

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Buscopan Compositum 10 mg + 500 mg compresse rivestite

Buscopan Compositum 10 mg + 800 mg supposte

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Buscopan Compositum 10 mg + 500 mg compresse rivestite

Una compressa rivestita contiene:

Principi attivi: N-butilbromuro di joscina 10 mg, paracetamolo 500 mg

Buscopan Compositum 10 mg + 800 mg supposte

Una supposta contiene:

Principi attivi: N-butilbromuro di joscina 10 mg, paracetamolo 800 mg

Eccipiente con effetti noti: sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite.

Supposte.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dolori parossistici nelle affezioni del tratto gastrointestinale, dolori a carattere spastico, discinesie del tratto biliare.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La seguente posologia è consigliabile per gli adulti, salvo diversa prescrizione medica:

Compresse rivestite

1-2 compresse 3 volte al giorno. Non superare le 6 compresse al giorno. Le compresse non devono essere masticate, ma inghiottite intere con una quantità sufficiente di acqua.

Supposte

1 supposta 3-4 volte al giorno.

Non superare le 4 supposte al giorno.

Durata del trattamento

Buscopan Compositum non deve essere assunto per più di tre giorni se non in seguito a prescrizione medica (vedere il paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

L'uso di Buscopan Compositum non è raccomandato nei bambini al di sotto di 10 anni di età.

La contemporanea somministrazione di altri farmaci contenenti paracetamolo, può richiedere un aggiustamento posologico, vedere paragrafo 4.4.

4.3 Controindicazioni

Buscopan Compositum è controindicato in caso di:

- ipersensibilità ai principi attivi (N-butilbromuro di joscina e paracetamolo), ad antiinfiammatori non steroidei o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- glaucoma ad angolo acuto;
- ipertrofia prostatica o altre cause di ritenzione urinaria;
- stenosi meccanica del tratto gastrointestinale;
- stenosi pilorica ed altre condizioni stenose del canale gastroenterico;
- ileo paralitico o ostruttivo;
- megacolon;
- colite ulcerosa;
- esofagite da reflusso;
- atonia intestinale dell'anziano e dei soggetti debilitati;
- miastenia grave;
- età pediatrica;
- i prodotti a base di paracetamolo sono controindicati nei pazienti con manifesta insufficienza della glucosio-6-fosfato deidrogenasi ed in quelli affetti da grave anemia emolitica;
- grave insufficienza epatocellulare (Child – Pugh C).

L'uso di Buscopan Compositum è controindicato in caso di rare condizioni ereditarie che possono essere incompatibili con un eccipiente del prodotto (vedere paragrafo 4.4).

Buscopan Compositum 10 mg + 800 mg supposte non deve essere utilizzato in pazienti con una storia di allergia alla soia o alle arachidi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Buscopan Compositum non deve essere assunto per più di 3 giorni se non indicato dal medico. Invitare il paziente a rivolgersi al medico se il dolore persiste o peggiora, se si verificano nuovi sintomi, o se insorge rossore o gonfiore perché questi potrebbero essere sintomi di una grave condizione.

Nel caso di dolore addominale grave di origine sconosciuta che persista, peggiori o sia accompagnato da sintomi quali febbre, nausea, vomito, alterazione dei movimenti intestinali, addome disteso, calo della pressione arteriosa, svenimento o sangue nelle feci, rivolgersi immediatamente al medico.

Per prevenire il sovradosaggio, ci si deve assicurare che altri farmaci eventualmente assunti contemporaneamente non contengano paracetamolo, uno dei principi attivi di Buscopan Compositum.

Può insorgere danno epatico se il dosaggio raccomandato per paracetamolo è superato (vedere il paragrafo 4.9).

Buscopan Compositum deve essere usato con cautela in caso di:

- insufficienza da glucosio-6-fosfato deidrogenasi;
- disfunzione epatica (es. a causa dell'abuso cronico di alcol, epatiti);
- uso cronico di alcol anche in caso di recente cessazione;
- funzione renale compromessa;
- sindrome di Gilbert;
- insufficienza epatocellulare da lieve a moderata (Child – Pugh A/B);
- basse riserve di glutazione.

Somministrare con cautela nei soggetti con insufficienza renale od epatica.

In tali condizioni Buscopan Compositum deve essere somministrato solo sotto controllo medico, se necessario, riducendo la dose o prolungando l'intervallo tra le singole somministrazioni.

