

 4. august 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bumacor, injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32263

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bumacor

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml opløsning (= en ampul) indeholder 20 mg hyoscinbutylbromid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar og farveløs opløsning, praktisk talt fri for partikler, pH 3,7-5,0.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Spastiske smerter og motilitetsforstyrrelser i esofagus, mave og tarmsystem. Spasmer i galdegangen, bugspytkirtlen, urinvejene og de kvindelige forplantningsorganer. Differentialdiagnose af funktionelle og organiske spasmer ved radiologi, f.eks. ved gastroduodenal endoskopi.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

1 ampul flere gange om dagen ved akut smerte. Den anbefalede maksimale dosis (100 mg) bør ikke overskrides. Administration ved intramuskulær, subkutan eller langsom intravenøs injektion.

Bumacor må ikke gives kontinuerligt på daglig basis eller i længere perioder uden forudgående undersøgelse af årsagen til mavesmerterne.

**4.3 Kontraindikationer**

Bumacor er kontraindiceret hos patienter med:

* overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* ubehandlet snævervinklet glaukom
* forstørret prostata med urinretention
* forsnævret mave-tarm-kanal
* paralytisk eller obstruktiv ileus
* megacolon
* takykardi
* myastenia gravis.

Bumacor bør ikke gives som intramuskulær injektion til patienter i behandling med antikoagulantia, da der kan forekomme intramuskulær hæmatom. Hos disse patienter skal den subkutane eller intravenøse injektion gives langsomt.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

I tilfælde af kraftige, uforklarlige mavesmerter fortsætter eller forværres eller forekommer samtidig med symptomer som feber, kvalme, opkastning, ændringer i tarmperistaltikken, abdominal ømhed, nedsat blodtryk, besvimelse eller blod i afføringen, er det nødvendigt at træffe de nødvendige diagnostiske foranstaltninger for at undersøge symptomernes ætiologi.

Der kan forekomme forhøjet intraokulært tryk ved administration af antikolinerge stoffer som Bumacor hos patienter med udiagnosticeret og derfor ubehandlet snævervinklet glaukom. Patienterne bør derfor straks søge hjælp hos en oftalmolog, hvis de udvikler smertefulde, røde øjne med synstab efter injektion af Bumacor.

Der er efter parenteral administration af Bumacor observeret tilfælde af anafylaksi, herunder episoder med chok. Som med alle lægemidler, der forårsager sådanne reaktioner, skal patienter der får Bumacor som injektion, holdes under observation.

Bumacor skal administreres med forsigtighed til patienter med hjertesygdomme. Det anbefales at monitorere sådanne patienter. En øget hjertefrekvens kan forværre problemerne med takyarytmi, kronisk hjerteinsufficiens, angina pectoris og mitralklapstenose.

Da antikolinerge stoffer kan reducere svedafsondring, skal Bumacor administreres med forsigtighed til patienter med pyreksi.

Bumacor kan forårsage takykardi, hypotension og anafylaksi og skal derfor bruges med forsigtighed til patienter med hjertesygdomme såsom hjerteinsufficiens, hjerte-kar-sygdomme, hjertearytmi eller hypertension samt ved hjertekirurgi. Det anbefales at monitorere sådanne patienter. Nødhjælpsudstyr og personale, der er uddannet i brugen af det, skal være let tilgængelige.

Denne medicin indeholder under 1 mmol natrium (23 mg) pr. ampul, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Den antikolinerge effekt af lægemidler såsom tricykliske og tetracykliske antidepressiva, antihistaminer, quinidin, amantadin, antipsykotika, disopyramid og andre antikolinerge stoffer (f.eks. tiotropium, ipratropium, atropinlignende stoffer) kan intensiveres af Bumacor.

Samtidig behandling med dopaminantagonister såsom metoclopramid kan reducere effekten af begge lægemidler på mave-tarm-kanalen.

Den takykardiske effekt af beta-adrenerge stoffer kan forøges af Bumacor.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelsen af hyoscinbutylbromid til gravide kvinder. For en sikkerheds skyld anbefales brugen af Bumacor ikke under graviditeten.

Amning

Data for udskillelse af Bumacor og dets metabolitter i human mælk er utilstrækkelige. For en sikkerheds skyld anbefales brugen af Bumacor ikke under amning.

