

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Buscopan 10 mg drajeuri

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare drajeu conține bromură de butilscolamină 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut: zahăr 41,182 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeu

Drajeuri rotunde, biconvexe, de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ameliorarea spasmelor tractului genito-urinar sau ale tractului gastro-intestinal. Ameliorarea simptomelor sindromului de colon iritabil.

Buscopan este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți și copii cu vârsta peste 12 ani: doza recomandată este de 20 mg bromură de butilscolamină (2 drajeuri Buscopan), de 4 ori pe zi. Pentru ameliorarea simptomelor sindromului de colon iritabil, doza inițială recomandată este de 10 mg bromură de butilscolamină (un drajeu Buscopan), de 3 ori pe zi. Dacă este necesar, această doză poate fi crescută la 20 mg bromură de butilscolamină (2 drajeuri Buscopan), de 4 ori pe zi.

Copii cu vârsta între 6 și 12 ani: 10 mg bromură de butilscolamină (un drajeu Buscopan), de 3 ori pe zi.

Copii cu vârsta sub 6 ani

Buscopan nu se recomandă la copii cu vârsta sub 6 ani datorită concentrației mari de substanță activă.

Mod de administrare

Buscopan se administrează pe cale orală.

Drajeurile se administrează întregi, cu o cantitate suficientă de lichid.

Nu se va administra Buscopan zilnic sau pe perioade îndelungate de timp fără a investiga cauza durerii abdominale.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la bromură de butilscolopamină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Miastenia gravis;
- Megacolon;
- Glaucom cu unghi închis;
- Copii cu vârsta sub 6 ani, datorită concentrației mari de substanță activă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Bromura de butilscolopamină trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu afecțiuni caracterizate prin tahicardie, cum sunt tireotxicoză, insuficiență cardiacă sau la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale pe cord, deoarece creșterea frecvenței cardiace poate agrava aceste afecțiuni.

Datorită riscului de complicații anticolinergice se recomandă prudență la pacienții cu obstrucție intestinală sau uretrală.

Deoarece anticolinergicele pot determina hiposudorație, bromura de butilscolopamină trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu febră.

Bromura de butilscolopamină poate crește presiunea intraoculară la pacienții cu glaucom cu unghi închis, netratat anterior sau nedagnosticat. Pacienții trebuie să efectueze de urgență un consult medical oftalmologic în cazul în care apar dureri, hiperemie conjunctivală sau pierderea vederii, în timpul tratamentului bromură de butilscolopamină sau după întreruperea acestuia.

În cazuri grave, dacă durerile abdominale de cauză necunoscută persistă sau se agravează, sau se manifestă împreună cu simptome cum sunt febră, greață, vărsături, schimbări ale mișcărilor intestinale, sensibilitate/durere abdominală, hipotensiune arterială, leșin sau sânge în fecale, trebuie luate măsuri diagnostice corespunzătoare pentru a investiga etiologia acestor simptome.

Nu se recomandă administrarea bromurii de butilscolopamină la pacienții care prezintă greață, vărsături, pierderea apetitului alimentar, scădere în greutate, fatigabilitate, constipație severă, febră, disurie, micțiuni dificile, sângerări vaginale anormale, avort sau hemoragii oculute.

Buscopan conține zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Bromura de butilscolopamină poate intensifica efectele următoarelor medicamente: antidepresive tri- și tetraciclice, antihistaminice, antipsihotice (de exemplu butirofenonă, fenotiazină), chinidină, amantadină, disopiramidă și alte anticolinergice (de exemplu tiotropiu, ipratropiu, compuși asemănători atropinei).

Administrarea în asociere cu antiacide sau antidiareice adsorbante scade

absorbția medicamentelor anticolinergice. Se recomandă administrarea acestor medicamente la 2-3 ore după administrarea bromurii de butilscolamină.

Anticolinergicele cresc pH-ul gastric, scăzând astfel absorbția ketoconazolului.

Administrarea în asociere cu metoclopramidă poate antagoniza efectele metoclopramidei asupra motilității gastrice.

Asocierea cu analgezice opioide crește riscul constipației severe, ileusului paralic sau retenției urinare.

Asocierea cu beta₁ simpatomimetice poate agrava tahicardia.

Bromura de butilscolamină antagonizează efectele pentagastrinei și histaminei modificând rezultatele testelor pentru determinarea secreției gastrice. Se recomandă păstrarea unui interval de 24 ore între administrarea parasimpatoliticelor și efectuarea acestor teste.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Datele privind administrarea bromurii de butilscolamină la gravide sunt limitate. Experiența clinică nu a demonstrat direct sau indirect toxicitate maternă sau fetală în cazul utilizării în timpul sarcinii (vezi pct. „toxicologie”).

Nu există date suficiente privind excreția bromurii de butilscolamină și a metabolizilor săi în laptele matern.

Ce măsură de prevedere, este de preferat să fie evitată administrarea bromurii de butilscolamină în timpul sarcinii și alăptării.

Nu au fost efectuate studii privind fertilitatea la om (vezi pct. „toxicologie”).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii cu bromură de butilscolamină privind capacitatea de a conduce vehicul și de folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Multe dintre reacțiile adverse enumerate mai jos pot fi atribuite proprietăților anticolinergice ale bromurii de butilscolamină. Reacțiile adverse de tip anticolinergic sunt în general ușoare și tranzitorii.

Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție:

foarte frecvente ($\geq 1/10$);

frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$);

mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$);

rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$);

foarte rare ($< 1/10000$),

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări cardiace.

Mai puțin frecvente: tahicardie

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: xerostomie.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: retenție urinară.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: dishidroză.

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: șoc anafilactic*, reacții anafilactice*, dispnee*, reacții cutanate (de exemplu urticarie, erupție cutanată tranzitorie*, eritem*, prurit, alte reacții de hipersensibilitate*.

* = nu au fost observate ADR în grupul de 1,368 pacienți tratați cu BUSCOPAN.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acesta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amed.md.

4.9 Supradozaj

Simptome

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj. Totuși, în caz de supradozaj, este posibil să apară simptome de tip parasimpatolitic: retenție urinară, xerostomie, eritem cutanat, tahicardie, constipație și tulburări vizuale.

Tratamentul

Tratamentul constă în: lavaj gastric, administrarea de cărbune activat, sulfat de magneziu (15%) și parasimpatomimetice. În cazul pacienților cu glaucom, se va administra local pilocarpină. Complicațiile cardiovasculare trebuie tratate conform principiilor terapeutice uzuale. În caz de paralizie respiratorie, se recomandă intubație și respirație artificială. În caz de retenție urinară poate fi necesar sondaj uretrovezical.

În plus, dacă este cazul, se poate institui tratament de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tulburări funcționale gastro-intestinale, alcaloizi de beladonă, compuși cuaternari de amoniu semisintetici, codul ATC: A03BB01.

Bromura de butilscolamină are acțiune parasimpatolitică periferică;

acționează antispastic neurotrop. Are acțiune spasmolitică la nivelul musculaturii netede a tractului gastro-intestinal, căilor biliare și aparatului urogenital. Fiind un derivat cuaternar de amoniu al scopolaminei, butilscolamina nu traversează bariera hematoencefalică și nu are efecte sedative. Acțiunea anticolinergică periferică este rezultatul efectelor ganglioplegice și antimuscarinice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Fiind un derivat cuaternar de amoniu, bromura de butilscolamină are moleculă polară, fiind absorbită numai parțial după administrare orală (8%) sau rectală (3%). După administrarea orală de doze unice de bromură de butilscolamină în doze cuprinse între 20 până la 400 mg, concentrațiile plasmatice măsurate la aproximativ 2 ore au prezentat valori medii cuprinse între 0,11 ng/ml și 2,04 ng/ml. Valorile medii ale biodisponibilității absolute a diferitelor forme farmaceutice, de exemplu drajeuri, supozitoare și soluție orală, având fiecare o concentrație de 100 mg bromură de butilscolamină au fost <1%.

Distribuție

Din cauza afinității crescute pentru receptorii muscarinici și nicotinici, bromura de butilscolamină este în special distribuită în celulele musculare din regiunea abdominală și pelviană, precum și la nivelul ganglionilor intramurali ai organelor abdominale. Bromura de butilscolamină se leagă în proporție de aproximativ 4,4% de proteinele plasmatice (albumină). Studiile la animale au demonstrat că butilscolamina nu traversează bariera hematoencefalică, dar nu sunt disponibile studii clinice care să demonstreze acest lucru. La nivelul celulelor epiteliale *in vitro* s-a observat că bromura de butilscolamină (1 mM) interacționează cu transportul colinei (1,4 mM).

Metabolizare și eliminare

După administrarea orală a unei doze unice cuprinsă între 100 și 400 mg, valorile timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare au variat de la 6,2 până la 10,6 ore. Principala cale metabolică este clivajul hidrolitic al legăturii ester. Bromura de butilscolamină administrată oral este excretată prin materii fecale și prin urină. Studiile la om au arătat că 2 până la 5% din dozele compusului marcat radioactiv sunt eliminate pe cale renală după administrare orală și 7 până la 1,6% după administrare rectală. Aproximativ 90% din compusul marcat radioactiv a fost detectată în materii fecale după administrare orală. Excreția renală a bromurii de butilscolamină este mai mică de 0,1% din doză. Valoarea medie a clearance-ului oral aparent, după administrare de doze orale de 100 până la 400 mg, a fost cuprinsă între 881 și 1420 l/min, în timp ce volumele de distribuție corespunzătoare pentru aceleași valori, au variat de la 6,13 până la $11,3 \times 10^5$ L, datorate probabil unei biodisponibilități sistemice scăzute.