La conta ematica e la funzionalità renale ed epatica devono essere monitorate dopo l'uso prolungato.

Il largo uso di analgesici, specialmente ad alte dosi, può indurre cefalea che non deve essere trattata con dosi aumentate di medicinale.

Gravi reazioni di ipersensibilità acuta (es. shock anafilattico) sono osservate molto raramente. Il trattamento deve essere sospeso ai primi segni di una reazione di ipersensibilità in seguito alla somministrazione di Buscopan Compositum.

Gravi reazioni cutanee: con l'uso di Buscopan Compositum sono state riportate reazioni potenzialmente fatali come la sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) e la necrolisi epidermica tossica (NET). I pazienti devono essere informati circa i segni ed i sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se si verificano i sintomi o i segni della sindrome di Stevens-Johnson, della necrolisi epidermica tossica (ad esempio eruzione cutanea progressiva associata a vesciche o lesioni delle mucose), il paziente deve sospendere immediatamente il trattamento con Buscopan Compositum e consultare un medico.

Si può verificare epatotossicità con paracetamolo anche a dosi terapeutiche, dopo un trattamento di breve durata e in pazienti senza disfunzione epatica pre-esistente (vedere il paragrafo 4.8).

Una brusca interruzione degli analgesici dopo un uso prolungato ad alte dosi può causare sintomi da astinenza (es. cefalea, stanchezza, nervosismo), che solitamente si risolvono entro pochi giorni. La riassunzione di analgesici deve essere subordinata al consiglio medico, e alla remissione dei sintomi da astinenza.

A causa del potenziale rischio di complicazioni anticolinergiche, si deve usare con cautela nei pazienti predisposti al glaucoma ad angolo chiuso, nei pazienti soggetti ad ostruzioni delle vie intestinali o urinarie ed in quelli inclini alla tachiaritmia con turbe del sistema nervoso centrale autonomo, nelle tachiaritmie, nell'ipertensione arteriosa, nell'insufficienza cardiaca congestizia e nell'ipertiroidismo. Tutti gli antimuscarinici riducono il volume delle secrezioni bronchiali; pertanto essi debbono essere impiegati con cautela nei soggetti con affezioni infiammatorie croniche ostruttive dell'apparato respiratorio.

Durante il trattamento con paracetamolo prima di assumere qualsiasi altro farmaco controllare che non contenga lo stesso principio attivo, poiché se il paracetamolo è assunto in dosi elevate si possono verificare gravi reazioni avverse, vedere paragrafo 4.2.

Sono stati segnalati casi di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA, high anion gap metabolic acidosis) dovuta ad acidosi piroglutamica nei pazienti con malattie gravi, quali grave compromissione renale e sepsi, o in pazienti con malnutrizione o altre fonti di carenza di glutatione (ad es. alcolismo cronico) che sono stati trattati con paracetamolo a dose terapeutica per un periodo prolungato o con un'associazione di paracetamolo e flucloxacillina. Se si sospetta HAGMA a causa di acidosi piroglutamica, si raccomanda l'immediata interruzione di paracetamolo e un attento monitoraggio. La misurazione della 5-oxoprolina urinaria può essere utile per identificare l'acidosi piroglutamica come causa sottostante di HAGMA in pazienti con molteplici fattori di rischio.

Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco. Vedere anche il paragrafo 4.5.

Buscopan Compositum 10 mg + 500 mg compresse contiene 3,49 mg di sodio per compressa, cioè meno di 1 mmole (23 mg) di sodio, quindi è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Usare con estrema cautela e sotto stretto controllo durante il trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle monossigenasi epatiche o in caso di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto (per esempio rifampicina, cimetidina, ipnotici antiepilettici quali glutetimide, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina). La stessa situazione si verifica con sostanze potenzialmente epatotossiche e con l'abuso di alcool.

La somministrazione concomitante di cloramfenicolo può indurre un prolungamento dell'emivita del cloramfenicolo, con il rischio di elevarne la tossicità.

Il paracetamolo può aumentare il rischio di sanguinamento in pazienti che assumono warfarin e altri antagonisti della vitamina K. I pazienti che assumono paracetamolo e antagonisti della vitamina K devono essere monitorati per un'appropriate coagulazione e per la comparsa di sanguinamenti.

