

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

JOSCINA BUTILBROMURO FARMAKOPEA 20 mg/1ml soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala da 1 ml contiene: N-butilbromuro di joscina 20 mg.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Manifestazioni spastico-dolorose del tratto gastroenterico e genito-urinario.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Una fiala più volte al giorno per via intramuscolare o endovenosa.

L'uso del medicinale è limitato ai soli pazienti adulti.

La soluzione di JOSCINA BUTILBROMURO FARMAKOPEA deve essere iniettata lentamente.

#### 4.3. Controindicazioni

JOSCINA BUTILBROMURO FARMAKOPEA soluzione iniettabile è controindicato in caso di:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad altre sostanze strettamente correlate da un punto di vista chimico
- Glaucoma ad angolo acuto
- Ipertrofia prostatica o altre cause di ritenzione urinaria
- Stenosi pilorica ed altre condizioni stenose del canale gastroenterico
- Ileo paralitico, colite ulcerosa, megacolon
- Esofagite da reflusso
- Atonia intestinale dell'anziano e dei soggetti debilitati
- Miastenia grave
- Tachiaritmie cardiache

La somministrazione di JOSCINA BUTILBROMURO FARMAKOPEA soluzione iniettabile per via intramuscolare è controindicata in pazienti in trattamento con farmaci anticoagulanti, dal momento che potrebbe verificarsi la comparsa di un ematoma nel sito di iniezione. In questi pazienti si consiglia di usare la via endovenosa.

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In presenza di intenso dolore addominale di cui non è nota la causa, che persista o peggiori, o che si manifesti insieme ad altri sintomi quali febbre, nausea, vomito, alterazioni nei movimenti intestinali, sensibilità addominale, diminuita pressione sanguigna, svenimenti o sangue nelle feci, sono necessarie misure diagnostiche appropriate per determinare l'eziologia dei sintomi.

Gli anticolinergici possono prolungare il tempo di svuotamento gastrico e determinare stasi dell'antro.

La somministrazione di farmaci anticolinergici come JOSCINA BUTILBROMURO può provocare un aumento della pressione intraoculare in pazienti in cui non sia stato diagnosticato e quindi non sia trattato il glaucoma ad angolo acuto. Quindi, qualora i pazienti accusino dolore

ed arrossamento oculare con perdita della visione dopo l'iniezione di JOSCINA BUTILBROMURO FARMAKOPEA, essi si devono rivolgere urgentemente al medico oculista. Tutti gli antimuscarinici riducono il volume delle secrezioni bronchiali, di ciò bisogna tenere conto nel caso di soggetti con affezioni infiammatorie croniche ostruttive dell'apparato respiratorio.

Gli anticolinergici devono essere usati con prudenza negli anziani, nei pazienti con turbe del sistema nervoso autonomo, nelle tachiaritmie cardiache, nell'ipertensione arteriosa, nell'insufficienza cardiaca congestizia, nell'ipertiroidismo e nei portatori di affezioni epatiche e renali. Prudenza deve essere usata nei pazienti affetti da glaucoma e in quelli suscettibili di stasi intestinale ed urinaria.

A causa della possibilità che gli anticolinergici possano ridurre la sudorazione, JOSCINA BUTILBROMURO FARMAKOPEA deve essere somministrato con cautela nei pazienti con ipertensione.

Il trattamento con dosi elevate non deve essere bruscamente interrotto. Gli effetti collaterali di minore entità possono essere controllati riducendo opportunamente la dose; la comparsa di importanti manifestazioni secondarie richiede l'interruzione della terapia.

Dopo somministrazione parenterale di JOSCINA BUTILBROMURO FARMAKOPEA sono stati osservati casi di anafilassi, inclusi episodi di shock. Come per tutti i farmaci che determinano tali effetti, i pazienti a cui è stata somministrata JOSCINA BUTILBROMURO FARMAKOPEA per via iniettiva devono essere tenuti sotto osservazione.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'effetto anticolinergico di antidepressivi triciclici, fenotiazine, butirofenoni, antistaminici, antipsicotici, chinidina, amantadina diisopiramide e altri anticolinergici (per esempio tiotropio e ipratropio e composti simili all'atropina) può essere accentuato da JOSCINA BUTILBROMURO FARMAKOPEA.

