

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bumacor 20 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml løsning (= én ampulle) inneholder 20 mg skopolaminbutylbromid

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar og fargeløs oppløsning, praktisk talt fri for partikler, pH 3,7–5,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Spastiske smerter og motilitetsforstyrrelser i spiserøret, magen og tarmene. Spasmer i gallegangen, bukspyttkjertelen, urinveiene og de kvinnelige reproduksjonsorganene. Differensialdiagnose med funksjonelle og organiske spasmer i radiologi, for eksempel gastroduodenal endoskopi.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

1 ampulle som gjentas flere ganger per dag ved akutt smerte. Den anbefalte maksimale daglige dosen (100 mg) skal ikke overskrides. Administrasjon ved intramuskulær, subkutan eller langsom intravenøs injeksjon. Bumacor skal ikke tas kontinuerlig hver dag eller i lengre perioder uten at årsaken til buksmertene undersøkes.

4.3 Kontraindikasjoner

Bumacor er kontraindisert hos pasienter med

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1
- ubehandlet smalvinklet glaukom
- hypertrofi i prostata med urinveisretensjon
- stenose i mage-tarm-kanalen
- paralytisk eller obstruktiv ileus
- megakolon
- takykardi
- myasthenia gravis

Bumacor bør ikke gis ved intramuskulær injeksjon til pasienter som behandles med antikoagulantia ettersom det kan forekomme intramuskulært hematom. Hos disse pasientene bør subkutan eller intravenøs injeksjon utføres sakte.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dersom alvorlige, uforklarlige buksmerter vedvarer eller blir verre, eller forekommer sammen med symptomer som feber, kvalme, oppkast, endringer i tarmbevegelser, bukømhets, redusert blodtrykk,

besvimelse eller blod i avføringen, er det nødvendig med egnede diagnostiske tiltak for å undersøke symptomenes etiologi.

Forhøyning av intraokulært trykk kan forekomme ved tilførsel av antikolinergika som Bumacor hos pasienter med udiagnostisert og derfor ubehandlet smalvinklet glaukom. Derfor bør pasienter omgående søke råd hos oftalmolog dersom de får et vondt, rødt øye med synstap etter injeksjon av Bumacor.

Etter parenteral tilførsel av Bumacor er det observert tilfeller av anafylaksi, herunder episoder med sjokk. Som med alle legemidler som forårsaker slike reaksjoner, bør pasienter som får Bumacor ved injeksjon, holdes under observasjon.

Bumacor bør gis med forsiktighet hos pasienter med hjertesykdom. Det anbefales å følge opp disse pasientene. En økt hjerterefrekvens kan forverre problemene med takyarytmi, kronisk hjertesvikt, angina pectoris og mitralklaffstenose.

Fordi antikolinergika kan redusere svetting, bør Bumacor gis med forsiktighet til pasienter med pyreksi.

Bumacor kan forårsake takykardi, hypotensjon og anafylaksi og må derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med hjertesykdommer som hjertesvikt, koronarhjertesykdom, hjerterytmie eller hypertensjon samt ved hjertekirurgi. Det anbefales å følge opp disse pasientene. Nødutstyr og personell som har fått opplæring i bruken av det, må være lett tilgjengelig.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ampulle, dvs. så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Den antikolinerge virkningen av legemidler som tri- og tetrasykliske antidepressiva, antihistaminer, kinidin, amantadin, antipsykotika, disopyramid og andre antikolinergika (f.eks. tiotropium, ipratropium, atropinlignende forbindelser) kan intensiveres med Bumacor.

Samtidig behandling med dopaminantagonister som metoklopramid kan føre til reduksjon av virkningene av begge legemidler på mage-tarm-kanalen.

De takykardiske virkningene av beta-adrenerge stoffer kan forbedres med Bumacor.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrensede data fra bruken av skopolaminbutylbromid hos gravide kvinner. Som en forholdsregel anbefales ikke Bumacor under graviditet.

Amming

Det er utilstrekkelig informasjon om utskillelse av Bumacor og dets metabolitter i morsmelk. Som en forholdsregel anbefales ikke Bumacor ved amming.