Si deve prestare attenzione quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina poiché l'assunzione concomitante è stata associata ad acidosi metabolica con gap anionico elevato a causa di acidosi piroglutamica, specialmente nei pazienti con fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di paracetamolo e zidovudina (AZT o retrovir) aumenta la tendenza a ridurre i leucociti (neutropenia). Quindi Buscopan Compositum deve essere assunto insieme con zidovudina solo sotto controllo medico.

L'assunzione di probenecid inibisce il legame del paracetamolo all'acido glucuronico, riducendo di conseguenza la clearance del paracetamolo approssimativamente di un fattore pari a 2. La dose di paracetamolo deve pertanto essere ridotta durante la somministrazione concomitante con il probenecid.

La colestiramina riduce l'assorbimento del paracetamolo.

L'effetto anticolinergico di medicinali come antidepressivi tri e tetraciclici, antistaminici, antipsicotici, chinidina, amantadina, disopiramide e altri anticolinergici (es. tiotropio, ipratropio, sostanze simili all'atropina) può essere potenziato da Buscopan Compositum.

Il trattamento concomitante con antagonisti della dopamina, come la metoclopramide, può determinare una riduzione dell'effetto di entrambi i farmaci sul tratto gastrointestinale.

La tachicardia indotta da farmaci β -adrenergici può essere potenziata da Buscopan Compositum.

Gli effetti tachicardici degli agenti beta-adrenergici possono essere intensificati da Buscopan Compositum.

Interferenza con esami di laboratorio

L'assunzione di paracetamolo può influire sulla determinazione dell'acido urico mediante il metodo dell'acido fosfotungstico e della glicemia mediante il metodo della glucosio ossidasi-perossidasi.

In aggiunta per impiego orale:

I farmaci che rallentano lo svuotamento gastrico (es. propantelina) possono ridurre la velocità di assorbimento del paracetamolo, ritardandone l'effetto terapeutico; al contrario, i farmaci

che aumentano la velocità di svuotamento gastrico (es. metoclopramide o domperidone) comportano un aumento nella velocità di assorbimento del paracetamolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'uso di Buscopan Compositum durante la gravidanza.

La lunga esperienza con le due sostanze in monoterapia ha indicato un'evidenza insufficiente di effetti avversi durante la gravidanza nella donna.

Dopo l'uso dell'N-butilbromuro di joscina, studi pre-clinici in ratti e conigli non hanno mostrato né effetti embriotossici né teratogenici.

Durante la gravidanza dati potenziali sul sovradosaggio del paracetamolo non hanno mostrato aumento del rischio di malformazioni. Studi di riproduzione per investigare l'uso orale non hanno mostrato segni che suggeriscono malformazioni di fetotossicità. Studi epidemiologici sullo sviluppo neurologico nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati non conclusivi. Se clinicamente necessario, in condizioni normali d'uso, il paracetamolo può essere assunto durante la gravidanza dopo un attento esame del rapporto rischio-beneficio.

Durante la gravidanza, il paracetamolo non deve essere assunto per periodi prolungati, ad alte dosi, o in combinazione con altri medicinali poiché la sicurezza non è stata confermata in tali casi. Pertanto, Buscopan Compositum non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

La sicurezza dell'N-butilbromuro di joscina durante l'allattamento non è ancora stata stabilita.

Il paracetamolo è escreto nel latte materno. Tuttavia è prevedibile che a dosi terapeutiche non determini effetti indesiderati nel neonato.

La decisione di continuare o sospendere l'allattamento o di continuare o sospendere la terapia con Buscopan Compositum deve essere presa considerando i benefici dell'allattamento al seno per il bambino ed i benefici della terapia con Buscopan Compositum per la madre.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla fertilità nell'uomo (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia gli anticolinergici possono indurre disturbi dell'accomodazione visiva e sonnolenza, di ciò deve tener conto chi si pone alla guida di veicoli o macchinari o svolge lavori per i quali è richiesta l'integrità del grado di vigilanza.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono di seguito elencate per classificazione per sistemi e organi e per frequenza, secondo le seguenti categorie:

Molto comune:	$\geq 1/10$
Comune:	$\geq 1/100, < 1/10$
Non comune:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Raro:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Molto raro:	$< 1/10.000$
Non nota:	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota: pancitopenia, agranulocitosi, trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, anemia emolitica.

Disturbi del sistema immunitario, patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: reazioni cutanee, sudorazione anormale, prurito, nausea.

Raro: eritema, diminuzione della pressione arteriosa incluso shock.