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

La tachicardia indotta da farmaci  $\beta$ -adrenergici può essere accentuata da JOSCINA BUTILBROMURO.

Non assumere alcool durante la terapia.

Poiché gli antiacidi possono ridurre l'assorbimento intestinale degli anticolinergici, questi farmaci non debbono essere somministrati contemporaneamente.

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

Sono disponibili dati limitati relativi all'uso di JOSCINA BUTILBROMURO FARMAKOPEA in donne in gravidanza.

Come misura cautelativa, è preferibile evitare l'uso di JOSCINA BUTILBROMURO FARMAKOPEA durante la gravidanza e l'allattamento.

Non esistono informazioni sufficienti sull'escrezione di JOSCINA BUTILBROMURO FARMAKOPEA e dei suoi metaboliti nel latte umano.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari.

Gli anticolinergici possono indurre disturbi dell'accomodazione visiva e sonnolenza, di ciò deve tenere conto chi si pone alla guida di veicoli o macchinari o svolge lavori per i quali è richiesta l'integrità del grado di vigilanza. A causa dei disturbi dell'accomodamento visivo i pazienti non devono guidare ed usare macchinari dopo la somministrazione parenterale di JOSCINA BUTILBROMURO FARMAKOPEA fino a quando la visione non è tornata normale.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Molti degli effetti indesiderati elencati possono essere attribuiti alle proprietà anticolinergiche di JOSCINA BUTILBROMURO FARMAKOPEA. Gli effetti secondari anticolinergici di JOSCINA BUTILBROMURO FARMAKOPEA sono generalmente di lieve entità ed autolimitanti.

Disturbi del sistema immunitario:

Frequenza non nota: shock anafilattico anche con esito fatale, reazioni anafilattiche, dispnea, reazioni cutanee (quali per esempio orticaria, rash cutaneo, eritema e prurito) e altre manifestazioni di ipersensibilità.

Patologie dell'occhio:

Frequenza comune: turbe dell'accomodazione.

Frequenza non nota: midriasi, aumento della pressione intraoculare.

Patologie cardiache:

Frequenza comune: tachicardia.

Patologie vascolari:

Frequenza comune: vertigini.

Frequenza non nota: diminuzione della pressione sanguigna, arrossamenti cutanei.

Patologie gastrointestinali:

Frequenza comune: secchezza delle fauci.

È stata osservata anche stipsi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Frequenza non nota: alterazioni della sudorazione.

Patologie renali e urinarie:

Frequenza non nota: ritenzione urinaria

È stata osservata anche difficoltà della minzione.

Patologie del sistema nervoso: sonnolenza.

Dosi elevate possono determinare segni di stimolazione centrale e più gravi segni di interferenza con il sistema nervoso, lo stato di coscienza e la funzione cardiorespiratoria.

Raramente si manifesta dolore al sito di iniezione, soprattutto in seguito a somministrazione intramuscolare.

#### **4.9. Sovradosaggio**

Sintomi

Il sovradosaggio è caratterizzato dalla comparsa di effetti anticolinergici come ritenzione urinaria, secchezza della bocca, arrossamento della cute, tachicardia, inibizione della motilità gastrointestinale, lieve torpore e disturbi transitori della visione.

Terapia:

Se necessario, somministrare parasimpaticomimetici.

In caso di glaucoma è necessario rivolgersi urgentemente ad uno specialista in oftalmologia. Complicazioni cardiovascolari devono essere trattate in accordo con gli abituali principi terapeutici.

In caso di paralisi respiratoria valutare l'opportunità di ricorrere a intubazione endotracheale e respirazione artificiale. Per la ritenzione urinaria può essere necessaria la cateterizzazione. Inoltre, se necessarie, devono essere intraprese appropriate terapie di supporto.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica : A03BB01 Alcaloidi della Belladonna semisintetici, composti ammoniacali quaternari - N-Butilbromuro di joscina (butilscolopamina).

Codice ATC: A03BB01.

N-Butilbromuro di joscina esercita un'azione spasmolitica sulla muscolatura liscia del tratto gastrointestinale, biliare e genito-urinario.

