

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADDOFIX 10 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Compresse rivestite

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

Compresse rivestite

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

4.2. Posologia

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 ed i 14 anni occorre consultare il medico e seguire esattamente le sue indicazioni.

Modo di somministrazione

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

4.3. Controindicazioni

ADDOFIX 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.
- Tachiaritmie cardiache.
- Bambini di età inferiore ai 6 anni.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'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'antrò.

La somministrazione di farmaci anticolinergici come ADDOFIX 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, in caso i pazienti accusino dolore ed arrossamento oculare con perdita della visione dopo la somministrazione di ADDOFIX, 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 anche essere usata nei pazienti affetti da 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, ADDOFIX 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.

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 sucrali isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'effetto anticolinergico di farmaci come gli antidepressivi tri- e tetraciclici, fenotiazine, butirrofenoni, antiistaminici, chinidina, antipsicotici, amantadina, diisopiramide e altri anticolinergici (per esempio tiotropio, ipratropio e composti simili all'atropina) può essere accentuato da ADDOFIX.

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 β -adrenergici può essere accentuata da ADDOFIX.

Non assumere alcool durante la terapia.

Poichè 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 N-butilbromuro di joscina in donne in gravidanza.

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

Non esistono informazioni sufficienti sull'escrezione di ADDOFIX 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 e sull'uso di macchinari.

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

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

Disturbi del sistema immunitario:

Frequenza non comune: reazioni cutanee, orticaria, prurito.

Frequenza non nota: shock anafilattico, 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 farmaci parasimpaticomimetici. In caso di glaucoma è necessario rivolgersi urgentemente ad uno specialista in oftalmologia. Complicazioni cardiovascolari devono essere trattate in accordo agli abituali principi terapeutici.

In caso di paralisi respiratoria: valutare l'opportunità di ricorrere ad intubazione, 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 necessario, devono essere intraprese appropriate terapie di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica : farmaci per disturbi funzionali gastrointestinali

Codice ATC: A03BB01N-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 metaboliti marcati: nel tratto gastrointestinale, nella cistifellea, nel dotto epatobiliare, nel fegato e nel rene.

N-butilbromuro di joscina non attraversa la barriera emato-encefalica ed è scarsamente legato alle proteine plasmatiche.

La clearance totale, determinata per somministrazione endovena è 1.2 l/min., circa metà della clearance è renale. I principali metaboliti 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 di DL₅₀ 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 i.v. di soluzioni di N-butilbromuro di joscina (condizioni di massima biodisponibilità) ha dato valori di DL₅₀ pari a 10-23 mg/kg nel topo e a 18 mg/kg nel ratto.

Negli studi di tossicità a 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 tollerato dosi di 200 mg/kg, mentre a 250 e 1000 mg/kg è stata depressa la funzionalità gastrointestinale ed è seguita la morte.

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 dosi di 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

Compresse rivestite:

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 condizione particolare di 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
SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA
ED AFFINI- VIA DEI CASTELLI ROMANI, 22, 00040 - POMEZIA - ROMA (RM).

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ADDOFIX 10 mg compresse rivestite – 30 compresse rivestite

A.I.C. n. 036525018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26 Luglio 2007/ 21/01/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del 21/01/2013

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADDOFIX 20 mg/1 ml 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

Una fiala più volte al giorno per via intramuscolare o endovenosa.
L'uso del medicinale è limitato ai soli pazienti adulti.

Modo di somministrazione

La soluzione di ADDOFIX deve essere iniettata lentamente.

4.3. Controindicazioni

ADDOFIX soluzione iniettabile è controindicato in caso di:

- Ipersensibilità al principio attivo o altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.
- Glaucoma ad angolo acuto non trattato.
- 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 ADDOFIX 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'antrò.

La somministrazione di farmaci anticolinergici come ADDOFIX 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 l'iniezione di ADDOFIX, 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.

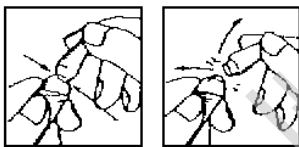
Gli anticolinergici devono essere usati con prudenza negli anziani, nei pazienti con turbe del sistema nervoso autonomo, nell'ipertensione arteriosa, nell'insufficienza cardiaca congestizia, nell'ipertiroidismo e nei portatori di affezioni epatiche e renali. Prudenza deve anche essere usata nei pazienti affetti da 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, ADDOFIX 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 ADDOFIX, sono stati osservati casi di anafilassi, inclusi episodi di shock. Come per tutti i farmaci che determinano tali effetti, i pazienti a cui è stato somministrato ADDOFIX per via iniettiva devono essere tenuti sotto osservazione.

FIALE A PREROTTURA. NON OCCORRE LA LIMETTA



4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazioni

L'effetto anticolinergico di farmaci come gli antidepressivi tri- e tetraciclici, fenotiazine, butirrofenoni, antiistaminici, antipsicotici, chinidina, amantadina diisopiramide e altri anticolinergici (per esempio tiotropio e ipratropio e composti simili all'atropina) può essere accentuato da ADDOFIX.

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 β -adrenergici può essere accentuata da ADDOFIX.

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. Uso durante la gravidanza o l'allattamento

Sono disponibili dati limitati relativi all'uso di N-butilbromuro di joscina in donne in gravidanza.

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

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

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso dei 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 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. A causa dei disturbi di accomodamento visivo i pazienti non devono guidare ed usare macchinari dopo la somministrazione parenterale di ADDOFIX 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 ADDOFIX. Gli effetti secondari anticolinergici di ADDOFIX 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, tachicardia, 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 agli 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 necessario, devono essere intraprese appropriate terapie di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: A03BB01 – Alcaloidi della belladonna semisintetici, composti ammonici quaternari – N-butilbromuro di joscina (butilscolopamina).

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 seguito alla somministrazione orale, l'N-butilbromuro di joscina si concentra in particolare nei tessuti del tratto gastrointestinale, nel fegato e nei reni. L'autoradiografia conferma che l'N-butilbromuro di joscina non attraversa la barriera emato-encefalica. 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 un 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 di DL₅₀ 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 condizioni di massima biodisponibilità (iniezione endovenosa), la DL₅₀ di N-butilbromuro di joscina era 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.

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 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 a 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro tipo I da 1 ml.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO (AIC)

SO.SE.PHARM S.R.L. SOCIETA' DI SERVIZIO PER L'INDUSTRIA FARMACEUTICA ED AFFINI- VIA DEI CASTELLI ROMANI, 22, 00040 - POMEZIA - ROMA (RM).

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO

ADDOFIX 20 mg/ml soluzione iniettabile: 6 Fiale A.I.C n. 036525020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26 Luglio 2007 / 21/01/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del 21/01/2013