Molto raro: orticaria, eruzione cutanea, esantema, gravi reazione cutanee (quali sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), e pustolosi esantematica generalizzata (AGEP)).

Non nota: shock anafilattico, reazioni anafilattiche, reazione cutanea da farmaco, dispnea, ipersensibilità, angioedema, eruzione fissa da farmaco.

Patologie cardiache

Raro: tachicardia.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: spasmi della muscolatura bronchiale (soprattutto in pazienti con una storia di asma bronchiale o allergia).

Patologie gastrointestinali

Non comune: secchezza della bocca.

Patologie epatobiliari

Non nota: aumento delle transaminasi, epatite citolitica che può portare a insufficienza epatica acuta.

Patologie renali e urinarie

Non nota: ritenzione urinaria.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota: acidosi metabolica con gap anionico elevato.

Con l'uso di paracetamolo sono stati segnalati casi di eritema multiforme.

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità quali ad esempio angioedema, edema della laringe. Inoltre sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati: anemia, alterazioni della funzionalità epatica ed epatiti, alterazioni a carico del rene (insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria), reazioni gastrointestinali e vertigini.

Sono stati segnalati anche sonnolenza, midriasi, turbe dell'accomodazione, aumento del tono oculare, stipsi e difficoltà della minzione.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Acidosi metabolica con gap anionico elevato

In pazienti con fattori di rischio che utilizzano paracetamolo sono stati osservati casi di acidosi metabolica con gap anionico elevato dovuta ad acidosi piroglutamica (vedere paragrafo 4.4). In questi pazienti l'acidosi piroglutamica può manifestarsi come conseguenza di bassi livelli di glutatone.

Ulteriori reazioni avverse solo per le supposte

Patologie gastrointestinali

Non nota: fastidio anoretale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

A causa del sovradosaggio di paracetamolo le persone anziane, i bambini piccoli, i pazienti con disturbi epatici, consumo cronico di alcol o denutrizione cronica, come i pazienti trattati con medicinali a induzione enzimatica sono sottoposti a maggior rischio di intossicazione, anche con esito fatale.

Sintomi

N-butilbromuro di joscina

In caso di sovradosaggio sono stati osservati effetti anticolinergici.

Paracetamolo

Nei casi di intossicazione cronica si possono manifestare anemia emolitica, cianosi, debolezza, vertigini, parestesia, tremori, insonnia, cefalea, perdita della memoria, fenomeni irritativi del sistema nervoso centrale, delirio e convulsioni.

Di norma i sintomi si manifestano durante le prime 24 ore ed includono pallore, nausea, vomito, anoressia e dolore addominale. I pazienti possono poi manifestare un miglioramento soggettivo temporaneo ma il dolore addominale lieve forse indicativo del danno epatico può persistere; potrebbe verificarsi un considerevole aumento delle transaminasi, ittero, disturbi della coagulazione, ipoglicemia e passaggio al coma epatico.

Una singola dose di paracetamolo di approssimativamente 6 g o più negli adulti o di 140 mg/kg nei bambini può causare necrosi epatocellulare. Questo può indurre necrosi completa irreversibile e successivamente insufficienza epatocellulare, sanguinamento gastrointestinale, acidosi metabolica, encefalopatia e coagulazione intravascolare disseminata che può a sua volta progredire fino a coma e morte. Sono stati osservati aumenti concorrenti delle transaminasi epatiche (AST, ALT), lattato deidrogenasi e bilirubina con riduzione dei livelli di protrombina ed un aumento del tempo di protrombina, che si verifica 12 – 48 ore dopo l'ingestione. Sintomi clinici di danno epatico sono normalmente evidenti dopo 2 giorni e raggiungono un massimo dopo 4 – 6 giorni.

Insufficienza renale acuta con necrosi tubulare acuta possono svilupparsi anche in assenza di danno epatico grave. Sono stati anche riportati altri sintomi non epatici come anomalie miocardiche, pancitopenia e pancreatiti da verificare dopo un sovradosaggio con paracetamolo.

Terapia

N-butilbromuro di joscina

Se richiesto, devono essere somministrati medicinali parasimpaticomimetici. In casi di glaucoma deve essere effettuata con urgenza una visita oftalmologica. Complicanze cardiovascolari devono essere trattate in accordo ai consueti principi terapeutici. In caso di paralisi respiratoria, intubazione e respirazione artificiale devono essere considerate. Per la ritenzione urinaria può essere necessaria la cateterizzazione. In aggiunta, misure appropriate di supporto devono essere utilizzate secondo necessità.