Trattandosi di un derivato ammoniacale quaternario, alle dosi terapeutiche consigliate, N-Butilbromuro di joscina non entra nel sistema nervoso centrale e quindi non si manifestano gli effetti indesiderati sul SNC dovuti agli anticolinergici. L'effetto anticolinergico periferico è dovuto sia al blocco dei gangli situati nella parete viscerale che all'attività antimuscarinica.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito a somministrazione orale, N-Butilbromuro di joscina si concentra in particolare nei tessuti del tratto gastrointestinale, nel fegato e nei reni. L'autoradiografia conferma che N-Butilbromuro di joscina non attraversa la barriera ematoencefalica. In seguito a somministrazione orale N-Butilbromuro di joscina viene assorbito solo parzialmente ; tuttavia, benché i livelli plasmatici di N-Butilbromuro di joscina risultino molto bassi e misurabili solo per breve periodo, il principio attivo, in quanto concentrato in dosi elevate nei tessuti, rimane disponibile al sito d'azione.

Il farmaco viene eliminato principalmente per via fecale.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

In acuto N-Butilbromuro di joscina ha un basso indice di tossicità: i valori DL<sub>50</sub> per via orale sono pari a 1000-3000 mg/kg nel topo, a 1040-3300 mg/kg nel ratto e a 600 mg/kg nel cane. I sintomi di tossicità sono atassia e diminuzione del tono muscolare ed inoltre tremore e convulsioni nel topo, midriasi, secchezza delle mucose e tachicardia nel cane. I casi di morte per paralisi respiratoria si sono avuti entro 24 ore. In oltre l'iniezione endovenosa di soluzioni di N-Butilbromuro di joscina (condizioni di massima biodisponibilità) ha dato valori di DL<sub>50</sub> pari a 10-23 mg/kg nel topo e a 18 mg/kg nel ratto.

Negli studi di tossicità per dosi ripetute della durata di 4 settimane per via orale, i ratti hanno tollerato un NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) di 500 mg/kg. A dosi di 2000 mg/kg, a causa dell'attività di N-Butilbromuro di joscina sui gangli parasimpatici della parete viscerale, il farmaco ha determinato paralisi gastrointestinale e la morte di 11 ratti su 50. I dati di laboratorio non hanno mostrato variazioni correlate alla dose. In studi a 26 settimane, i ratti hanno mostrato di tollerare dosi di 200 mg/kg mentre a 250 e 1000 mg/kg si è osservata depressione della funzionalità gastrointestinale e morte seguente.

In studi per la valutazione della tollerabilità locale, cani e scimmie sono stati trattati con iniezioni intramuscolari di 15 mg/kg ripetute per 28 giorni. Sono state riscontrate piccole necrosi focali al sito di iniezione soltanto nei cani.

N-Butilbromuro di joscina si è dimostrato non embriotossico né teratogeno nel Segmento II a dosi orali fino a 200 mg/kg, assunte con la dieta (ratto) e con somministrazione forzata e a dosi sottocutanee fino a 50 mg/kg (coniglio NZW).

Nel Segmento I la fertilità non è stata alterata da dosi fino a 200 mg/kg.  
N-Butilbromuro di joscina è stato ben tollerato quando iniettato nelle arterie e nelle vene dell'orecchio del coniglio.

N-Butilbromuro di joscina non ha mostrato potenziale mutageno nel test di Ames, nel test in vitro di mutazione genetica su cellule di mammifero V79 (test HPRT) e nel test in vitro di aberrazione cromosomica su linfociti umani periferici.

Non sono disponibili studi di carcinogenesi in vivo, tuttavia N-Butilbromuro di joscina non ha evidenziato alcun potenziale cancerogeno in due studi a 26 settimane condotti somministrando per via orale fino a 1000 mg/kg nel ratto.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro, Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci

### 6.3 Periodo di Validità

2 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro tipo I da 1 ml, 6 fiale

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Fiale a precottura. Non occorre la limetta



## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Farmakopea S.p.A., Via Cavriana, 14, 20134, Milano

## 8. NUMERO DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

JOSCINA BUTILBROMURO FARMAKOPEA 20 mg/ml soluzione iniettabile, 6 fiale, AIC n 036526022.

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Luglio 2007.

Data del rinnovo più recente: Gennaio 2013.

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del 10 Dicembre 2012.

