

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BUSCOPAN 10mg/tab επικαλυμμένο δισκίο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 10 mg N-βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 41,2 mg σακχαρόζη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αντιμετώπιση επώδυνων σπασμών που οφείλονται σε λειτουργικές διαταραχές του γαστρεντερικού (ευερέθιστο έντερο, πυλωρόσπασμος, καρδιόσπασμος).

Κολικοί χοληφόρων και ουροφόρων οδών (προτιμάται η ενέσιμη μορφή του φαρμάκου).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες και παιδιά 12 ετών και άνω:

1-2 επικαλυμμένα δισκία 3-4 φορές την ημέρα.

Παιδιά 6-12 ετών:

1 επικαλυμμένο δισκίο 3 φορές την ημέρα.

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται ολόκληρα με επαρκή ποσότητα υγρού.

Το BUSCOPAN δε θα πρέπει να λαμβάνεται σε καθημερινή βάση ή για μακροχρόνιες περιόδους χωρίς να εξετάζεται η αιτία του κοιλιακού πόνου.

4.3 Αντενδείξεις

Το BUSCOPAN αντενδείκνυται σε:

- ασθενείς που έχουν εμφανίσει υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- γλαύκωμα κλειστής γωνίας
- εντερική ατονία εξασθενημένων και υπερηλίκων ατόμων
- συμπτωματική υπερτροφία προστάτη,
- μυασθένεια gravis
- μηχανικής αιτιολογίας στένωση της γαστρεντερικής οδού (αχαλασία οισοφάγου, πυλωροδωδεκαδακτυλική στένωση)
- παραλυτικός ή αποφρακτικός ειλεός
- megacolon

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε περίπτωση που σοβαρός, χωρίς αιτιολογία κοιλιακός πόνος επιμένει ή επιδεινώνεται ή εμφανίζεται παράλληλα με συμπτώματα όπως πυρετός, ναυτία, έμετος, μεταβολές στην κινητικότητα του εντέρου, κοιλιακή ευαισθησία, μειωμένη αρτηριακή πίεση, λιποθυμία ή αίμα στα κόπρανα, θα πρέπει να ζητείται ιατρική συμβουλή.

Λόγω του πιθανού κινδύνου αντιχολινεργικών επιπλοκών θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε ασθενείς που είναι επιρρεπείς σε γλαύκωμα κλειστής γωνίας καθώς και σε ασθενείς ευαίσθητους σε εντερικές αποφράξεις ή σε αποφράξεις των ουροφόρων οδών, καθώς και σε αυτούς με τάση για ταχυαρρυθμία.

Χορηγείται με προσοχή σε άτομα που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια ή ηπατική βλάβη, ελκώδη κολίτιδα, οισοφαγίτιδα από αναγωγή. Επίσης, σε περιπτώσεις υπερθυρεοειδισμού, υπερτάσεως και βρογχικού άσθματος.

Επίσης πρέπει να λαμβάνεται η συμβουλή ιατρού πριν από τη χρήση εάν:

- υπάρχει υποκείμενη καρδιακή νόσος
- υπάρχει προδιάθεση για εντερική απόφραξη
- υπάρχει προδιάθεση για αποφράξεις της ουροφόρου οδού
- τα συμπτώματα διαφέρουν από τον συνήθη κοιλιακό πόνο ή τη δυσφορία που σχετίζεται με κολικοειδή άλγη
- υπάρχει πυρετός, ναυτία ή έμετος
- υπάρχει υπόταση ή λιποθυμικό επεισόδιο
- υπάρχει πόνος στην κοιλιακή χώρα ιδιαίτερα αν αυτή είναι ευαίσθητη στο άγγιγμα
- υπάρχει αίμα στα κόπρανα
- υπάρχουν μη αναμενόμενες αλλαγές στην κινητικότητα του εντέρου π.χ. διάρροια
- υπάρχει μη δικαιολογημένη απώλεια βάρους
- υπάρχει μία σοβαρή κατάσταση που απαιτεί ιατρική φροντίδα
- υπάρχει ξαφνικός δυνατός ή οξύς πόνος που είναι διαφορετικός από τον συνήθη κοιλιακό πόνο ή τη δυσφορία που σχετίζεται με κολικοειδή άλγη
- ο κοιλιακός πόνος ή η δυσφορία που σχετίζεται με τα κολικοειδή άλγη επιδεινώνεται ταχέως.

