painon laskua ja syömisen vähenemistä. Liuokset olivat paikallisesti hyvin siedettyjä.

Lihakseen annetut toistetut 10 mg/kg injektiot olivat systeemisesti hyvin siedettyjä, mutta injektiokohdan lihasvauriot lisääntyivät selvästi verrokkiryhmän rottiin verrattuna. Annoksilla 60 mg/kg ja 120 mg/kg kuolleisuus oli suurta ja paikalliset vauriot lisääntyivät annosriippuvaisesti.

Hyoskiinibutyylibromidi ei ollut alkio toksinen eikä teratogeeninen rotilla ruokaan lisättyinä annoksella 200 mg/kg eikä kaneilla letkuruokintana (200 mg/kg) tai ihonalaisesti (50 mg/kg) annettuna. Hedelmällisyys ei vähentynyt vielä 200 mg/kg p.o. annoksilla. Muiden kationisten lääkeaineiden tavoin hyoskiinibutyylibromidilla on vuorovaikutusta koliinin kuljetuksessa ihmisen istukan epiteelisolussa *in vitro*. Hyoskiinibutyylibromidin siirtymistä sikiöön ei ole osoitettu.

Erityisissä paikallista sietokykyä selvittävässä tutkimuksessa koirille ja apinoille annettiin hyoskiinibutyylibromidia yli 28 päivän ajan toistuvina 15 mg/kg injektioina laskimoon. Ainoastaan pienillä koirilla havaittiin injektiokohdassa pieniä paikallisia nekrooseja. Hyoskiinibutyylibromidi oli hyvin siedetty myös kaniin korvalaskimoissa. *In vitro* -tutkimuksessa 2-prosenttisella hyoskiinibutyylibromidi-injektionesteellä ei ollut hemolyyttistä vaikutusta, kun sitä sekoitettiin 0,1 millilitraan ihmisen verta.

Hyoskiinibutyylibromidilla ei todettu olevan mutageenista eikä klastogeenista vaikutusta Amesin testissä, *in vitro* geenimutaatiomäärityksessä nisäkkään V79-soluilla (HPRT-testi) eikä *in vitro* kromosomipoikkeavuuskokeessa ihmisen perifeerisillä lymfosyyteillä. Hyoskiinibutyylibromidi oli negatiivinen rotan luuytimen mikrotumatestissä *in vivo*.

In vivo -karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Hyoskiinibutyylibromidilla ei kuitenkaan ollut kasvaimia aiheuttavaa vaikutusta kahdessa tutkimuksessa, joissa sitä annettiin rotille 1000 mg/kg p.o. 26 viikon ajan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Kloorivetyhappo, laimea, pH:n säätämiseen
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Käytä avatun ampullin sisältö heti ja hävitä käyttämätön liuos.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskootti)

Värittömät 1 millilitran lasiampullit, pakkauksessa 10 ampullia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Kööpenhamina NV
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

38469

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23-08-2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bumacor 20 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning (= en ampull) innehåller 20 ml hyoscinbutylbromid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar och färglös lösning, praktiskt taget fri från partiklar, pH 3,7-5,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Spastisk smärta och motilitetsstörningar i matstrupen, magen och tarmarna. Spasmer i gallgången, bukspottkörteln, urinvägarna och de kvinnliga könsorganen. Differentialdiagnos av funktionella och organiska spasmer vid radiologi, t.ex. vid gastroduodenal endoskopi.

4.2 Dosering och administreringsätt

1 ampull ges upprepade gånger per dag vid akut smärta. Den rekommenderade maximala dagliga dosen (100 mg) ska inte överskridas. Administreras via intramuskulär, subkutan eller långsam intravenös injektion. Bumacor bör inte användas dagligen eller under längre perioder utan undersökning av orsaken till magsmärtorna.

4.3 Kontraindikationer

Bumacor är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- obehandlat trångvinkelglaukom
- hypertrofi i prostatan med urinretention
- stenosis i mag-tarmkanalen
- paralytisk eller obstruktiv ileus
- megakolon
- takykardi
- myasthenia gravis

Bumacor bör inte ges genom intramuskulär injektion till patienter som behandlas med antikoagulantia eftersom intramuskulära hematoma kan uppstå. Till dessa patienter kan långsam subkutan eller intravenös injektion ges.

4.4 Varningar och försiktighet

Om svår, oförklarlig buksmärta kvarstår eller förvärras, eller om den uppträder tillsammans med symtom som feber, illamående, kräkningar, förändrad tarmmotilitet, ömhet i buken, sänkt blodtryck,

svimning eller blod i avföringen, krävs lämpliga diagnostiska åtgärder för att utreda symtomens etiologi.