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

JOSCINA BUTILBROMURO FARMAKOPEA 10 mg compresse rivestite

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita contiene:

Principio attivo: N-butilbromuro di joscina 10 mg.

Eccipienti: **saccarosio**.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico delle manifestazioni spastico-dolorose del tratto gastroenterico e genito-urinario.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

I seguenti dosaggi sono consigliati per adulti e ragazzi di età superiore ai 14 anni:

1-2 compresse rivestite 3 volte al giorno.

Le dosi singole possono essere aumentate secondo il giudizio del medico.

Nei bambini di età compresa tra i 6 e i 14 anni occorre consultare il medico e seguire esattamente le sue indicazioni.

Le compresse devono essere assunte intere con un'adeguata quantità di acqua.

#### 4.3. Controindicazioni

JOSCINA BUTILBROMURO FARMAKOPEA compresse è controindicato in caso di:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- Glaucoma ad angolo acuto;
- Ipertrofia prostatica o altre cause di ritenzione urinaria;
- Stenosi pilorica ed altre condizioni stenose del canale gastroenterico;
- Ileo paralitico, colite ulcerosa, megacolon;
- Esofagite da reflusso;
- Atonia intestinale dell'anziano e dei soggetti debilitati;
- Miastenia grave;
- Bambini di età inferiore ai 6 anni.

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In presenza di intenso dolore addominale di cui non è nota la causa, che persista o peggiori, o che si manifesti insieme ad altri sintomi quali febbre, nausea, vomito, alterazioni nel movimento intestinale, sensibilità addominale, diminuita pressione sanguigna, svenimento o sangue nelle feci, è necessario rivolgersi immediatamente al medico.

Gli anticolinergici possono prolungare il tempo di svuotamento gastrico e determinare stasi dell'antro.

La somministrazione di farmaci anticolinergici come JOSCINA BUTILBROMURO può provocare un aumento della pressione intraoculare in pazienti in cui non sia stato diagnosticato e quindi non sia stato trattato il glaucoma ad angolo acuto. Quindi, qualora i pazienti accusino dolore ed arrossamento oculare con perdita della visione dopo la somministrazione di JOSCINA BUTILBROMURO, essi si devono rivolgere urgentemente al medico oculista.

Tutti gli antimuscarinici riducono il volume delle secrezioni bronchiali, di ciò bisogna tenere conto nel caso di soggetti con affezioni infiammatorie croniche ostruttive dell'apparato respiratorio.

Gli anticolinergici devono essere usati con prudenza negli anziani, nei pazienti con turbe del sistema nervoso autonomo, nelle tachiaritmie cardiache, nell'ipertensione arteriosa, nell'insufficienza cardiaca congestizia, nell'ipertiroidismo e nei portatori di affezioni epatiche e renali. A causa del potenziale rischio di complicazioni legate ad un eccessivo effetto anticolinergico, occorre prestare attenzione nei pazienti soggetti al glaucoma ad angolo acuto così come nei pazienti suscettibili di stasi intestinale ed urinaria ed in quelli inclini a tachiaritmie.

A causa della possibilità che gli anticolinergici possano ridurre la sudorazione, Joscina butilbromuro Farmakopea deve essere somministrato con cautela nei pazienti con piressia.

Il trattamento con dosi elevate non deve essere bruscamente interrotto. Gli effetti collaterali di minore entità possono essere controllati riducendo opportunamente la dose; la comparsa di importanti manifestazioni secondarie richiede l'interruzione della terapia.

Il medicinale contiene saccarosio quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'effetto anticolinergico di antidepressivi triciclici, fenotiazine, butirrofenoni, antistaminici, antipsicotici, chinidina, amantadina, diisopiramide e altri anticolinergici (per esempio tiotropio, ipratropio e composti simili all'atropina) può essere accentuato da JOSCINA BUTILBROMURO.

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

La tachicardia indotta da farmaci  $\beta$ -adrenergici può essere accentuata da JOSCINA BUTILBROMURO.

Non assumere alcool durante la terapia.

Poiché gli antiacidi possono ridurre l'assorbimento intestinale degli anticolinergici, questi farmaci non debbono essere somministrati contemporaneamente.

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

Sono disponibili dati limitati relativi all'uso di JOSCINA BUTILBROMURO in donne in gravidanza.