Paracetamolo

Dove è sospetta l'intossicazione da paracetamolo, è indicata la somministrazione endovenosa di donatori di gruppo SH come l'N-acetilcisteina entro le prime 10 ore dall'ingestione. Sebbene l'N-acetilcisteina sia più efficace se somministrata entro questo periodo, può ancora offrire alcuni gradi di protezione se somministrata 48 ore dopo l'ingestione; in questo caso, va assunta più a lungo. La concentrazione plasmatica del paracetamolo può essere abbassata con la dialisi. Sono raccomandate analisi quantitative della concentrazione plasmatica del paracetamolo.

Ulteriori misure dipenderanno dalla gravità, natura e corso dei sintomi clinici di intossicazione da paracetamolo e devono seguire i protocolli standard di cure intensive.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antispastici in associazione con analgesici, codice ATC: A03DB04

L'N-butilbromuro di joscina contenuto in Buscopan Compositum esercita un'azione spasmolitica sulla muscolatura liscia dei tratti gastrointestinale e biliare. Come derivato dell'ammonio quaternario, l'N-butilbromuro di joscina non penetra nel sistema nervoso centrale. Pertanto, non si verificano effetti indesiderati anticolinergici a livello del sistema nervoso centrale. L'azione anticolinergica periferica risulta dal blocco gangliare all'interno della parete viscerale come anche da un'attività antimuscarinica.

Il paracetamolo contenuto in Buscopan Compositum esercita azioni analgesiche ed antipiretiche, insieme ad un effetto anti-infiammatorio molto debole. Il suo meccanismo di azione non è completamente noto. Esso inibisce fortemente la sintesi delle prostaglandine centrali ma inibisce solo debolmente la sintesi delle prostaglandine periferiche. Inibisce anche l'effetto della pirogenesi endogena sul centro della regolazione della temperatura nell'ipotalamo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

N-butilbromuro di joscina

Assorbimento

Come derivato dell'ammonio quaternario, l'N-butilbromuro di joscina è fortemente polare e quindi solo parzialmente assorbito a seguito di somministrazione orale (8%) o rettale (3%). Successivamente a somministrazione orale di dosi singole di N-butilbromuro di joscina, comprese nell'intervallo tra 20 e 400 mg, le concentrazioni plasmatiche medie di picco sono state riportate dopo circa 2 ore ed erano comprese tra 0,11 ng/ml e 2,04 ng/ml. Nello stesso intervallo di dose, i valori della AUC_{0-tz} media variavano da 0,37 a 10,7 ng h/ml. Le biodisponibilità mediane assolute di diverse formulazioni, ovvero compresse filmate, supposte e soluzione orale, contenenti ciascuna 100 mg di N-butilbromuro di joscina, sono risultate essere inferiori a 1%.

Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa, la sostanza è rapidamente eliminata dal plasma durante i primi 10 minuti con un'emivita di 2 – 3 minuti. Il volume della distribuzione (Vss) è 128 l. In seguito a somministrazione orale ed endovenosa, l'N-butilbromuro di joscina si concentra nei tessuti del tratto gastrointestinale, fegato e reni. Nonostante la breve misurabilità dei livelli estremamente bassi nel sangue, l'N-butilbromuro di joscina rimane disponibile al sito di azione a causa della sua alta affinità per i tessuti. L'autoradiografia conferma che l'N-butilbromuro di joscina non supera la barriera ematoencefalica. L'N-butilbromuro di joscina ha un basso legame con le proteine plasmatiche.

Biotrasformazione ed eliminazione

La clearance totale media dopo somministrazione endovenosa è approssimativamente di 1,2 l/min, di cui circa la metà è effettuata a livello renale. L'emivita finale di eliminazione è approssimativamente di 5 ore.

Dopo somministrazione orale di dosi singole comprese nell'intervallo tra 100 e 400 mg, le emivite terminali di eliminazione erano comprese tra 6,2 e 10,6 ore. La via metabolica

principale è l'idrolisi del legame estereo. L'N-butilbromuro di joscina somministrato per via orale è escreto nelle feci e nelle urine. Studi condotti nell'uomo mostrano che dal 2 al 5% delle dosi radioattive è eliminato per via renale dopo somministrazione orale e dallo 0,7% all'1,6% dopo somministrazione rettale. Circa il 90% della radioattività recuperata può essere ritrovato nelle feci dopo somministrazione orale. L'escrezione urinaria dell'N-butilbromuro di joscina è inferiore allo 0,1% della dose. Le clearance medie apparenti dopo dosi orali comprese tra 100 e 400 mg sono comprese tra 881 e 1.420 l/min, mentre i volumi di distribuzione corrispondenti per lo stesso intervallo variano da 6,13 a $11,3 \times 10^5$ l, probabilmente a causa di una disponibilità sistemica molto bassa.

