CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Buscopan Forte, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 20 mg hioscyny butylobromku (*Hyoscini butylbromidum).*

Substancja pomocnicza: jedna tabletka powlekana zawiera 138,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stany skurczowe mięśni gładkich przewodu pokarmowego (zaburzenia czynnościowe w obrębie przewodu pokarmowego, bolesne skurcze żołądka, kolka jelitowa, zespół jelita drażliwego), stany skurczowe i dyskinezja dróg żółciowych (zaburzenia czynnościowe w obrębie dróg żółciowych, ostry ból w drogach żółciowych, kolka żółciowa), stany skurczowe w obrębie układu moczowo-płciowego (bolesne miesiączkowanie, kolka nerkowa, stany skurczowe związane z kamicą moczowodową).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O ile lekarz nie zaleci inaczej: dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat: 1 do 5 razy na dobę po 1 tabletce powlekanej. Nie przekraczać dawki 100 mg na dobę. Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat.
Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem.

Buscopan Forte nie powinien być podawany bez przerwy lub przez dłuższy czas bez zbadania przyczyny dolegliwości.

4.3 Przeciwwskazania

Buscopan Forte jest przeciwwskazany, jeśli u pacjenta występuje
- Nadwrażliwość na hioscyny butylobromek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Nużliwość mięśni (*myasthenia gravis*)
- Patologiczne poszerzenie jelita grubego (*megacolon*)
- Mechaniczne zwężenie przewodu pokarmowego
- Niedrożność porażenna lub niedrożność jelit

Stosowanie produktu jest przeciwwskazane w przypadku rzadkich zaburzeń dziedzicznych, które mogą uniemożliwiać przyjmowanie zawartej w nim substancji pomocniczej (patrz punkt 4.4).

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, zmniejszenie ciśnienia krwi, omdlenia lub obecność krwi w stolcu, niezbędne jest przeprowadzenie odpowiednich badań diagnostycznych w celu ustalenia etiologii objawów.

Ze względu na potencjalne ryzyko związane z działaniem przeciwcholinergicznym należy zachować ostrożność u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania, u pacjentów ze zwężeniem w obrębie jelit lub dróg moczowych, jak również u pacjentów ze skłonnością do tachyarytmii (np. w przebiegu nadczynności tarczycy, niewydolności serca, zabiegu kardiochirurgicznego).

Produkt leczniczy zawiera 138,5 mg laktozy jednowodnej na tabletkę, co w przypadku maksymalnej zalecanej dawki dobowej odpowiada 692,5 mg laktozy jednowodnej. Buscopan Forte nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy może nasilać działanie przeciwcholinergiczne takich leków jak: trój- i czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne, leki przeciwhistaminowe, leki przeciwpsychotyczne, chinidyna, amantadyna, dizopiramid oraz innych leków przeciwcholinergicznych (np. tiotropium, ipratropium, związki podobne do atropiny).

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

Produkt leczniczy może nasilać tachykardię wywołaną przez leki beta-adrenergiczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Dane dotyczące stosowania hioscyny butylobromku u kobiet w okresie ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).
Podobnie jak inne leki kationowe, hioscyny butylobromek wywiera wpływ na transport choliny w komórkach nabłonkowych łożyska ludzkiego *in vitro*. Nie wykazano przenikania hioscyny butylobromku do kompartmentu płodowego.
W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Buscopan Forte w okresie ciąży.

Karmienie piersią
Brak wystarczających danych dotyczących przenikania hioscyny butylobromku i jego metabolitów do mleka kobiecego.
Zaleca się unikanie stosowania Buscopan Forte w okresie karmienia piersią.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania określono następująco:

bardzo często (≥1/10)
często (≥1/100 do <1/10)
niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
bardzo rzadko (< 1/10 000)
nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Wiele z wymienionych poniżej działań niepożądanych wynika z działania przeciwcholinergicznego produktu leczniczego. Są one zwykle łagodne i przemijające.

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 (np. pokrzywka, świąd)
Częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne z epizodami duszności i wstrząsem anafilaktycznym, wysypka, rumień, nadwrażliwość

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. (22) 49 21 301,
Faks (22) 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W przypadku przedawkowania można zaobserwować objawy związane z działaniem przeciwcholinergicznym.

Leczenie
W razie konieczności można podać lek parasympatykomimetyczny. W przypadku pacjentów chorych na jaskrę należy niezwłocznie skonsultować się z okulistą. Zaburzenia związane z układem sercowo-naczyniowym należy leczyć zgodnie z ogólnymi zasadami. W przypadku zatrzymania oddychania należy rozważyć intubację i sztuczne oddychanie. W przypadku zatrzymania moczu konieczne może być cewnikowanie. Dodatkowo należy stosować inne środki w zależności od potrzeb.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Jako czwartorzędowa sól amoniowa hioscyny butylobromek jest wysoce polarny i z tego powodu jest jedynie częściowo wchłaniany po podaniu doustnym (8%) lub doodbytniczym (3%). Po podaniu doustnym pojedynczej dawki hioscyny butylobromku w zakresie od 20 mg do 400 mg, maksymalne stężenie w osoczu, średnio od 0,11 ng/ml do 2,04 ng/ml obserwowano po około 2 godzinach. W tym zakresie dawek wartości AUC_{0-tz} wynosiły od 0,37 ng/ml do 10,7 ng h/ml. Mediana biodostępności całkowitej dla różnych postaci farmaceutycznych, czyli tabletek powlekanych, czopków i roztworu doustnego, zawierających 100 mg hioscyny butylobromku, wynosiła poniżej 1%.