Fertilitet

Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt 5.3). Det er ikke utført noen studier av virkningene på fertiliteten hos mennesker (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen studier på påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner er utført. Men pasienter må informeres om at de kan oppleve bivirkninger som fokuseringsproblemer eller svimmelhet under

behandling med Bumacor. Derfor anbefales det å være forsiktig når de kjører bil eller bruker maskiner. Dersom pasienter opplever fokuseringsproblemer eller svimmelhet, bør de unngå potensielt farlige oppgaver som å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Mange av de angitte bivirkningene kan tilordnes til de antikolinerge egenskapene ved Bumacor. Bivirkninger av antikolinergika er vanligvis milde og kortvarige.

Bivirkninger er rangert etter frekvens ved hjelp av følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Anafylaktisk sjokk*, herunder tilfeller med døden til følge*, anafylaktiske reaksjoner*, dyspné*, overfølsomhet*
Øyesykdommer	Vanlige	Fokuseringsproblemer
	Ikke kjent	Pupilledilatasjon*, økt intraokulært trykk*
Hjertesykdommer	Vanlige	Takykardi
Karsykdommer	Ikke kjent	Svimmelhet, redusert blodtrykk*, rødme*
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Munntørrhet
Hud- og underhuds-sykdommer	Ikke kjent	Hudreaksjoner* (f.eks. elveblest*, utslett*, erytem*, pruritus*), unormal svette*
Sykdommer i nyre og urinveier	Ikke kjent	Urinveisretensjon*

*Denne bivirkningen er observert ved erfaringer etter markedsføring. Med 95 % sikkerhet er frekvenskategorien ikke høyere enn «Vanlige», men kan være lavere. Et presist frekvensanslag er ikke mulig ettersom bivirkningen ikke forekom i en database over kliniske utprøvinger med 185 pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Ved overdosering kan det forekomme antikolinerge symptomer.

Behandling

Symptomer på overdosering av Bumacor responderer på parasymptomimetika. Ved glaukom bør pasienter omgående søke råd hos oftalmolog. Kateterisering kan kreves ved urinveisretensjon. Ellers må det gis støttende behandling etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: butylskopolamin ATC-kode: A03BB01

Virkestoffet i Bumacor, skopolaminbutylbromid, påvirker de parasymptomatiske gangliene i den glatte muskulaturen i tarmene, der det blokkerer overføringen av impulser. Det har en krampestillende effekt på den glatte muskulaturen i mage-tarm-kanalen, gallegangene, urinveiene og det urogenitale

systemet. Som derivat av kvartært ammonium krysser ikke skopolaminbutylbromid blod-hjerne-barrieren og har derfor ingen antikolinerge virkninger på sentralnervesystemet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Etter intravenøs tilførsel blir skopolaminbutylbromid raskt distribuert ($t_{1/2\alpha} = 4$ min, $t_{1/2\beta} = 29$ min) til vevene. Distribusjonsvolumet (V_{ss}) er 128 l (tilsvarende ca. 1,7 l/kg). På grunn av den høye affiniteten for muskarine reseptorer og nikotine reseptorer er skopolaminbutylbromid hovedsakelig distribuert på muskelceller i buk- og bekkenområdet samt i de intramurale gangliene i bukorganene.

Plasmaproteinbinding (albumin) av skopolaminbutylbromid er ca. 4,4 %. Dyrestudier viser at skopolaminbutylbromid ikke passerer blod-hjerne-barrieren, men ingen kliniske data for dette formålet er tilgjengelige. Det er observert at skopolaminbutylbromid (1 mM) interagerer med kolintransporten (1,4 nM) i epitelceller i morkaken hos mennesker *in vitro*.

Metabolisme og eliminasjon

Den viktigste stoffskifteveien er den hydrolytiske spaltingen av esterbindingen. Halveringstiden i den terminale eliminasjonsfasen ($t_{1/2\gamma}$) er ca. 5 timer. Den totale clearancen er 1,2 l/min. Kliniske studier med radioaktivt merket skopolaminbutylbromid viser at etter intravenøs injeksjon skilles 42 til 61 % av den radioaktive dosen ut renalt og 28,3 til 37 % fekalt. Den andelen uendret virkestoff som skilles ut i urinen, er ca. 50 %. Metabolittene som skilles ut via nyrene, binder dårlig til de muskarine reseptorene og anses derfor ikke å bidra til virkningen av skopolaminbutylbromid.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den akutte toksisiteten av skopolaminbutylbromid er lav. Orale LD_{50} -verdier var 1000–3000 mg/kg hos mus, 1040–3300 mg/kg hos rotter og 600 mg/kg hos hunder. Tegn på toksisitet omfattet ataksi og redusert muskeltonus foruten tremor og kramper (mus), pupilledilatasjon, tørre slimhinner og takykardi (hunder). Dødsfall på grunn av åndedrettsstans som har oppstått innen 24 timer. Intravenøse LD_{50} -verdier for skopolaminbutylbromid var 10–23 mg/kg hos mus og 18 mg/kg hos rotter.