I metaboliti escreti per via renale si legano scarsamente ai recettori muscarinici e pertanto si ritiene non contribuiscano all'effetto dell'N-butilbromuro di joscina.

Paracetamolo

Assorbimento e distribuzione

In seguito alla somministrazione orale il paracetamolo è rapidamente e quasi completamente assorbito dall'intestino tenue con picchi di concentrazioni plasmatiche che si verificano circa da 0,5 a 2 h dopo l'ingestione. Dopo somministrazione rettale l'assorbimento del paracetamolo è minore e più lento rispetto alla somministrazione orale con una biodisponibilità assoluta di circa dal 30 al 40% ed un picco di concentrazioni plasmatiche a 1,5 – 3 ore.

Il farmaco è rapidamente ed uniformemente distribuito nei tessuti ed attraversa la barriera ematoencefalica. La biodisponibilità assoluta dopo somministrazione orale varia tra il 65% e l'89% indicando un effetto di primo passaggio di circa il 20 – 40%. Il digiuno accelera l'assorbimento ma non influenza la biodisponibilità. Il legame alle proteine plasmatiche è basso (circa dal 5 al 20%) alle dosi terapeutiche.

Biotrasformazione

Il paracetamolo è ampiamente metabolizzato nel fegato principalmente a coniugati inattivi dell'acido glicuronico (circa il 60%) e dell'acido solforico (circa il 35%). Al di sopra delle dosi terapeutiche, la seconda via diventa rapidamente satura. Una piccola quantità è metabolizzata dall'isoenzima citocromo P450 (principalmente CYP2E1), che porta alla formazione di un metabolita tossico, l'N-acetil-p-benzochinoneimina (NAPQI), che è di norma rapidamente detossificato dal glutathione ed escreto come coniugati della mercaptopurina e della cisteina. In seguito ad elevato sovradosaggio, tuttavia, i livelli di NAPQI sono aumentati.

Eliminazione

I coniugati del glucuronide e del solfato sono completamente escreti attraverso l'urina entro 24 ore. Meno del 5% della dose è escreto come composto precursore invariato. La clearance totale è di circa 350 ml/min.

L'emivita plasmatica è di 1,5 – 3 ore alle dosi terapeutiche. Nei bambini piccoli l'emivita è prolungata e la coniugazione col solfato è la via metabolica dominante. L'emivita plasmatica del paracetamolo è prolungata anche nel caso di malattia cronica del fegato e nei pazienti con danno grave alla funzionalità renale.

Biodisponibilità di una combinazione di N-butilbromuro di joscina e paracetamolo

Uno studio effettuato in pazienti sani per valutare la biodisponibilità dell'N-butilbromuro di joscina e del paracetamolo in tre differenti forme farmaceutiche di Buscopan Compositum (comprese, supposte, soluzione orale) ha mostrato che la biodisponibilità delle due sostanze associate era confrontabile con quella ottenuta negli studi precedenti sui due singoli componenti. Non è stato osservato un effetto significativo sulla biodisponibilità dovuto alla somministrazione combinata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità orale acuta della associazione paracetamolo/N-butilbromuro di joscina (nel rapporto 50/1) è stata la seguente: la DL₅₀ nei topi era pari a 980 mg/kg, nei ratti era circa 3.000 mg/kg. Segni di tossicità erano apatia, motilità ridotta, pelo irto e perdita di peso. Gli animali morivano tra 1,25 e 48 ore dopo la somministrazione. Non c'era differenza di sensibilità al prodotto fra i generi.

Nell'uomo è stata riscontrata intossicazione acuta da paracetamolo. La dose letale di paracetamolo riportata nell'uomo è circa 10 g (epatotossicità) (per maggiori dettagli vedere paragrafo 4.9).

La tossicità a dose-ripetuta della associazione paracetamolo/N-butilbromuro di joscina nel rapporto 50/1 è stata esaminata in uno studio a 13 settimane effettuato nei ratti. A dosi > 250/5 mg/kg/die della associazione, gli effetti avversi hanno incluso ridotto aumento di peso, anemia, polidipsia, un aumento di SGPT, SGOT e SAP, atrofia dei testicoli con alterazione della spermiogenesi. Tutti questi risultati erano reversibili o mostravano una chiara tendenza alla reversibilità durante il periodo di recupero della durata di cinque settimane.

In entrambi gli studi a dose-singola e della durata di 13 settimane, i segni di tossicità e l'intervallo di dose tossica erano correlati al paracetamolo, principio attivo presente in maggior quantità in Buscopan Compositum.

Nell'associazione non è stato osservato un potenziamento di tossicità o nuovi effetti tossici dell'N-butilbromuro di joscina o del paracetamolo.

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione, mutagenicità e cancerogenicità con l'associazione.

Tuttavia gli studi condotti con i singoli principi attivi possono essere fonte di dati supplementari per la valutazione del potenziale tossico di Buscopan Compositum.

Negli studi di riproduzione effettuati con N-butilbromuro di joscina somministrato per via orale a ratti e conigli non è stato evidenziato potenziale teratogeno, né alterazione della fertilità e della capacità di generare.

Il paracetamolo attraversa la placenta. Non è risultato teratogeno né negli animali né nell'uomo. Non sono disponibili segnalazioni di deterioramento indotto dal paracetamolo della fertilità e dello sviluppo peri/postnatale né negli animali da laboratorio, né nell'uomo. Non sono disponibili studi convenzionali che utilizzino gli standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità del paracetamolo per la riproduzione e lo sviluppo.

Dosi > 250/5 mg/kg/die dell'associazione paracetamolo/N-butilbromuro di joscina somministrata per 13 settimane ai ratti ha prodotto atrofia testicolare ed inibizione della spermatogenesi; l'importanza di questo risultato per l'uomo non è noto.

L'N-butilbromuro di joscina non ha rivelato potenziale mutageno o clastogenico nel test di Ames, nel test di mutazione genetica nelle cellule V79 del mammifero (test HPRT) e in un test di aberrazione cromosomica nei linfociti periferici umani come nel test del micronucleo nei ratti. Non ci sono studi di cancerogenicità dell'N-butilbromuro di joscina; però, nessun potenziale tumorigeno è stato riscontrato in due studi nei quali esso è stato somministrato per via orale a dosi fino a 1000 mg/kg per 26 settimane nei ratti.

Indagini complessive non hanno indicato alcuna evidenza di rischio genotossico clinicamente rilevante per il paracetamolo se utilizzato a dosaggi terapeutici, cioè non tossici.

I risultati degli studi di genotossicità e carcinogenicità condotti nei ratti e nei topi erano eterogenei. Sulla base dei dati provenienti dal saggio NTP condotto nei ratti e nei topi, l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha classificato il paracetamolo come non genotossico e non carcinogenico.

Le supposte di N-butilbromuro di joscina erano ben tollerate localmente dopo somministrazione rettale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse rivestite:

Nucleo:

cellulosa microcristallina,
carmellosa sodica,
amido di mais,
etilcellulosa,
silice colloidale,
magnesio stearato.

Rivestimento:

ipromellosa,
poliacrilati,
titanio biossido,
macrogol 6000,
talco,
silicone-agente antischiuma.

Supposte:

esteri gliceridi di acidi grassi saturi,
lecitina di soia.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Compresse rivestite: 2 anni.

Supposte: 5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse rivestite: conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Supposte: conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Buscopan Compositum 10 mg + 500 mg compresse rivestite:

Astuccio contenente 20 o 30 compresse rivestite in blister di ALU/PVC.

Buscopan Compositum 10 mg + 800 mg supposte:

Astuccio contenente 6 supposte in strip di PE/Al.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Opella Healthcare Italy S.r.l.

Piazza Belgioioso n. 2 - IT - 20121 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO

Buscopan Compositum 10 mg + 500 mg compresse rivestite – 30 compresse

AIC n. 029454016

Buscopan Compositum 10 mg + 500 mg compresse rivestite – 20 compresse

AIC n. 029454042

Buscopan Compositum 10 mg + 800 mg supposte - 6 supposte

AIC n. 029454028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 ottobre 1998
Data del rinnovo più recente: 03 novembre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2026

Agenzia Italiana del Farmaco