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

Po podaniu dożylnym substancja jest szybko usuwana z osocza, w ciągu pierwszych 10 minut, z okresem półtrwania wynoszącym 2-3 minuty. Objętość dystrybucji (Vss) wynosi 128 l.
Po podaniu doustnym i dożylnym hioscyny butylobromek gromadzi się w tkankach przewodu pokarmowego, wątroby i nerek. Pomimo krótkotrwałego, bardzo niskiego stężenia we krwi, hioscyny butylobromek pozostaje dostępny w miejscu działania ze względu na jego duże powinowactwo do tkanek.

Metabolizm i eliminacja
Po doustnym podaniu pojedynczej dawki w zakresie od 100 mg do 400 mg, końcowy okres półtrwania wynosi od 6,2 h do 10,6 h. Głównym szlakiem metabolicznym jest hydrolityczne rozszczepienie wiązania estrowego. Po podaniu doustnym hioscyny butylobromek jest wydalany z kałem i z moczem. Badania u ludzi wykazują, że przez nerki wydala 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. Wydalanie hioscyny butylobromku z moczem wynosi poniżej 0,1% dawki. Średni pozorny klirens po podaniu doustnym dawek 100 mg do 400 mg wynosi od 881 L/min do 1420 L/min, zaś odpowiadające objętości dystrybucji dla tego samego zakresu wynoszą od $6,13 \times 10^5$ L do $11,3 \times 10^5$ L, prawdopodobnie ze względu na bardzo niską dostępność.
Metabolity wydalane przez nerki słabo wiążą się z receptorami muskarynowymi i dlatego uważa się, że nie mają wpływu na działanie hioscyny butylobromku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Hioscyny butylobromek jest mało toksyczny: wartości LD_{50} 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 drgawki, u psów rozszerzenie źrenicy (*mydriasis*), suchość błon śluzowych i tachykardia. Śmierć z powodu zatrzymania oddechu następowała w ciągu 24 godzin. LD_{50} po podaniu dożylnym wynosiła 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 (ang. *no observed adverse effect level*) wyniósł 500 mg/kg masy ciała. Przy dawce 2000 mg/kg masy ciała hioscyny butylobromek poprzez blokowanie zwojów parasympatycznych w rejonie jamy brzusznej hamował czynność przewodu pokarmowego prowadząc do zaparć. Spośród 50 szczurów 11 padło. Wyniki badań kliniczno-chemicznych i hematologicznych nie wskazywały na występowanie zmian zależnych od dawki. Przez 26 tygodni szczury tolerowały 200 mg/kg masy ciała, podczas gdy przy dawce 250 mg/kg masy ciała i 1000 mg/kg masy ciała następowało hamowanie czynności przewodu pokarmowego i śmierć. NOAEL w 39-tygodniowym badaniu dotyczącym doustnego podawania (kapsułki) u psów wynosił 30 mg/kg. Większość obserwacji klinicznych związanych z ostrymi skutkami można było przypisać działaniu hioscyny butylobromku 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 hioscyny butylobromek w dawce 2 x 1 mg/kg, 2 x 3 mg/kg i 2 x 9 mg/kg masy ciała, wykazywały zależne od dawki rozszerzenie źrenicy (*mydriasis*) u wszystkich osobników, a w przypadku dawki 2 x 9 mg/kg masy ciała 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, jednak w porównaniu z grupą kontrolną znacząco wzrosła liczba uszkodzeń mięśni w miejscu podania. Przy dawce 60 mg/kg masy ciała i 120 mg/kg masy ciała śmiertelność była wysoka, a liczba uszkodzeń w miejscu podania wzrastała wraz z dawką.

Hioscyny butylobromek 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, hioscyny butylobromek oddziałuje z transportem choliny w komórkach nabłonkowych łożyska ludzkiego *in vitro*. Nie wykazano przenikania hioscyny butylobromku do kompartmentu płodowego.

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

Hioscyny butylobromek nie wykazywał potencjału mutagennego ani klastogennego w teście Amesa, 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*, hioscyny butylobromek dawał ujemny wynik w teście mikrojądrowym szpiku kostnego u szczura.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości *in vivo*. Jednakże hioscyny butylobromek 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

Rdzeń tabletki:
Powidon K25,
Laktoza jednowodna,
Celuloza mikrokrystaliczna,
Laktoza jednowodna (do tabletkowania bezpośredniego),
Magnezu stearynian.

Otoczka:
Opadry II White 85G18490 (alkohol poliwinylowy, talk, tytanu dwutlenek, lecytyna, makrogol).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych wymagań.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 10 lub 20 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w sprzedaży.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s.,
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Praga 10
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18710

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.09.2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.04.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO