

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BUSCOPAN, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 10 mg butylobromku hioscyny (*Hyoscini butylbromidum*)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 tabletki powlekana zawiera 41,2 mg sacharozy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stany skurczowe przewodu pokarmowego, stany skurczowe i dyskinezy dróg żółciowych, stany skurczowe w obrębie układu moczowo-płciowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O ile lekarz nie zaleci inaczej: dzieci od 6 do 12 lat 1 tabletki 3 razy na dobę, dorośli i dzieci powyżej 12 lat 1 lub 2 tabletki 3 do 5 razy na dobę.

Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem.

BUSCOPAN nie powinien być podawany bez przerwy lub przez dłuższy czas, bez zbadania przyczyny dolegliwości.

4.3 Przeciwwskazania

BUSCOPAN jest przeciwwskazany:

- u pacjentów, u których stwierdzono nadwrażliwość na butylobromek hioscyny lub na którykolwiek inny składnik produktu;
- u pacjentów z nuzliwością mięśni (*myasthenia gravis*);
- u pacjentów z patologicznym poszerzeniem jelita grubego (*megacolon*).

Stosowanie produktu jest przeciwwskazane w przypadku rzadkich zaburzeń dziedzicznych, które mogą uniemożliwiać przyjmowanie zawartej w nim substancji pomocniczej (patrz „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Gdy ostry, niewyjaśniony, ból brzucha utrzymuje się lub nasila, czy też występuje razem z innymi objawami takimi jak gorączka, nudności, wymioty, zmiany rytmu wypróżnień, tkliwość brzucha, spadek ciśnienia krwi, omdlenia lub obecność krwi w stolcu, niezbędne jest przeprowadzenie odpowiednich badań diagnostycznych w celu zbadania etiologii objawów.

Ze względu na potencjalne ryzyko związane z działaniem antycholinergicznym należy zachować ostrożność u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem, u pacjentów ze zwężeniem w obrębie jelit lub dróg moczowych, jak również u pacjentów ze skłonnością do tachykardii.

Jedna tabletka powlekana zawiera 41,2 mg sacharozy, co odpowiada 411,8 mg sacharozy w przypadku maksymalnej zalecanej dawki dobowej. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy może nasilać działanie antycholinergiczne takich leków jak trój- i czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe, leki przeciwpyschotyczne, chinidyna, amantadyna, dyzopiramid, oraz innych leków antycholinergicznym (np. tiotropium, ipratropium, związki podobne do atropiny).

Jednoczesne leczenie antagonistami dopaminy (np. metoklopramidem) i produktem leczniczym BUSCOPAN może zmniejszać skuteczność działania obu tych leków na przewód pokarmowy.

BUSCOPAN może nasilać tachykardię wywołaną przez leki beta-adrenergiczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania butylobromku hioscyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośrednich lub pośredniego szkodliwego wpływu na rozrodczość (patrz „Toksykologia”).

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania butylobromku hioscyny i jej metabolitów do mleka kobiecego.

Zaleca się unikanie stosowania leku BUSCOPAN w trakcie ciąży i podczas karmienia piersią.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a) Opis ogólny

Wiele z wymienionych poniżej działań niepożądanych wynika z działania antycholinergicznego produktu leczniczego. Takie działania niepożądane są zwykle łagodne i przemijające.

b) Tabela działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana częstość (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia serca

Niezbyt często: tachykardia

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: suchość w jamie ustnej

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zatrzymanie moczu

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: zmniejszenie wydzielania potu

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje skórne (pokrzywka, świąd)

Częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne z epizodami zaburzeń oddychania i wstrząsem anafilaktycznym, wysypka, rumień, nadwrażliwość

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W przypadku przedawkowania można zaobserwować objawy związane z działaniem antycholinergicznym.