Η χρήση του φαρμάκου θα πρέπει να διακόπτεται και να ζητείται η συμβουλή ιατρού, εάν:

- ο πόνος επιδεινώνεται μετά τη διάρκεια των πρώτων 24 ωρών θεραπείας
- ο πόνος διαρκεί για πάνω από 3 ημέρες
- εμφανιστεί πυρετός
- εμφανιστεί κοιλιακή ευαισθησία
- εμφανιστεί αιμορραγία από το ορθό
- εμφανιστούν αιμορραγικά επεισόδια που μπορεί να συσχετιστούν με την αγωγή
- εμφανιστεί οποιοδήποτε νέο σύμπτωμα.

Έκδοχο

1 δισκίο των 10 mg περιέχει 41.2 mg σακχαρόζης, που αντιστοιχεί σε 411.8 mg σακχαρόζης ανά μέγιστη προτεινόμενη ημερήσια δόση. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας σε γλυκόζη, κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης-ισομαλτάσης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η δράση των φαρμάκων με ατροπινική δράση (άλλα αντιχολινεργικά όπως το ιπρατρόπιο και το τιοτρόπιο, αντιπαρκινσονικά, τρικυκλικά και τετρακυκλικά αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, φαινοθειαζίνες, αντιϊσταμινικά, δισοπυραμίδη) μπορεί να αυξάνεται με τη σύγχρονη χορήγηση με Buscopan. Πρέπει επίσης να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση του φαρμάκου με χολινεργικά, καρδιοτονωτικές γλυκοσίδες, διφαινυδραμίνη, λεβοντόπα και νεοστιγμίνη. Χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς υπό αναισθησία με κυκλοπροπάνιο. Η δράση της κινιδίνης και της αμανταδίνης μπορεί να ενταθεί από τη Ν-βουτυλοβρωμιούχο υοσκίνη. Η ταυτόχρονη χορήγηση ανταγωνιστών της ντοπαμίνης όπως η μετοκλοπραμίδη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της δράσης και των δύο φαρμάκων στο γαστρεντερικό σωλήνα.

Η ταχυκαρδιακή δράση των β-αδρενεργικών παραγόντων μπορεί να ενταθεί από τη Ν-βουτυλοβρωμιούχο υοσκίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση της Ν-βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης σε εγκύους.

Μελέτες σε πειραματόζωα δε δείχνουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς δράσεις όσον αφορά στην αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με την έκκριση της Ν-βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης και των μεταβολιτών της στο μητρικό γάλα.

Για προληπτικούς λόγους, συνιστάται να μη χορηγείται το BUSCOPAN κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την επίδραση στην ανθρώπινη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Η Ν-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη, είναι δυνατόν να προκαλέσει διαταραχές προσαρμογής της όρασης, καθώς και νωθρότητα και άμβλυνση της εγρήγορσης. Για τους λόγους αυτούς χορηγείται με προσοχή σε άτομα που οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές και σε καταστάσεις που απαιτούν αυξημένη ετοιμότητα και εγρήγορση.

Οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές, έως ότου η όραση επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολλές από τις αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να αποδοθούν στις αντιχολινεργικές δράσεις της Ν-βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης. Οι αντιχολινεργικές δράσεις της Ν-βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης είναι γενικά ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες. Σε συνήθεις δόσεις είναι σπάνιες και εμφανίζονται κυρίως κατά την παρεντερική χορήγηση. Μπορεί να παρουσιαστούν:

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Αναφυλακτική καταπληξία, αναφυλακτικές αντιδράσεις, δύσπνοια,, δερματικές αντιδράσεις (π.χ. κνίδωση, εξάνθημα, ερύθημα, κνησμός) και άλλη υπερευαισθησία.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Ρινική συμφόρηση

Οφθαλμικές διαταραχές

Διαταραχή της προσαρμογής, φωτοφοβία, μυδρίαση, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση.

Καρδιακές διαταραχές

Ταχυκαρδία, βραδυκαρδία, αίσθημα παλμών

Αγγειακές διαταραχές

Πτώση αρτηριακής πίεσης, ζάλη, έξαψη

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Ξηροστομία, ναυτία, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, παραλυτικός ειλέος

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Δυσιδρωσία

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Επίσχεση ούρων, δυσουρικά ενοχλήματα

Επίσης μπορεί να παρουσιαστούν διαταραχή της γεύσης, οπισθοστερνικός καύσος, ευερεθιστότητα και συγχυτική κατάσταση (ιδίως σε ηλικιωμένα άτομα).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, μπορεί να παρατηρηθούν οι ως άνω αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες καθώς και αντιχολινεργικές επιδράσεις. Σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή ιατρού.

Τα κατωτέρω αφορούν πρωτίστως την ενέσιμη μορφή, δεδομένου ότι η απορρόφηση της Ν-βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης, όταν χορηγείται σε μορφή επικαλυμμένων δισκίων ή υποθέτων είναι πολύ μικρή (βλ. παράγραφο 5.2).

Συμπτώματα:

Μυδρίαση, διαταραχές της προσαρμογής στην πλησίον όραση, αύξηση της ενδοφθαλμίου πίεσως, ταχυκαρδία, ξηρότητα του στόματος, δυσχέρεια στην ομιλία, αίσθημα θερμότητας, ξηρότητα, ερυθρότητα δέρματος, ταχυπαλμία, ταχύπνοια, επίσχεση ούρων, μυϊκές κράμπες, επιθετική συμπεριφορά, παραλήρημα, πυρετός, σπασμοί, αναπνευστική καταστολή, κόμα.

Αντιμετώπιση

Εάν απαιτείται, θα πρέπει να χορηγηθούν παρασυμπαθητικομιμητικά. Σε περίπτωση γλαυκώματος θα πρέπει να ζητείται οφθαλμολογική συμβουλή επείγοντως. Καρδιαγγειακές επιλοκές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τα συνήθη θεραπευτικά πρότυπα. Σε περίπτωση αναπνευστικής παράλυσης: διασωλήνωση, τεχνητή αναπνοή θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Ο καθετηριασμός μπορεί να χρειάζεται για επίσχεση ούρων. Επιπρόσθετα, κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν αν χρειασθεί. Αντίδοτο της Ν-βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης είναι η φυσοστιγμίνη. Χορηγείται σε ενήλικες σε δόση 1-2 mg ενδομυϊκώς ή πολύ βραδέως ενδοφλεβίως. Η ένεση δεν πρέπει να γίνεται σε χρόνο μικρότερο των 2 λεπτών.

Σε παιδιά: 0,5mg. Η δόση επαναλαμβάνεται κάθε 5-10 λεπτά μέχρι 4-6 mg για τους ενήλικες και μέχρι 2 mg συνολικά για τα παιδιά αν δεν επέλθει βελτίωση ή επανεμφανιστούν τα συμπτώματα.

Η δράση της διαρκεί 30-60 λεπτά. Η φυσοστιγμίνη αντενδείκνυται σε βραδυκαρδία, αποφρακτικό ειλεό, βρογχικό άσθμα και ισχαιμική νόσο. Αν προκαλέσει βρογχόσπασμο, βραδυκαρδία ή σπασμούς χορηγείται ατροπίνη. Διατήρηση ελεύθερων αεροφόρων οδών. Αντιμετώπιση σπασμών με παραλδεϋδη. Χορήγηση διαζεπάμης δε συνιστάται.

Αντιμετώπιση της υπερπυρεξίας με ψυχρά επιθέματα. Καθετηριασμός ουροδόχου κύστεως σε επίσχεση ούρων. Χορήγηση υγρών i.v. για επαρκή διούρηση. Μέτρηση προσλαμβανομένων υγρών.

Συχνή λήψη ζωτικών σημείων. Η αιμοκάθαρση είναι αμφίβολης αξίας.

Η απομάκρυνση του φαρμάκου σε λήψη υπερβολικής ποσότητας από του στόματος ή από το ορθό με πλύση ή έμετο ή υποκλυσμό πρέπει να επιχειρείται παρ' ότι είναι αμφίβολης αξίας εξαιτίας της ελάχιστης απορρόφησης του φαρμάκου από το στόμαχο και το έντερο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για λειτουργικές γαστρεντερικές διαταραχές, *Belladonna* και παράγωγα, αμιγή, ημισυνθετικά αλκαλοειδή της *Belladonna*, ενώσεις τεταρτοταγούς αμμωνίου βουτυλοσκοπολαμίνη, κωδικός ATC: A03BB01

Η Ν-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη ασκεί σπασμολυτική δράση στους λείους μύες του γαστρεντερικού, χοληφόρου και ουροποιογεννητικού συστήματος. Ως τεταρτοταγές άλας του αμμωνίου, η Ν-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη δεν διαπερνά το κεντρικό νευρικό σύστημα. Εμφανίζει τις παρασυμπαθολυτικές ενέργειες της σκοπολαμίνης, ανταγωνιζόμενη τη δράση της ακετυλοχολίνης στους μουσκαρινικούς (χολινεργικούς) υποδοχείς των τελικών αυτόνομων οργάνων και έχει γαγγλιοπληγικές ιδιότητες.