Fertilitet

Erfaringsgrundlaget fra dyreforsøg er utilstrækkeligt, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Der er ikke foretaget studier af virkningen på fertiliteten hos mennesker (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Men patienterne skal informeres om, at de kan opleve bivirkninger såsom akkommodationsbesvær eller svimmelhed under behandlingen med Bumacor. Patienterne tilrådes derfor at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner. Hvis patienterne oplever akkommodationsbesvær eller svimmelhed, skal de undgå potentielt farlige opgaver såsom at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Mange af de angivne bivirkninger kan tilskrives Bumacors antikolinerge egenskaber. Bivirkningerne ved antikolinerge midler er sædvanligvis milde og forbigående.

Bivirkningerne er angivet efter frekvens ved hjælp følgende konvention:

Meget almindelig (≥ 1/10); Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); Meget sjælden (< 1/10.000); Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Frekvens** | **Hændelse** |
| Immunsystemet | Ikke kendt | Anafylaktisk chok\*, herunder tilfælde med dødelig udgang\*, anafylaktiske reaktioner\*, dyspnø\*, hypersensitivitet\* |
| Øjne | Almindelig | Akkommodationsbesvær  |
| Ikke kendt | Mydriasis\*, forhøjet intraokulært tryk\* |
| Hjerte | Almindelig | Takykardi |
| Vaskulære sygdomme | Ikke kendt | Svimmelhed, nedsat blodtryk\*, rødmen\* |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Mundtørhed |
| Hud og subkutane væv | Ikke kendt | Hudreaktioner\* (f.eks. urticaria\*, udslæt\*, erythema\*, pruritus\*), svedabnormitet\* |
| Nyrer og urinveje | Ikke kendt | Urinretention\* |

\*Denne bivirkning er observeret i postmarketingfasen. Denne frekvenskategori er med 95 % sikkerhed ikke højere end ”Almindelig”, men kan være lavere. Det er ikke muligt at angive en præcis frekvens, da bivirkningen ikke forekom i en database over kliniske forsøg med 185 patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Der kan forekomme antikolinerge symptomer i tilfælde af overdosering.

Behandling

Symptomer på overdosering af Bumacor reagerer på parasympatomimetika. I tilfælde af glaukom skal patienterne omgående søge hjælp hos en oftalmolog. Kateteranlæggelse kan være nødvendig ved urinretention. Der gives i andre tilfælde understøttende behandling efter behov.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: A 03 BB 01. Butylscopolamin.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Det aktive stof i Bumacor, hyoscinbutylbromid, virker på de parasympatiske ganglier i den viscerale glatte muskulatur, hvor det blokerer overførslen af impulser. Det har en spasmolytisk effekt på den glatte muskulatur i mave-tarm-kanalen, galdegangene, urinvejene og det urogenitale system. Som derivat af kvartært ammonium krydser hyoscinbutylbromid ikke blod-hjerne-barrieren og har derfor ingen antikolinerg effekt på centralnervesystemet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption og fordeling

Efter intravenøs administration distribueres hyoscinbutylbromid hurtigt (t½α = 4 min, t½β = 29 min) i vævet. Distributionsvolumet (Vss) er 128 l (svarende til ca. 1,7 l/kg). På grund af den høje affinitet for muskarine receptorer og nikotin receptorer distribueres hyoscinbutylbromid hovedsageligt på muskelceller i abdomen og bækkenområdet samt i de intramurale ganglier i abdominalorganerne. Plasmaproteinbinding (albumin) af hyoscinbutylbromid er ca. 4,4 %. Dyreforsøg viser, at hyoscinbutylbromid ikke passerer blod-hjerne-barrieren, men der foreligger ingen kliniske data i denne henseende. Det er blevet observeret, at hyoscinbutylbromid (1 mM) interagerer med transporten af cholin (1,4 nM) i epitelceller i moderkagen hos mennesker *in vitro*.

Metabolisme og elimination

Den primære stofskiftevej er den hydrolytiske spaltning af esterbindingen. Halveringstiden for den terminale eliminationsfase (t½γ) er ca. 5 timer. Den totale clearance er 1,2 l/min. Kliniske studier med radioaktiv mærket hyoscinbutylbromid viser, at 42 til 61 % af den radioaktive dosis efter intravenøs injektion udskilles renalt og 28,3 til 37 % fækalt. Andelen af uændret aktivt indholdsstof, som udskilles i urinen, er ca. 50 %. De metabolitter, der udskilles via nyrerne, binder dårligt til de muskarine receptorer og menes derfor ikke at bidrage til effekten af hyoscinbutylbromid.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Hyoscinbutylbromids akutte toksicitet er lav. Orale LD50-værdier var 1.000-3.000 mg/kg hos mus, 1.040-3.300 mg/kg hos rotter og 600 mg/kg hos hunde. Tegn på toksicitet omfattede ataksi og nedsat muskeltonus samt tremor og kramper (mus), mydriasis, tørre slimhinder og takykardi (hunde). Dødsfald som følge af respirationsstop opstod inden for 24 timer. Intravenøse LD50-værdier for hyoscinbutylbromid var 10-23 mg/kg hos mus og 18 mg/kg hos rotter.