Leczenie

W przypadku konieczności można podać lek parasympatykomimetyczny. W przypadku osób chorych na jaskrę należy natychmiast skonsultować się z okulistą. Zaburzenia związane z układem sercowonaczyniowym powinny być leczone zgodnie z ogólnymi zasadami. W przypadku zatrzymania oddychania należy rozważyć intubację i sztuczne oddychanie. W przypadku zatrzymania moczu może okazać się konieczne cewnikowanie. Dodatkowo należy stosować inne środki w zależności od potrzeb.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: półsyntetyczne alkaloidy pokrzyku, czwartorzędowe sole amoniowe, butylobromek hioscyny; kod ATC: A 03 BB 01

Produkt leczniczy wywiera działanie rozkurczające mięśnie gładkie przewodu pokarmowego, dróg żółciowych i moczowo-płciowych. Jako czwartorzędowa sól amoniowa butylobromek hioscyny nie przechodzi do centralnego układu nerwowego. Tym samym nie występują działania niepożądane związane z działaniem antycholinergicznym na centralny układ nerwowy. Obwodowe działanie antycholinergiczne wynika z blokowania zwojów w obrębie jamy brzusznej i blokowania receptorów muskarynowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Jako czwartorzędowa sól amoniowa butylobromek hioscyny jest wysoce polarny i z tego powodu jest jedynie częściowo wchłaniany po podaniu doustnym (8%) lub doodbytniczym (3%). Po podaniu doustnym pojedynczej dawki butylobromku hioscyny w zakresie od 20 ng/mL do 400 ng/mL średnie stężenie w osoczu krwi wynosi od 0,11 ng/mL do 2,04 ng/mL po około 2 godzinach. W tym samym

zakresie dawek, wartość AUC_{0-tz} wynosiła od 0,37 do 10,7 ng h/mL. Mediana bezwzględnej biodostępności różnych postaci farmaceutycznych, czyli tabletek powlekanych, czopków i roztworu doustnego, zawierających 100 mg butylobromku hioscyny, wynosiła poniżej 1%.

Dystrybucja

Ze względu na duże powinowactwo do receptorów muskarynowych i receptorów nikotynowych, butylobromek hioscyny jest dystrybuowany głównie do komórek mięśniowych okolic brzucha i miednicy, jak również śródściennych zwojów narządów jamy brzusznej. Wiązanie butylobromku hioscyny z białkami osocza (albuminami) wynosi około 4,4%. Badania na zwierzętach wskazują, że butylobromek hioscyny nie przenika przez barierę krew-mózg, ale nie ma dostępnych danych klinicznych w tym zakresie. Zaobserwowano oddziaływanie butylobromku hioscyny (1 mM) z transportem choliny (1,4 nM) w komórkach nabłonkowych łożyska ludzkiego *in vitro*.

Metabolizm i eliminacja

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki w zakresie od 100 do 400 mg, końcowy okres półtrwania wynosi od 6,2 do 10,6 godziny. Głównym szlakiem metabolicznym jest hydrolityczne rozszczepienie wiązania estrowego. Po podaniu doustnym butylobromek hioscyny jest wydalany z kałem i w moczu. Badania u ludzi wykazują, że przez nerki wydalą się 2 do 5% dawki radioaktywności po podaniu doustnym a 0,7 do 1,6% po podaniu doodbytniczym. Po podaniu doustnym około 90% radioaktywności można wykryć w kale. Wydalenie butylobromku hioscyny z moczem wynosi poniżej 0,1% dawki. Średni pozorny klirens po podaniu doustnym dawek 100 do 400 mg wynosi od 881 do 1420 L/min, zaś odpowiadające objętości dystrybucji dla tego samego zakresu wynoszą od 6,13 do 11,3 x 10⁵ L, prawdopodobnie ze względu na bardzo niską dostępność. Metabolity wydalone przez nerki słabo wiążą się z receptorami muskarynowymi i dlatego uważa się, że nie mają wpływu na działanie butylobromku hioscyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Butylobromek hioscyny wykazuje niski stopień toksyczności: wartości LD₅₀ po podaniu doustnym wynosiły 1000-3000 mg/kg masy ciała u myszy, 1040-3300 mg/kg masy ciała u szczurów i 600 mg/kg masy ciała u psów. Obserwowane objawy toksyczności to ataksja, zmniejszone napięcie mięśni, dodatkowo u myszy drżenie i konwulsje, u psów rozszerzenie źrenicy (*mydriasis*), suchość błon śluzowych i tachykardia. Śmierć z powodu zatrzymania oddechu następowała w ciągu 24 godzin. LD₅₀ po podaniu dożylnym wynosiło 10-23 mg/kg masy ciała u myszy i 18 mg/kg masy ciała u szczurów.