Στις λείες μυϊκές ίνες δρα παραλυτικά ελαττώνοντας τον τόνο και αναστέλλοντας κινήσεις του πεπτικού σωλήνα. Η Ν-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη πλεονεκτεί των φυσικών αλκαλοειδών στο ότι στις συνηθισμένες θεραπευτικές της δόσεις στερείται κεντρικής δράσης αφού διαπερνά ελάχιστα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Συνεπώς δε λαμβάνουν χώρα αντιχολινεργικές επιδράσεις στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Η περιφερική αντιχολινεργική δράση είναι αποτέλεσμα αποκλεισμού των γαγγλίων εντός των σπλαχνικών τοιχών καθώς και της αντιμουσκαρινικής δραστηριότητας.

Μετά από λήψη δισκίων Ν-βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης, η θεραπευτική δράση της Ν-βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης εμφανίστηκε εντός 15 λεπτών. Η χρήση των αντιχολινεργικών σε σταθερό συνδυασμό με άλλα φάρμακα, δε συνιστάται. Σε ανάγκη σύγχρονης χορήγησης και άλλων φαρμάκων, προτιμάται η χωριστή χορήγησή τους, στην εκάστοτε επιθυμητή δοσολογία.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Ως τεταρτοταγές παράγωγο του αμμωνίου, η Ν-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη έχει υψηλή πολικότητα και έτσι μόνο εν μέρει απορροφάται μετά από χορήγηση από του στόματος (8%) ή εκ του ορθού (3%). Μετά από του στόματος εφάπαξ χορήγηση Ν-βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης μεταξύ 20-400 mg, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος βρέθηκαν μεταξύ 0.11 ng/mL και 2.04 ng/mL σε περίπου 2 ώρες. Στο ίδιο εύρος δόσης, οι παρατηρούμενες μέσες AUC_{0-tz} – τιμές ποικίλλουν από 0.37 έως 10.7 ng×h/mL. Οι μέσες απόλυτες βιοδιαθεσιμότητες διαφορετικών φαρμακοτεχνικών μορφών, δηλαδή επικαλυμμένα δισκία, υπόθετα και πόσιμο διάλυμα, περιέχοντα 100mg Ν-βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης το καθένα βρέθηκαν να είναι λιγότερο από 1%.

Κατανομή

Λόγω της υψηλής συγγένειας για τους μουσκαρινικούς και τους νικοτινικούς υποδοχείς, η Ν-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη κατανέμεται κυρίως στα μυϊκά κύτταρα της κοιλιακής και της πυελικής χώρας καθώς και στα ενδοτοιχωματικά γάγγλια των κοιλιακών οργάνων. Η σύνδεση της Ν-βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης από την πρωτεΐνη πλάσματος (αλβουμίνη) είναι περίπου 4.4%. Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η Ν-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, αλλά δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για αυτήν την επίδραση. Η Ν-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη (1 mM) παρατηρήθηκε να αλληλεπιδρά με τη μεταφορά της χολίνης (1.4 nM) στα επιθηλιακά κύτταρα του ανθρώπινου πλακούντα *in vitro*.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση η N-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη κατανέμεται ταχέως ($t_{1/2\alpha} = 4 \text{ min}$, $t_{1/2\beta} = 29 \text{ min}$) στους ιστούς. Ο όγκος κατανομής (V_{ss}) είναι 128 L (που αντιστοιχεί σε περίπου 1,7 L/kg).