I studier av oral toksisitet ved gjentatte doser hos rotter i 4 uker var NOAEL (nivå der ingen bivirkninger observeres) 500 mg/kg. Ved å ramme parasympatiske ganglier i tarmregionen lammet skopolaminbutylbromid (2000 mg/kg) mage-tarm-kanalen og forårsaket forstoppelse. Elleve av femti rotter døde. Resultater av hematologi og klinisk kjemi viste ikke doserelaterte abnormiteter.

I studier på mer enn 26 uker tolererte rotter 200 mg/kg, mens mage-tarm-funksjonen ble svekket, og dødsfall forekom ved 250 og 1000 mg/kg. I en 39-ukers studie med oral dose (kapsel) hos hunder var NOAEL-dosen 30 mg/kg. De fleste av de kliniske funnene kunne tilskrives de akutte virkningene av høye doser av skopolaminbutylbromid (200 mg/kg). Ingen skadelige histopatologiske funn ble observert.

En gjentatt intravenøs dose på 1 mg/kg ble godt tolerert hos rotter i en 4-ukers studie. Det forekom krampeanfallet umiddelbart etter at en dose på 3 mg/kg ble injisert. Rotter som fikk en dose på 9 mg/kg, døde av åndedrettslammelse.

Hunder behandlet i mer enn 5 uker med intravenøse doser på 2 x 1 mg/kg, 2 x 3 mg/kg og 2 x 9 mg/kg viste doseavhengig pupilledilatasjon (hos alle behandlede dyr). Dessuten ble det observert ataksi, spyttutskillelse og redusert kroppsvekt og matinntak ved doser på 2 x 9 mg/kg. Oppløsningene ble godt tolerert lokalt.

Etter gjentatte intramuskulære injeksjoner ble doser på 10 mg/kg godt tolerert systemisk, men muskelskade på injeksjonsstedet økte vesentlig sammenlignet med rotter i kontrollgruppen. Ved 60 mg/kg og 120 mg/kg var dødeligheten høy, og lokale skader økte avhengig av dosen.

Skopolaminbutylbromid viste verken embryotoksiske eller teratogene virkninger ved doser på 200 mg/kg via fôr (rotter) og 200 mg/kg ved tubefôring eller 50 mg/kg subkutan (kaniner). Fertiliteten

ble ikke lavere ved doser opp til 200 mg/kg p.o. Som andre kationiske legemidler interagerer skopolaminbutylbromid med kolintransportsystemet i epitelceller i morkaken hos mennesker *in vitro*. Det er ikke påvist overføring av skopolaminbutylbromid til fosteret.

I særlige lokale tolerabilitetsstudier fikk hunder og aper skopolaminbutylbromid i mer enn 28 dager med en gjentatt intravenøs injeksjon på 15 mg/kg. Bare små hunder viste liten fokal nekrose på injeksjonsstedet. Skopolaminbutylbromid ble også godt tolerert i ørevenene hos kaniner. I en *in vitro*-studie viste en 2 % injeksjonsvæske, oppløsning med skopolaminbutylbromid ingen hemolytisk effekt blandet med 0,1 ml blod fra mennesker.

Skopolaminbutylbromid viste verken arvestoffskadelig eller klastogent potensial i Ames-testen, *in vitro*-genmutasjonsanalyse i V79-pattedyrsceller (HPRT-analyse) eller i en *in vitro*-kromosomavvikstest i perifere humane lymfocytter. Skopolaminbutylbromid var negativ i mikrokjerneanalyse fra beinmarg hos rotter *in vivo*.

Det er ikke utført noen studier på kreftfremkallende egenskaper *in vivo*. Men skopolaminbutylbromid hadde ikke tumorigent potensial i to studier der rotter fikk 1000 mg/kg p.o. i 26 uker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Saltsyre, fortynnet (for pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

Ved åpning av ampullen må den brukes umiddelbart, og eventuell ubrukt oppløsning må kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Fargeløse glassampuller på 1 ml i en pakningsstørrelse à 10 ampuller.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle krav.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 København NV

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13701

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. oktober 2022

10. OPPDATERINGSDATO

24.10.2022