W badaniach toksyczności po doustnym podaniu wielokrotnym przez 4 tygodnie u szczurów NOAEL (no observed adverse effect level) wyniósł 500 mg/kg masy ciała. Przy dawce 2000 mg/kg masy ciała butylobromek hioscyny poprzez blokowanie zwojów parasympatycznych w rejonie jamy brzusznej hamował czynność przewodu pokarmowego prowadząc do zaparć. 11 z 50 szczurów zmarło. Wyniki badań klinicznych badań chemicznych i hematologicznych nie wskazywały na występowanie zmian zależnych od dawki. Przez 26 tygodni szczury tolerowały 200 mg/kg masy ciała, podczas gdy przy 250 i 1000 mg/kg masy ciała następowało zmniejszenie czynności przewodu pokarmowego i zgony. NOAEL w 39-tygodniowym badaniu dotyczącym doustnego podawania (kapsułki) u psów wynosił 30 mg/kg. Większość obserwacji klinicznych można było przypisać działaniu butylobromku hioscyny w dużych dawkach (200 mg/kg). Nie obserwowano niekorzystnego wpływu na wyniki badań histopatologicznych.

Dawka 1 mg/kg masy ciała przy dożylnym podaniu wielokrotnym była dobrze tolerowana przez szczury przez 4 tygodnie. Przy 3 mg/kg masy ciała drgawki występowały zaraz po podaniu. Szczury, którym podano 9 mg/kg masy ciała, padły z powodu zatrzymania oddechu.

Psy, którym podawano przez 5 tygodni butylobromek hioscyny w dawce 2 x 1, 2 x 3 and 2 x 9 mg/kg wykazywały zależne od dawki rozszerzenie źrenicy (*mydriasis*) u wszystkich osobników, a w przypadku dawki 2 x 9 mg/kg również ataksję, ślinotok, obniżoną masę ciała i zmniejszone łaknienie. Roztwory były dobrze tolerowane miejscowo.

Po domięśniowym podaniu wielokrotnym dawka 10 mg/kg masy ciała była dobrze tolerowana, jednakże w porównaniu z grupą kontrolną szczurów znacząco wzrosła liczba uszkodzeń mięśni w miejscu podania. Przy dawce 60 i 120 mg/kg masy ciała śmiertelność była wysoka, a liczba uszkodzeń w miejscu podania wzrastała wraz z dawką.

Butylobromek hioscyny nie wykazywał działania embriotoksycznego ani teratogennego po podaniu dawki do 200 mg/kg masy ciała doustnie w diecie (szczury) i dawki 200 mg /kg masy ciała doustnie bezpośrednio lub 50 mg/kg masy ciała podskórnie (króliki). Płodność nie była zaburzona przy dawce doustnej do 200 mg/kg masy ciała.

Podobnie jak inne leki kationowe, butylobromek hioscyny oddziałuje z transportem choliny w komórkach nabłonkowych łożyska ludzkiego *in vitro*. Nie wykazano przenikania butylobromku hioscyny do kompartmentu płodowego.

W badaniach tolerancji miejscowej badano dawkę 15 mg/kg masy ciała produktu leczniczego BUSCOPAN po wielokrotnym podaniu domięśniowym przez 28 dni na psach i małpach. Małe ogniska martwicze w miejscu podania zaobserwowano jedynie u psów. Produkt leczniczy BUSCOPAN był dobrze tolerowany w tętnicach i żyłach ucha królika. *In vitro* 2% roztwór do wstrzykiwań produktu leczniczego BUSCOPAN zmieszany z krwią ludzką (0,1 ml) nie wykazywał aktywności hemolitycznej.

Butylobromek hioscyny nie wykazywał potencjału mutagennego ani klastogennego w teście Ames'a, w badaniu *in vitro* mutacji genowych komórek ssaków na linii komórkowej V79 (HPRT test) oraz w badaniu aberracji chromosomalnych na ludzkich limfocytach krwi obwodowej. W badaniach *in vivo*, butylobromek hioscyny dawał ujemny wynik w teście mikrojądrowym szpiku kostnego u szczura.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości *in vivo*. Tym niemniej butylobromek hioscyny nie wykazywał potencjału rakotwórczego w dwóch 26 tygodniowych badaniach na szczurach w dawce doustnej do 1000 mg/kg masy ciała.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia fosforan
Skrobia kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Skrobia rozpuszczalna,
Kwas winowy
Kwas stearynowy

Otoczka:
Powidon
Sacharoza
Guma arabska
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000
Wosk Carnauba
Wosk biały

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 25° C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 10 tabletek powlekanych; 20 tabletek powlekanych

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim/Rhein,
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3618

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

20.05.2005 r./19.07.2006 r./ 10.12.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO