

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buscopan® 20 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Hyoskiinibutyylibromidi 20 mg

Apuaineet, ks. 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 spasmiin erotusdiagnostiikka röntgenologiassa, esim. gastroduodenaalinen endoskopia.

4.2 Annostus ja antotapa

Äkillisissä kivuissa 1 ampulla 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 valmisteeseen vaikuttavalle aineelle hyoskiinibutyylibromidille tai apuaineille
- hoitamaton ahdaskulmaglaukooma
- myastenia gravis
- takykardia
- maha-suolikanavan stenoosi
- megakoolon
- prostatahypertrofia, johon liittyy virtsaretentio.

Buscopan injektioita ei saa antaa lihakseen potilaille, joita hoidetaan antikoagulantteilla, koska injektio saattaa aiheuttaa lihaksensisäisen verenpurkauksen. Näille potilaille voidaan käyttää ihonalaista tai laskimonsisäistä antoreittiä.

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 injisoimien jälkeen kehittyy 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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

Buscopan voi lisätä β -adrenergisten lääkeaineitten takykardista vaikutusta.

4.6 Fertilitteetti, 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 arviointiin)

Immuunijärjestelmä

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

Silmät

Yleinen akkommodaatiohäiriö
Tuntematon mydriaasi*, silmän sisäisen paineen nousu*

Sydän

Yleinen takykardia

Verisuonisto

Yleinen heitehuimaus
Tuntematon verenpaineen aleneminen*, punastuminen*

Ruoansulatuselimistö

Yleinen kuiva suu

Iho ja ihonalainen kudος

Tuntematon hienerityshäiriö*

Munuaiset ja virtsatie

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.

4.9 Yliannostus

Oireet:

Yliannostustapauksessa voidaan havaita antikolinergisiä vaikutuksia.

Hoito:

Tarvittaessa voidaan antaa parasympatomimeettisiä lääkkeitä. Glaukoomapotilaille pitää hakea kiireellisesti silmälääkärin apua. Kardiiovaskulaariset komplikaatiot pitää hoitaa normaalien hoitoperiaatteiden mukaan. Respiratoorisessa paralyysitapauksessa intubaatiota ja keinotekoista hengitystä on harkittava. Virtsaretentio saattaa vaatia katetrisaation. Lisäksi tulee käyttää tarkoituksenmukaisia tukihoitomuotoja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakaantuminen

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 pääasiallisesti 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*.

Metabolia 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. DL_{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 lisättyinä 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 kolinin kuljetuksessa ihmisen istukan epiteelisoluissa *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. injektiota 15 mg/kg, tutkittiin paikallista lääkkeensietokykyä koirilla ja apinoilla. Vain koirilla havaittiin injektioalueella pieniä paikallisia nekrooseja. Buscopania kesti hyvin myös kaniinin korvan valtimoissa ja laskimoissa. *In vitro* tutkimuksessa 2 % Buscopan injektiooliuos ei osoittanut hemolyyttistä vaikutusta sekoitettaessa sitä 0,1 ml:aan ihmisen verta.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi, injektionesteisiin tarkoitettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytetään huoneenlämmössä (15 – 25 °C).

Ei lasten ulottuville.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

5 x 1 ml, väritön lasiampulli.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisohjeita

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

1923

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21. 07. 1965 / 04.09.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.08.2011