Non esistono informazioni sufficienti sull'escrezione di JOSCINA BUTILBROMURO e dei suoi metaboliti nel latte umano.

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di JOSCINA BUTILBROMURO durante la gravidanza e l'allattamento.

#### **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.

Gli anticolinergici possono indurre disturbi dell'accomodazione visiva e sonnolenza, di ciò deve tenere 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**

Molti degli effetti indesiderati elencati possono essere attribuiti alle proprietà anticolinergiche di JOSCINA BUTILBROMURO. Gli effetti secondari anticolinergici di JOSCINA BUTILBROMURO sono generalmente di lieve entità ed autolimitanti.

Disturbi del sistema immunitario:

Frequenza non comune: reazioni cutanee, orticaria, prurito.

Frequenza non nota: shock anafilattico (anche fatale alle dosi terapeutiche), reazioni anafilattiche, dispnea, rash cutaneo, eritema ed altre manifestazioni di ipersensibilità.

Patologie cardiache:

Frequenza non comune: tachicardia.

Patologie gastrointestinali:

Frequenza non comune: secchezza delle fauci.

È stata osservata anche stipsi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Frequenza non comune: alterazioni della sudorazione.

Patologie renali e urinarie:

Frequenza rara: ritenzione urinaria.

Patologie dell'occhio: midriasi, turbe dell'accomodazione, aumento del tono oculare.

Patologie del sistema nervoso: sonnolenza.

Dosi elevate possono determinare segni di stimolazione centrale e più gravi segni d'interferenza con il sistema nervoso, lo stato di coscienza e la funzione cardiorespiratoria.

**4.9. Sovradosaggio**

Sintomi: in caso di sovradosaggio si potrebbero manifestare effetti anticolinergici (come ritenzione urinaria, secchezza delle fauci, arrossamento della cute, tachicardia, inibizione della motilità gastrointestinale e disturbi visivi transitori).

Terapia: se necessario, somministrare parasimpaticomimetici.

In caso di glaucoma è necessario rivolgersi urgentemente ad uno specialista in oftalmologia. Complicazioni cardiovascolari devono essere trattate in accordo con gli abituali principi terapeutici.

In caso di paralisi respiratoria valutare l'opportunità di ricorrere a intubazione endotracheale e respirazione artificiale. In caso di ipotensione ortostatica, è sufficiente che il paziente si distenda. Per la ritenzione urinaria può essere necessaria la cateterizzazione.

Inoltre, se necessarie, devono essere intraprese appropriate terapie di supporto.

**5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

**5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica : alcaloidi della belladonna semisintetici, composti ammoniaci quaternari - N-butilbromuro di joscina (butilscolopamina).

Codice ATC: A03BB01N- N-Butilbromuro di joscina esercita un'azione spasmolitica sulla muscolatura liscia del tratto gastrointestinale, biliare e genito-urinario.

Trattandosi di un derivato ammonico quaternario, alle dosi terapeutiche consigliate, N-Butilbromuro di joscina non entra nel sistema nervoso centrale e quindi non si manifestano gli effetti indesiderati sul SNC dovuti agli anticolinergici. L'effetto anticolinergico periferico è dovuto sia al blocco dei gangli siti nella parete viscerale che all'attività antimuscarinica.

**5.2. Proprietà farmacocinetiche**



In qualità di ammonio quaternario, N-butilbromuro di joscina è molto polare e quindi viene assorbito solo parzialmente quando viene somministrato per via orale (8%).

La biodisponibilità sistemica è inferiore all'1%.

Nonostante i bassi livelli ematici siano misurabili solo per un breve periodo, sono state riscontrate a livello locale concentrazioni piuttosto alte ai siti di azione di N-butilbromuro di joscina e/o di suoi metabolici marcati: nel tratto gastrointestinale, nella cistifellea, nel dotto epatobiliare, nel fegato e nel rene.

N-Butilbromuro di joscina non attraversa la barriera ematoencefalica ed è scarsamente legato alle proteine plasmatiche.

La clearance totale, determinata per somministrazione endovena è di 1,2 l/min, circa metà della clearance è renale. I principali metabolici trovati nelle urine si legano scarsamente al recettore muscarinico.

