

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

БУСКОПАН 10 mg обвити таблетки
BUSCOPAN 10 mg coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една обвита таблетка съдържа 10 mg бутилскополамин бромид (butylscopolamine bromide)
Помощни вещества с известно действие: захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити таблетки.
Кръгли, бели, двойно изпъкнали, обвити таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Спазми на гастроинтестиналния тракт, спазъм и дискинезия на жлъчната система, спазми на генитално-уринарния тракт.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Ако няма друго предписание от лекар, се препоръчват следните дозировки:

Възрастни и деца над 6 години: 3-5 пъти дневно 1-2 обвити таблетки. Да не се превишава дневната доза от 100 mg.

Обвитите таблетки трябва да бъдат поглъщани цели със съответното количество течност.

БУСКОПАН не трябва да се приема в продължение на няколко дни или за продължителен период от време, без да е установена причината за коремната болка.

4.3 Противопоказания

БУСКОПАН е противопоказан при:

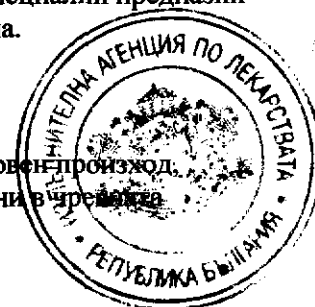
- пациенти със съществуваща свръхчувствителност към бутилскополамин бромид или към някоя от другите съставки на лекарствения продукт
- миастения гравис
- механична стеноза в стомашно-чревния тракт
- паралитичен или обструктивен илеус
- мегаколон.

В случай на редки наследствени състояния, които могат да бъдат несъвместими с някое от помощните вещества (моля вж. точка 4.4. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба"), употребата на лекарствения продукт е противопоказана.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В случай на силна персистираща или усилваща се коремна болка с неустановен произход, проявяваща се заедно със симптоми като треска, гадене, повръщане, промени в чревното

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20000203
Разрешение №	BG/MK/MP-56851
Одобрение №	03.12.2021



перисталтика, коремна слабост, понижено кръвно налягане, отпадналост или кръв в изпражненията, е необходимо да се извършат изследвания за установяване на симптоматичната етиология.

Поради потенциалния риск от антихолинергични усложнения е необходимо внимание, когато лекарственият продукт се прилага при пациенти, предразположени към тесноъгълна глаукома, както и при пациенти, податливи на обструкции на интестиналните или уринарни пътища и такива със склонност към тахикардия.

Една обвита таблетка от 10 mg съдържа 41,2 mg захароза, което съответства на 411,8 mg за максималната препоръчителна дневна доза. Този лекарствен продукт не трябва да се прилага при пациенти с редки вродени заболявания като фруктозна непоносимост.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

БУСКОПАН може да засили антихолинергичното действие на някои лекарствени продукти като три- и тетрациклични антидепресанти, антихистаминови продукти, продукти с антипсихотично действие, хинидин, амантадин, дизопирамид и други антихолинергични продукти (напр. тиотропиум, ипратропиум, подобни на атропин съставки).

Едновременното лечение с допаминови антагонисти като метоклопрамид може да доведе до отслабване на действието на двете лекарства върху гастроинтестиналния тракт.

Наблюдаваната в резултат от приложението на бета-адренергичните агенти тахикардия може да бъде засилена от БУСКОПАН.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Наличните данни относно приложението на бутилскополамин бромид при бременни жени са ограничени.

Изследванията при животни не показват непосредствен или опосредстван вреден ефект по отношение на репродуктивната токсичност (моля вижте "Токсикология").

Като предпазна мярка се препоръчва да се избягва употребата на БУСКОПАН по време на бременност.

Кърмене

Не са налични достатъчно данни относно екскрецията на БУСКОПАН и неговите метаболити в кърмата.

Като предпазна мярка се препоръчва да се избягва употребата на БУСКОПАН по време на кърмене.

Фертилитет

Не са извършвани изследвания по отношение на фертилитета при човек.

При плъхове и зайци бутилскополамин бромид, прилаган перорално не повлиява фертилитета и възможността за забременяване.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са извършвани изследвания по отношение на способността за шофиране и работа с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Много от изброените по-долу нежелани лекарствени реакции могат да бъдат свързани с антихолинергичните свойства на БУСКОПАН. Повечето от тези нежелани реакции са умерени и с ограничен ефект.

Честоти на възникване съгласно MedDRA конвенцията:

Много чести: $\geq 1/10$;

Чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$;

Нечести: $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$;

Редки: $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$;

Много редки: $< 1/10\ 000$

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Някои от изброените антихолинергични нежелани лекарствени реакции се дължат на антихолинергичните свойства на бутилскополамин бромид, но обикновено са леки и самоограничаващи се.

Сърдечни нарушения

Нечести: Тахикардия

Гастроинтестинални нарушения

Нечести: Сухота в устата

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: Уринарна ретенция

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Нечести: Кожни реакции, утрикария, пруритус, необичайно изпотяване

С неизвестна честота: обрив, еритема

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: Анафилактичен шок, анафилактична реакция, диспнея, реакции на свръхчувствителност

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

В случай на предозиране могат да се наблюдават антихолинергични ефекти.