Förhöjt intraokulärt tryck kan orsakas av administrering av antikolinerga medel som Bumacor hos patienter med odiagnostiserat och därför obehandlat trångvinkelglaukom. Därför bör patienterna söka akut oftalmologisk rådgivning om de skulle utveckla smärtsam rödögdhet tillsammans med synförlust efter injektion av Bumacor.

Efter parenteral administrering av Bumacor har fall av anafylaxi, inklusive chock, observerats. Som med alla läkemedel som orsakar sådana reaktioner bör patienter som får Bumacor som injektion hållas under observation.

Bumacor bör administreras med försiktighet till patienter med hjärtproblem. Övervakning av dessa patienter rekommenderas. En ökad hjärtfrekvens kan förvärra problem med takyarytmi, kronisk hjärtsvikt, angina pectoris och mitraliskläffstenos.

På grund av möjligheten att antikolinergika kan minska svettning ska Bumacor administreras med försiktighet till patienter med pyrexia.

Bumacor kan orsaka takykardi, hypotoni och anafylaxi. Det ska därför användas med försiktighet hos patienter med hjärtsjukdomar som hjärtsvikt, kranskärlssjukdom, hjärtarytmi eller hypertoni samt vid hjärtkirurgi. Övervakning av dessa patienter rekommenderas. Nödutrustning och personal som är utbildad i att använda den måste finnas lättillgängliga.

Det här läkemedlet innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ampull och är därmed näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Den antikolinerga effekten av läkemedel som t.ex. tri- och tetracykliska antidepressiva läkemedel, antihistaminer, kinidin, amantadin, antipsykotika, disopyramid och andra antikolinergika (t.ex. tiotropium, ipratropium, atropinliknande föreningar) kan förstärkas av Bumacor.

Samtidig behandling med dopaminantagonister som metoklopramid kan minska båda läkemedlens effekt på mag-tarmkanalen.

Bumacor kan förstärka takykardi orsakad av beta-adrenergika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av hyoscinbutylbromid hos gravida kvinnor. Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas inte användning av Bumacor under graviditet.

Amning

Det finns otillräcklig information om utsöndring av Bumacor och dess metaboliter i bröstmjolk. Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas inte användning av Bumacor under amning.

Fertilitet

Djurstudier är otillräckliga när det gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Inga studier om effekterna på mänsklig fertilitet har utförts (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har genomförts. Patienter bör dock informeras om att behandling med Bumacor kan ge biverkningar, som påverkan på

ackommodationsförmågan och yrsel. Försiktighet rekommenderas därför vid bilkörning och användning av maskiner. Patienter som drabbas av störd ackommodationsförmåga eller yrsel bör undvika potentiellt farliga uppgifter som att köra bil eller använda maskiner.

4.9 Biverkningar

Många av biverkningarna kan hänföras till de antikolinerga egenskaperna hos Bumacor. Antikolinerga biverkningar är vanligen milda och övergående.

Biverkningarna är rangordnade under rubriker efter frekvens med följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk chock*, i vissa fall med dödlig utgång*, anafylaktiska reaktioner*, dyspne*, överkänslighet*
Ögon	Vanliga	Ackommodationsstörningar
	Ingen känd frekvens	Mydriasis*, förhöjt intraockulärt tryck*
Hjärtat	Vanliga	Takykardi
Blodkärl	Ingen känd frekvens	Yrsel, sänkt blodtryck, rodnad*
Magtarmkanalen	Vanliga	Muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Hudreaktioner* (t.ex. urtikaria*, utslag*, erytem*, pruritus*), onormal svettning*
Njurar och urinvägar	Ingen känd frekvens	Urinretention*

*Denna biverkning har noterats efter marknadsintroduktion. Med 95 % säkerhet är frekvenskategorin inte högre än 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. 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.

Terapi

Symtomen på överdosering av Bumacor svarar på parasympatomimetika. Vid fall av glaukom ska patienten söka akut oftalmologisk rådgivning. Kateterisering kan behövas vid urinretention. I övrigt ska understödande behandling ges vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Butylskopolamin ATC-kod: A03BB01

Den aktiva substansen i Bumacor, hyoscinbutylbromid, verkar på de parasympatiska ganglierna i den visceral glatta muskulaturen, där den blockerar överföringen av impulser. Den har en spasmolytisk effekt på den glatta muskulaturen i mag-tarmkanal, gallvägar, urinvägar och urogenitalsystem. Som kvaternärt ammoniumderivat passerar hyoscinbutylbromid inte blod-hjärnbarriären och har därför inga antikolinergiska effekter på det centrala nervsystemet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption och distribution

Efter intravenös administrering distribueras hyoscinbutylbromid snabbt ($t_{1/2\alpha} = 4$ min, $t_{1/2\beta} = 29$ min) till vävnaderna. Distributionsvolymen (V_{ss}) är 128 l (motsvarande ca 1,7 l/kg). På grund av dess höga affinitet för muskarin- och nikotinreceptorer distribueras hyoscinbutylbromid huvudsakligen till muskelceller i bäcken och magtrakten samt till intramurala ganglier och bukorgan.