### 5.3. **Dati preclinici di sicurezza**

In acuto N-Butilbromuro di joscina ha un basso indice di tossicità: i valori DL<sub>50</sub> per via orale sono pari a 1000-3000 mg/kg nel topo, a 1040-3300 mg/kg nel ratto e a 600 mg/kg nel cane. I sintomi di tossicità sono atassia e diminuzione del tono muscolare ed inoltre tremore e convulsioni nel topo, midriasi, secchezza delle mucose e tachicardia nel cane. I casi di morte per paralisi respiratoria si sono avuti entro 24 ore. Inoltre l'iniezione endovenosa di soluzioni di N-Butilbromuro di joscina (condizioni di massima biodisponibilità) ha dato valori di DL<sub>50</sub> pari a 10-23 mg/kg nel topo e a 18 mg/kg nel ratto.

Negli studi di tossicità per dosi ripetute della durata di 4 settimane per via orale i ratti hanno tollerato un NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) di 500 mg/kg. A dosi di 2000 mg/kg, a causa dell'attività di N-Butilbromuro di joscina sui gangli parasimpatici della parete viscerale, il farmaco ha determinato paralisi gastrointestinale e la morte di 11 ratti su 50. I dati di laboratorio non hanno mostrato variazioni correlate alla dose. In studi a 26 settimane, i ratti hanno mostrato di tollerare dosi di 200 mg/kg mentre a 250 e 1000 mg/kg si è osservata depressione della funzionalità gastrointestinale e morte seguente.

Dosi ripetute di 1 mg/kg, per via endovenosa, sono state ben tollerate dai ratti per 4 settimane. Alla dose di 3 mg/kg, si sono verificate convulsioni subito dopo la somministrazione i.v.. I ratti trattati con 9 mg/kg sono morti per paralisi respiratoria.

Dopo somministrazione ripetuta per via intramuscolare la dose di 10 mg/kg è stata ben tollerata a livello sistemico, ma sono state riscontrate a livello locale delle lesioni muscolari al sito di iniezione di entità maggiore nei ratti trattati rispetto ai controlli. A 60 e 120 mg/kg la mortalità era alta e i danni osservati a livello locale aumentavano in funzione della dose somministrata.

N-Butilbromuro di joscina si è dimostrato non embriotossico né teratogeno nel Segmento II a dosi orali fino a 200 mg/kg, assunte con la dieta (ratto) e con somministrazione forzata e a dosi sottocutanee fino a 50 mg/kg (coniglio NZW)

Nel Segmento I la fertilità non è stata alterata da dosi fino a 200 mg/kg.

N-Butilbromuro di joscina è stato ben tollerato quando iniettato nelle arterie e nelle vene dell'orecchio del coniglio.

N-Butilbromuro di joscina non ha mostrato potenziale mutageno nel test di Ames, nel test in vitro di mutazione genetica su cellule di mammifero V79 (test HPRT) e nel test in vitro di aberrazione cromosomica su linfociti umani periferici.

Non sono disponibili studi di carcinogenesi in vivo, tuttavia N-Butilbromuro di joscina non ha evidenziato alcun potenziale cancerogeno in due studi a 26 settimane condotti somministrando per via orale fino a 1000 mg/kg nel ratto

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

**6.1. Elenco degli eccipienti**

Una compressa rivestita contiene:

*Nucleo:* calcio idrogeno fosfato anidro, amido di mais, amido pregelatinizzato, diossido di silice, acido tartarico, acido stearico .

*Rivestimento:* povidone, saccarosio, talco, titanio diossido, macrogol 6000, cera carnauba, acacia spray-dried

**6.2. Incompatibilità**

Non sono note incompatibilità con altri farmaci

**6.3. Periodo di Validità**

3 anni

**6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione

**6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Astuccio contenente 3 blister termosaldati in alluminio/PVC opaco/bianco contenenti ciascuno 10 compresse rivestite.

**6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Farmakopea S.p.A., Via Cavriana, 14, 20134 Milano

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

JOSCINA BUTILBROMURO FARMAKOPEA 10 mg compresse rivestite, 30 compresse, AIC n. 036526010

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Luglio 2007

Data del rinnovo più recente: Gennaio 2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Determinazione AIFA del 10 Dicembre 2012.