I flerdosisstudier af oral toksicitet hos rotter i 4 uger var NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) 500 mg/kg. Ved at påvirke de parasympatiske ganglier i det viscerale området lammede hyoscinbutylbromid (2.000 mg/kg) mave-tarm-kanalen og forårsagede forstoppelse. 11 af 50 rotter døde. Resultaterne af hæmatologi og klinisk kemi viste ikke dosisrelaterede abnormiteter.

I studier af mere end 26 ugers varighed tolererede rotter 200 mg/kg, mens mave-tarm-funktionen blev svækket, og der forekom dødsfald ved 250 og 1.000 mg/kg. I et 39-ugers studie med oral dosis (kapsel) hos hunde var NOAEL-dosen 30 mg/kg. Størstedelen af de kliniske resultater kunne tilskrives den akutte effekt af høje doser hyoscinbutylbromid (200 mg/kg). Der blev ikke observeret skadelige histopatologiske fund.

En gentagen intravenøs dosis på 1 mg/kg blev godt tolereret hos rotter i et 4-ugers studie. Der forekom krampeanfald umiddelbart efter injektion af en dosis på 3 mg/kg. Rotter, der fik en dosis på 9 mg/kg døde af respirationslammelse.

Hunde, der blev behandlet i mere end fem uger med i.v. doser på 2 x 1 mg/kg, 2 x 3 mg/kg og 2 x 9 mg/kg viste dosisafhængig mydriasis (hos samtlige behandlede dyr). Der blev derudover observeret ataksi, spytafsondring og reduceret kropsvægt og foderindtagelse ved doser på 2 x 9 mg/kg. Opløsningerne blev godt tolereret lokalt.

Efter gentagne intramuskulære injektioner blev doser på 10 mg/kg godt tolereret systemisk, men muskelskaderne på injektionsstedet blev øget markant sammenlignet med rotter i kontrolgruppen. Ved 60 mg/kg og 120 mg/kg var dødeligheden høj, og lokale skader øgedes dosisafhængigt.

Hyoscinbutylbromid viste hverken embryotoksisk eller teratogen effekt ved doser på 200 mg/kg via foder (rotter) og 200 mg/kg ved sondeernæring eller 50 mg/kg subkutant (kaniner). Fertiliteten faldt ikke ved doser på op til 200 mg/kg oralt. Som andre lægemidler med kationiske egenskaber interagerer hyoscinbutylbromid med transporten af cholin i epitelceller i moderkagen hos mennesker *in vitro*. Det er ikke påvist, at hyoscinbutylbromid overføres til fosteret.

I særlige lokale tolerabilitetsstudier fik hunde og aber hyoscinbutylbromid i mere end 28 dage med en gentaget intravenøs injektion på 15 mg/kg. Kun små hunde viste en lille fokal nekrose på injektionsstedet. Hyoscinbutylbromid blev også godt tolereret i ørevenerne hos kaniner. I et *in vitro* studie viste en 2 % opløsning til injektion med hyoscinbutylbromid ingen hæmolytisk effekt blandet med 0,1 ml blod fra mennesker.

Hyoscinbutylbromid viste hverken mutagent eller klastogent potentiale i Ames testen, *in vitro* genmutationsanalysen i V79-pattedyrsceller (HPRT-analyse) eller i en *in vitro* kromosomafvigelsestest i perifere humane lymfocytter. Hyoscinbutylbromid var negativ i mikronukleusanalyse fra knoglemarv hos rotter *in vivo*.

Der er ikke udført *in vivo* karcinogenicitetsstudier. Hyoscinbutylbromid havde imidlertid ikke tumorfremkaldende potentiale i to studier, hvor rotter fik 1.000 mg/kg oralt i 26 uger.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumdihydrogenphosphat-dihydrat

Saltsyre, fortyndet (til justering af pH)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

Efter åbning af ampullen skal indholdet bruges straks, og evt. overskydende opløsning skal bortskaffes.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke nedfryses.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Farveløse glasampuller på 1 ml i pakningsstørrelser af 10 ampuller.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 København NV

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

65257

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

4. august 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-