Metaboliții eliminați pe cale renală se leagă slab de receptorii muscarinici și de aceea, se consideră că nu contribuie la efectul bromurii de butilscolamină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii de toxicitate acută au evidențiat că bromura de butilscolamină

are indice de toxicitate mic: DL₅₀ după administrare orală a fost de 1000-3000 mg/kg la șoarece, 1040-3300 mg/kg la șobolan, respectiv 600 mg/kg la câine. Semnele de toxicitate au fost ataxia și scăderea tonusului muscular; în plus au apărut tremor și convulsii la șoarece, midriază, uscăciunea mucoaselor și tahicardie la câine. Decesul prin insuficiență respiratorie survine în 24 ore. DL₅₀ pentru administrare intravenoasă a fost de 10-23 mg/kg la șoarece și de 18 mg/kg la șobolan.

În studii de toxicitate după doze orale repetate, efectuate timp de peste 4 săptămâni în administrare orală, șobolanii au tolerat 500mg/kg (nu a fost observat un nivel la care să apară reacții adverse - NOAEL). La doze de bromură de butilscolamină de 2.000 mg/kg, prin acțiunea asupra ganglionilor parasimpatici din zona viscerală, paralizează funcția gastro-intestinală, producând constipația. Unsprezece din 50 de șobolani au decedat. Rezultatele testelor hematologice și biochimice nu au arătat variații în funcție de doză. După 26 de săptămâni, șobolanii au tolerat doze de 200 mg/kg, în timp ce la doze între 250 și 1.000 mg/kg, funcția gastro-intestinală a fost deprimată și a survenit moartea. Într-un studiu cu durata de 39 săptămâni, în care au fost administrate oral capsule la câine, doza NOAEL a fost de 30 mg/kg. Majoritate determinărilor clinice au fost atribuite acutizării efectelor bromurii de butilscolamină în doze mari (200 mg/kg). Nu au fost observate rezultate adverse histopatologice.

Doze repetate, de 1 mg/kg, administrate intravenos, au fost bine tolerate la șobolani într-un studiu de 4 săptămâni. La doze de 3 mg/kg apar convulsii imediat după injectare. Doze de 9 mg/kg administrate la șobolan, au produs moartea prin paralizie respiratorie. Administrarea intravenoasă la câine, timp de 5 săptămâni, de doze de 2 x 1, 2 x 3 și 2 x 9 mg/kg, a arătat că apariția midriazei este dependentă de doză la toate animalele tratate, iar la doze de 9 mg/kg de 2 ori pe zi s-au observat ataxie, salivație, scăderea greutății corporale și a apetitului alimentar. Toleranța locală a fost bună.

După administrări intramusculare repetate, doza de 10 mg/kg a fost bine tolerată sistemic, dar la șobolan s-a observat o creștere semnificativă a leziunilor musculare la locul injectării, comparativ cu lotul martor. La doze de 60 - 120 mg/kg, mortalitatea a fost mare, leziunile locale crescând odată cu doza.

Bromura de butilscolamină nu s-a dovedit embriotoxică și teratogenică în segmentul II al studiului la doze orale de până la 200 mg/kg administrate odată cu hrana (la șobolan) și de 200 mg/kg prin gavaj sau de 50 mg/kg subcutanat la iepure NZW. Fertilitatea în segmentul I nu a fost afectată la doze de până la 200 mg/kg administrate oral.

Precum alte medicamente cationice, bromura de butilscolamină interacționează cu transportorii de colină de la nivelul celulelor epiteliale *in vitro*. Nu a fost demonstrat transferul bromurii de butilscolamină către fetus.

Supozitoarele cu bromură de butilscolamină au fost bine tolerate local.

S-au efectuat studii speciale la câine și maimuță care au urmărit toleranța locală, la injectare intramusculară repetată a unei doze de bromură de butilscolamină de 15 mg/kg timp de 28 de zile. Numai la câine s-au observat mici zone de necroză la locul de injectare. Bromura de butilscolamină a fost bine tolerat administrat în arterele și venele din urechea de iepure. *In vitro*, soluția injectabilă de bromură de butilscolamină 2% nu a produs acțiune hemolitică asupra 0,1 ml de sânge uman.

Bromura de butilscolamină nu a demonstrat un potențial mutagen sau clastogen la testul Ames, studiul *in vitro* privind mutația genetică pe celulele de mamifere V79 (testul HPRT) și testul *in vitro* pentru aberațiile cromozomiale ale limfocitelor periferice umane. *In vivo*, s-a demonstrat un rezultat negativ într-un studiu la șobolan pe micronuclei din măduva osoasă.

Nu există studii *in vivo* pentru potențialul carcinogen. Totuși, în două studii efectuate la șobolan, bromura de butilscolamină nu a demonstrat potențial carcinogen după administrare orală a unei doze de până la 1000 mg/kg timp de 26 de săptămâni.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidrogenofosfat de calciu anhidru
Amidon de porumb uscat
Amidon de porumb solubil
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Acid tartric
Acid stearic
Povidonă
Zahăr
Talc
Gumă arabică pulbere
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 6000
Ceară albă
Ceară Carnauba

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 1 blister din PVC/Al a câte 20 drajeuri.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH Binger Strasse 173,
D-55216 Ingelheim am Rhein Germania

8. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2015