Терапия

Ако е необходимо, трябва да бъдат назначени парасимпатикомиметици. При пациенти с глаукома трябва спешно да се потърси съвет от офталмолог. Кардиоваскуларните усложнения трябва да бъдат третирани според обичайните терапевтични принципи. В случай на респираторна парализа се предприема интубация и механична респирация. При уринарна



ретенция може да се наложи катетеризация. Ако е необходимо, се предприемат съответните поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: алкалоиди от лудо биле, полусинтетични, съединения, съдържащи четвъртичен азот; АТС код: А03ВВ01

БУСКОПАН притежава спазмолитично действие върху гладката мускулатура на гастроинтестиналния, жлъчен и генитално-уринарен тракт. Като съединение, съдържащо четвъртичен азот, бутилскополамин бромид не преминава в централната нервна система. Поради това не се наблюдават антихолинергични нежелани реакции върху централната нервна система. Периферното антихолинергично действие е в резултат на ганглиоблокиращото действие върху висцералната стена, както и на антиму斯卡риновата активност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Като съединение, съдържащо четвъртичен азот, бутилскополамин бромид е силно полярен и следователно само частично се абсорбира след перорално (8%) или ректално (3%) приложение. След перорално приложение на единични дози бутилскополамин бромид в концентрации 20 – 400 mg, се отчита пик в плазмените концентрации между 0,11 ng/mL и 2,04 ng/mL в рамките на около 2 часа след приложение. При същият интервал от концентрации, наблюдаваните средни AUC_{0-t} стойности варират от 0,37 до 10,7 ng h/mL. Установената абсолютна средна стойност на бионаличността за различните лекарствени форми, напр. обвити таблетки, супозитории, и перорален разтвор, съдържащи 100 mg бутилскополамин бромид всяка, е по-малка от 1%.

Поради first pass метаболизма абсолютната бионаличност след перорално приложение е само около 0,3-0,8%.

Разпределение

Поради високия си афинитет към мускариновите и никотиновите рецептори, бутилскополамин бромид се разпределя основно в мускулните клетки в областта на корема и таза както и в интрамуралните ганглии на органите в коремната кухина. Свързването на бутилскополамин бромид към плазмените протеини (албумин) е приблизително 4,4 %. Изследванията с опитни животни показват, че бутилскополамин бромид не преминава през кръвно-мозъчната бариера, като не са налични клинични данни относно този ефект. Установено е, че бутилскополамин бромид (1 mM) взаимодейства с транспорта на холин (114 nM) в епителните клетки на човешката плацента *in vitro*.

След интравенозно приложение субстанцията бързо се изчиства от плазмата през първите 10 минути с полуживот от 2-3 минути. Обемът на разпределение (V_{ss}) е 128 L. След перорално и интравенозно приложение бутилскополамин бромид се концентрира в тъканите на гастроинтестиналния тракт, черния дроб и бъбреците. Въпреки кратко измеримите изключително ниски нива в кръвта, бутилскополамин бромид остава на разположение в мястото на действие, заради високия си афинитет към тъканта. Авторадиографията потвърждава, че бутилскополамин бромид не преминава кръвно-мозъчната бариера. Бутилскополамин бромид има ниска степен на свързване с плазмените протеини.

Биотрансформация и елиминиране

След перорално приложение на единични дози в интервала 100 – 400 mg терминалният елиминационен полуживот варира от 6,2 до 10,6 часа. Основният метаболитен път е хидролитично разцепване на естерната връзка. Средният общ клирънс след интравенозно



приложение е средно 1,2 L/min, като средно половината от него е ренален. Перорално приетият бутилскополамин бромид се екскретира с фецеса и урината. Изследванията при човек показват, че 2 до 5 % от радиоактивно белязаните дози се елиминират през бъбреците след перорално, а 0,7 до 1,6 % - след ректално приложение. Приблизително 90 % от установените радиоактивни дози се откриват във фецеса след перорално приложение. Екскрецията на бутилскополамин бромид с урината е по-малко от 0,1 % от дозата. След перорално приложение на дози в интервала 100 – 400 mg средният установен орален клирънс варира от 881 до 1420 L/min, като съответните обеми на разпределение за същия дозов интервал могат да варират от 6,13 до 11,3 x 10⁵ L, вероятно поради твърде ниската системна наличност.

Клинични проучвания с белязан с радиоактивен изотоп бутилскополамин бромид показват, че след интравенозно приложение 42 до 61% от радиоактивната доза са екскретирани ренално и 28,3 до 37% фекално. Частта на непромененото активно вещество, екскретирано с урината е средно 50%.