Ο χρόνος ημιζωής της τελικής φάσης αποβολής ($t_{1/2\gamma}$), μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι περίπου 5 ώρες. Η ολική κάθαρση, όπως προσδιορίζεται μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, είναι 1,2 L/min. Περίπου το ήμισυ της κάθαρσης είναι νεφρική. Οι κύριοι μεταβολίτες που βρέθηκαν στα ούρα παρουσιάζουν χαμηλή δέσμευση με μουςκαρινικούς υποδοχείς.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Μετά από εφάπαξ χορήγηση από του στόματος μεταξύ 100-400 mg, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής για την απέκκριση ποικίλλει από 6.2 έως 10.6 ώρες. Η κύρια μεταβολική οδός είναι η υδρολυτική διάσπαση του εστερικού δεσμού. Η από του στόματος χορηγούμενη N-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη απεκκρίνεται μέσω των κοπράνων και των ούρων. Μελέτες στον άνθρωπο δείχνουν ότι 2 έως 5% των ραδιενεργών δόσεων απεκκρίνεται μέσω των νεφρών μετά από του στόματος χορήγηση και 0.7 έως 1.6% μετά από ορθική χορήγηση. Περίπου 90% της ανακτώμενης ραδιενέργειας μπορεί να βρεθεί στα κόπρανα μετά από του στόματος χορήγηση. Η απέκκριση από τα ούρα της N-βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης είναι λιγότερο από 0.1% της δόσης. Η μέση φαινόμενη κάθαρση (CL/F) σε από του στόματος δόσεις των 100 έως 400 mg ποικίλλουν από 881 έως 1420 L/min, ενώ οι αντίστοιχοι όγκοι κατανομής για το ίδιο εύρος ποικίλλουν από 6.13 έως $11.3 \times 10^5 \text{ L}$, πιθανότατα εξαιτίας της πολύ χαμηλής συστηματικής βιοδιαθεσιμότητας. Οι μεταβολίτες που απεκκρίνονται μέσω της νεφρικής οδού παρουσιάζουν χαμηλή δέσμευση με μουςκαρινικούς υποδοχείς και επομένως δε θεωρείται ότι συμβάλλουν στη δράση της N-βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η N-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη παρουσιάζει ένα χαμηλό δείκτη τοξικότητας: η από του στόματος LD₅₀ αντιστοιχεί με 1000-3000 mg/kg στους ποντικούς, 1040-3300 mg/kg στους επίμυες, και 600 mg/kg στους σκύλους.

Σημεία τοξικότητας είναι η αταξία, ο ελαττωμένος μυϊκός τόνος, και επιπροσθέτως στους ποντικούς ο τρόμος και οι σπασμοί, στους σκύλους η μυδρίαση, η ταχυκαρδία και η ξηρότητα των βλεννογόνων.

Θάνατοι από αναπνευστική ανακοπή παρατηρήθηκαν εντός 24 ωρών. Η ενδοφλέβια LD₅₀ της N-βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης ήταν 10-23 mg/kg στους ποντικούς και 18 mg/kg στους αρουραίους.

Σε μελέτες, επανειλημμένης χορήγησης από το στόμα πέρα των 4 εβδομάδων, οι αρουραίοι έδειξαν ανοχή σε 500 mg/kg ενώ δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL).

Σε δόση 2000 mg/kg, με δράση στα σπλαχνικά παρασυμπαθητικά γάγγλια, η N-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη παρέλυσε τη γαστρεντερική λειτουργία που είχε σαν αποτέλεσμα επίμονο δυσκοιλιότητα. Έντεκα από τους 50 αρουραίους πέθαναν. Αιματολογικά και κλινικά στοιχεία δεν έδειξαν δόσοεξαρτώμενες διαφοροποιήσεις.

Πέραν των 26 εβδομάδων, οι αρουραίοι έδειξαν ανοχή στα 200 mg/kg, ενώ στα 250 και 1000 mg/kg, η γαστρεντερική λειτουργία κατεστάλη και επήλθε ο θάνατος.

Το NOAEL για μια μελέτη 39-εβδομάδων σε σκύλους από του στόματος (καψάκιο) ήταν 30 mg/kg. Η πλειοψηφία των κλινικών ευρημάτων αποδίδεται σε οξείες επιδράσεις της N-βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης σε υψηλές δόσεις (200 mg/kg). Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητα ιστοπαθολογικά ευρήματα.

Επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια δόση 1 mg/kg ήταν καλώς ανεκτή από επίμυες σε μια μελέτη 4 εβδομάδων. Σε δόση 3 mg/kg συνέβησαν σπασμοί, αμέσως μετά την ένεση. Επίμυες, στους οποίους χορηγήθηκαν 9 mg/kg, πέθαναν από αναπνευστική παράλυση.

Σκύλοι στους οποίους χορηγήθηκαν ενδοφλέβια για πάνω από 5 εβδομάδες δόσεις 2 x 1, 2 x 3, 2 x 9 mg/kg, εμφάνισαν δόσοεξαρτώμενη μυδρίαση, η οποία εμφανίστηκε σε όλα τα άτομα στα οποία χορηγήθηκε το φάρμακο. Επιπροσθέτως, με δόση 2 x 9 mg/kg

παρατηρήθηκαν αταξία, σιελόρροια και μειωμένο σωματικό βάρος και μειωμένη πρόσληψη τροφής. Τα διαλύματα ήταν τοπικώς καλώς ανεκτά.

Μετά από επαναλαμβανόμενες ενδομυϊκές ενέσεις, η δόση των 10 mg/kg ήταν συστηματικά καλώς ανεκτή, αλλά αλλοιώσεις στους μυς στο σημείο της ένεσης ευκρινώς αυξημένες σε σχέση με τους επίμυες ελέγχου. Σε δόσεις 60 και 120 mg/kg, η θνησιμότητα ήταν υψηλή και οι τοπικές βλάβες αυξάνονταν δοσοεξαρτώμενα.

Η Ν-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη δεν εμφάνισε εμβρυοτοξική, ούτε τερατογενετική δράση σε δόσεις από το στόμα μέχρι 200 mg/kg σε δίαιτα (αρουραίοι) και 200 mg/kg σε υπερσιτισμό ή 50 mg/kg υποδορίως (κόνικλοι). Η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε αρνητικά σε δόσεις μέχρι 200 mg/kg από του στόματος.

Όπως άλλα κατιονικά φάρμακα, η Ν-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη αλληλεπιδρά με το σύστημα μεταφοράς χολίνης των ανθρώπινων επιθηλιακών κυττάρων του πλακούντα *in vitro*. Δεν έχει αποδειχθεί μεταφορά της Ν-βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης στον εμβρυϊκό σάκο.

Τα υπόθετα Ν-βουτυλοβρωμιούχου υοσκίνης ήταν τοπικά καλώς ανεκτά.

Σε ειδικές μελέτες που αφορούσαν την τοπική ανοχή, επαναλαμβανόμενη ενδομυϊκή ένεση 15 mg/kg BUSCOPAN για 28 ημέρες μελετήθηκε σε σκύλους και πιθήκους. Μικρή εστιακή νέκρωση στο σημείο της ένεσης παρατηρήθηκε μόνο στους σκύλους. Το BUSCOPAN ήταν καλώς ανεκτό σε αρτηρίες και φλέβες ώτων κονίκλου. *In vitro* πειράματα, με ενέσιμο διάλυμα 2 % BUSCOPAN δεν έδειξαν αιμολυτική δράση όταν αναμίχθηκαν με 0.1 mL ανθρώπινου αίματος.

Η Ν-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη δεν εμφάνισε μεταλλαξογόνο ή κλαστογόνο δράση σε δοκιμασία Ames, σε *in vitro* μελέτη γονιδιακής μετάλλαξης σε κύτταρα θηλαστικών V79 (HPRT δοκιμασία) και σε μια *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικής ανωμαλίας σε ανθρώπινα περιφερικά λεμφοκύτταρα. *In vivo*, η Ν-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη ήταν αρνητική στη δοκιμασία μικροπυρήνων μυελού των οστών στους αρουραίους.

Δεν υπάρχουν *in vivo* μελέτες καρκινογένεσης. Παρ' όλα αυτά, η Ν-βουτυλοβρωμιούχος υοσκίνη δεν έδειξε ογκογόνος δράση σε δύο μελέτες με χορήγηση σε αρουραίους επί 26 εβδομάδες μέχρι 1000 mg/kg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Όξινο φωσφορικό ασβέστιο

Άμυλο αραβοσίτου (ξηρό)

Άμυλο αραβοσίτου (διαλυτό)

Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου

Τρυγικό οξύ

Στεατικό/παλμιτικό οξύ

Σύνθεση Επικάλυψης:

Πολυβιδόνη

Σακχαρόζη

Κεκαθαρμένος τάλκης

Ακακία

Διοξείδιο του τιτανίου E 171 Cl 77891

Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

Κηρός καρναούμπα

Κίτρινος κηρός μελισσών

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

60 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία των 40 δισκίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi-Aventis AEBE

Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α

176 74 Καλλιθέα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

40031

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 09 Ιανουαρίου 1953

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 10 Σεπτεμβρίου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