

PRODUKTRESUMÉ

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 administreringssätt

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 hematom 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 mitralisklaffstenos.

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, kranskärslssjukdom, 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.

4.8 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
Blodkärll	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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 upprepade i.v.-injektioner 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.

6.5 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

61312

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-08-18

Datum för förnyat godkännande: 2027-07-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-16