Метаболитите, екскретирани през бъбреците се свързват слабо с мускариновите рецептори, поради което се смята, че не допринасят за ефекта на бутилскополамин бромид.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Бутилскополамин бромид има нисък индекс на токсичност: пероралните LD₅₀ стойности при мишки са 1000-3000 mg/kg, при плъхове 1040-3300 mg/kg и при кучета 600 mg/kg. Симптомите за токсичност са атаксия и понижен мускулен тонус, а при мишки тремор и конвулсии, при кучета мидриазис, сухота на лигавичните мембрани и тахикардия. Наблюдавани са смъртни случаи, вследствие спиране на дишането в първите 24 часа. Интравенозните LD₅₀ стойности на бутилскополамин бромид са 10-23 mg/kg при мишки и 18 mg/kg при плъхове.

При проучвания за токсичност с повтарящи се перорални дози над 4 седмици, толерансът при плъхове е 500 mg/kg = “ниво, при което не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции (NOAEL)”. При 2000 mg/kg, действието е на парасимпатиковите ганглии на висцералната област, като бутилскополамин бромид парализира гастроинтестиналната функция, в резултат на което се наблюдава обстипация. Единадесет плъха от петдесет умират. Хематологичните и клинично-лабораторните резултати не показват промени, свързани с дозата.

При проучвания с продължителност над 26 седмици плъховете понасят 200 mg/kg. При 250 и 1000 mg/kg гастроинтестиналната функция е понижена и са наблюдавани смъртни случаи. NOAEL, дефинирано при 39-седмично проучване на перорално приложение (капсули) при кучета, е 30 mg/kg. Основната част от клиничните данни се обяснява с ефектите на изостряне, които предизвиква бутилскополамин бромид при високи концентрации (200 mg/kg). Не са налични хистопатологични данни вследствие на нежеланите реакции.

При 4 седмично проучване повтаряща се интравенозна доза от 1 mg/kg е понесена добре от плъхове. При 3 mg/kg са наблюдавани конвулсии веднага след инжектиране. Плъхове, третирани с доза от 9 mg/kg, умират от респираторна парализа. Кучета, третирани интравенозно над 5 седмици с дози 2 x 1, 2 x 3 и 2 x 9 mg/kg, показват зависим от дозата мидриазис. При всички животни, допълнително третирани с 2 x 9 mg/kg, са наблюдавани атаксия, слюноотделяне, намалено телесно тегло и задръжка на храна. Разтворите са понесени добре локално.

След повторно интрамускулно инжектиране, дозата от 10 mg/kg е системно добре понасяна, но мускулните лезии на мястото на инжекцията са значително повече в сравнение с контролните плъхове. При 60 и 120 mg/kg смъртността е висока и локалните увреждания са увеличени в зависимост от дозата.



Бутилскополамин бромид не е ембриотоксичен и тератогенен при перорални дози до 200 mg/kg при хранителен режим (плъх) и 200 mg/kg при хранене със сонда или 50 mg/kg подкожно (заек). Фертилността не е нарушена при дози до 200 mg/kg перорално.

Както всички лекарства с катионна група, бутилскополамин бромид взаимодейства с холиновата транспортна система на епителните клетки на човешката плацента *in vitro*. Преминаването на бутилскополамин бромид през плацентарната бариера не е доказано.

Локално, бутилскополамин бромид се понася добре под формата на супозитории.

При специални проучвания по отношение на локалната поносимост, проведени при кучета и маймуни, са направени повторни интрамускулни инжекции с 15 mg/kg БУСКОПАН, за период над 28 дни. Наблюдавани са малки фокални некрози на мястото на инжекция само при кучета. БУСКОПАН е бил понесен добре в артериите и вените на ухо на заек. *In vitro*, 2% БУСКОПАН инжекционен разтвор не показва хемолитично действие при смесване с 0,1 ml човешка кръв.

Бутилскополамин бромид не показва мутагенен или кластогенен потенциал при тест на Еймс, при тест за наличие на генна мутация при V79 клетки от бозайник *in vitro* (HPRT тест) и при тест за наличие на хромозомна аберация *in vitro* с човешки периферни лимфоцити. *In vivo*, бутилскополамин бромид показва отрицателен резултат при тест с ядърце на клетки от костен мозък на плъх.

Не са провеждани проучвания за карциногенност *in vivo*. Независимо от това, бутилскополамин бромид не показва туморогенен потенциал при 2 проучвания с плъхове, с дози до 1000 mg/kg за 26 седмици.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Дибазичен калциев фосфат, царевично нишесте, разтворимо нишесте, аерозил 200, винена киселина, стеаринова киселина, поливидон, захароза, талк, арабска гума, титанов диоксид, полиетиленгликоол 6000, карнаубски восък, избелен восък.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

36 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена опаковка, съдържаща блистер от 10 или 20 обвити таблетки.

БУСКОПАН се предлага в картопени кутии, съдържащи 10 или 20 обвити таблетки в безцветни PVC/алуминий блистери, или непрозрачни бели PVC/PVDC/алуминий блистери.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Opella Healthcare France SAS,
82 Avenue Raspail,
94250 Gentilly,
Франция

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.№ 20000203

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 06 юни 2000 г.

Дата на последно подновяване на разрешението за употреба: 28 юли 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01.11.2021 г.