Plasmaproteinbindning (albumin) av hyoscinbutylbromid 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 kolintransporten (1,4 nM) i epitelceller från mänsklig placenta *in vitro*.

Metabolism och eliminering

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten hos hyoscinbutylbromid är låg. LD₅₀-värdena efter oral användning var 1 000-3 000 mg/kg hos möss, 1 040-3 300 mg/kg hos råttor och 600 mg/kg hos hundar. Tecken på toxicitet var ataxi och minskad muskeltonus, dessutom tremor och kramper (möss), mydriasis, torra slemhinnor och takykardi (hundar). Dödsfall på grund av andningsstopp inträffade inom 24 timmar. LD₅₀-värdena efter intravenös användning av hyoscinbutylbromid var 10-23 mg/kg hos möss och 18 mg/kg hos råttor.

I toxicitetsstudier med upprepad oral administrering i råttor i 4 veckor var NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) 500 mg/kg. Genom att påverka de parasympatiska ganglierna i den visceral regionen förlamade hyoscinbutylbromid (2 000 mg/kg) mag-tarmkanalen och orsakade förstoppning. Elva av femtio råttor dog. Resultaten av hematologisk och klinisk kemi visade inga dosrelaterade avvikelser.

I studier som pågick längre än 26 veckor tolererade råttor 200 mg/kg, men gastrointestinala funktioner försämrades och dödsfall inträffade vid 250 och 1 000 mg/kg. I en 39 veckors studie av oral administrering (kapsel) på hundar var NOAEL-dosen 30 mg/kg. Majoriteten av de kliniska fynden berodde på de akuta effekterna av höga doser hyoscinbutylbromid (200 mg/kg). Inga skadliga histopatologiska fynd observerades.

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

Hundar som behandlats i mer än 5 veckor med i.v. doser på 2 x 1 mg/kg, 2 x 3 mg/kg och 2 x 9 mg/kg uppvisade dosberoende mydriasis (hos alla behandlade djur); dessutom observerades ataxi, salivering

och minskad kroppsvikt och minskat födointag vid doser på 2 x 9 mg/kg. Lösningarna tolererades väl lokalt.

Efter upprepade injektioner i.m. tolererades doser på 10 mg/kg systematiskt, men skador vid injektionsstället ökade betydligt i jämförelse med råttor i kontrollgruppen. Vid 60 mg/kg och 120 mg/kg var dödligheten hög och de lokala skadorna ökade dosberoende.

Hyoscinbutylbromid uppvisade varken embryotoxiska eller teratogena effekter vid doser på 200 mg/kg via födan (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. Som med andra katjoniska läkemedel interagerar hyoscinbutylbromid med kolintransportsystemet i humana placentaepitelceller *in vitro*. Överföring av hyoscinbutylbromid till fostret har inte påvisats.

I särskilda lokala toleransstudier gavs hundar och apor hyoscinbutylbromid i mer än 28 dagar med upprepad i.v.-injektion på 15 mg/kg. Endast små hundar uppvisade små fokala nekroser på injektionsstället. Hyoscinbutylbromid tolererades också väl i öronvenerna hos kaniner. I en *in vitro*-studie visade en 2 % hyoscinbutylbromidlösning för injektion ingen hemolytisk effekt när den blandades med 0,1 ml humanblod.

Hyoscinbutylbromid visade varken mutagen eller klastogen potential i Ames-testet, *in vitro*-genmutationstest i V79-celler från däggdjur (HPRT-test) eller i ett *in vitro*-test för kromosomaberrationer i perifera humana lymfocyter. Hyoscinbutylbromid var negativt vid analys av mikrokärnor från benmärg hos råttor *in vivo*.

Inga *in vivo*-karcinogenstudier har utförts. Hyoscinbutylbromid var dock inte tumörframkallande i två studier där råttor fick 1 000 mg/kg p.o. i 26 veckor.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatdihydrat
Saltsyra, utspädd (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

När ampullen öppnats ska den användas omedelbart och eventuell oanvänd lösning kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas.

6.6 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglösa glasampuller med 1 ml i en förpackning med 10 ampuller.

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

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn NV
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38469

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23-08-2022