

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADDOFIX 10 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita contiene:

Principio attivo: N-butilbromuro di joscina 10 mg.

Eccipiente con effetti noti: 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.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

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.

Popolazione pediatrica

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.

Addofix non deve essere assunto giornalmente su base regolare o per periodi prolungati senza ricercare la causa del dolore addominale.

4.3. Controindicazioni

ADDOFIX compresse è controindicato in caso di:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Glaucoma ad angolo acuto.
- Ipertrofia prostatica o altre cause di ritenzione urinaria.
- Stenosi pilorica ed altre condizioni stenose del canale gastroenterico.
- Stenosi meccanica del tratto gastroenterico.
- Ileo paralitico o ostruttivo.
- Colite ulcerosa.
- Megacolon.
- Esofagite da reflusso.
- Atonia intestinale dell'anziano e dei soggetti debilitati.
- Miastenia grave.

- Bambini di età inferiore ai 6 anni.

In caso di rare condizioni ereditarie di incompatibilità con uno degli eccipienti (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego") l'uso del medicinale è controindicato.

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 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.

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

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.

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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Addofix contiene saccarosio: I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi somaltasi, 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. Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla fertilità umana (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.

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.

Sono stati osservati anche i seguenti effetti indesiderati.

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.

Segnalazione delle reazioni 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://aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In caso di sovradosaggio si potrebbero manifestare effetti anticolinergici (come ritenzione urinaria, bocca secca, 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 : 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 e biliare.

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

Assorbimento

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%).

Dopo somministrazione orale di una singola dose di N-butilbromuro di joscina in un range compreso tra 20 e 400 mg, si sono registrate, dopo approssimativamente 2 ore, concentrazioni plasmatiche di picco comprese tra 0,11 ng/mL e 2,04 ng/mL.

Allo stesso intervallo di dosi, i valori medi di AUC_{0-tz} osservati variavano da 0,37 a 10,7 ng.h/mL.

La biodisponibilità sistemica è inferiore all'1%.

Distribuzione

Data la sua elevata affinità con i recettori muscarinici e nicotinici, l'N-butilbromuro di joscina è principalmente distribuito sia nelle cellule del tessuto muscolare dell'area addominale e pelvica sia nei gangli intramurali degli organi addominali. Il legame proteico plasmatico (albumina) dell'N-butilbromuro di joscina è approssimativamente del 4,4%. Studi condotti sugli animali hanno dimostrato che l'N-butilbromuro di joscina non passa la barriera emato-encefalica, ma non sono disponibili dati clinici a riguardo. E' stata osservata interazione tra l'N-butilbromuro di joscina ed il trasporto della colina nelle cellule epiteliali della placenta umana in vitro.

Metabolismo ed eliminazione

Dopo somministrazione orale di singole dosi in un intervallo compreso tra 100 e 400 mg, l'emivita della fase terminale di eliminazione è compresa tra 6,2 e 10,6 ore. La principale via metabolica è la scissione idrolitica del legame estere. L'N-butilbromuro di joscina somministrato per via orale viene escreto nelle feci e nelle urine. Studi condotti sull'uomo hanno dimostrato che il 2-5% della dose radio marcata viene eliminata per via renale dopo somministrazione orale. Circa il 90% della radioattività recuperata viene trovata nelle feci dopo somministrazione orale. L'escrezione renale di N-butilbromuro di joscina è inferiore allo 0,1% della dose somministrata. La clearance orale media apparente dopo somministrazione orale di dosi da 100 a 400 mg è compresa tra 881 e 1420 L/min, mentre il corrispondente volume di distribuzione per lo stesso intervallo di dosi varia da 6,13 a $11,3 \times 10^5$ L, probabilmente a causa della bassa disponibilità sistemica.

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

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità

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.

In studi condotti sui cani della durata di 39 settimane si è registrata una NOAEL a seguito della somministrazione per via orale (capsule) pari a 30 mg/kg. Le principali manifestazioni cliniche erano attribuibili all'effetto acuto dell'N-butilbromuro di joscina ad alto dosaggio (200 mg/kg). Non si sono osservate alterazioni di tipo istopatologico.

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. Cani trattati per i.v. con dosi di 2 x 1, 2 x 3 e 2 x 9 mg/kg per 5 settimane

hanno mostrato midriasi in funzione della dose somministrata e per la dose 2 x 9 mg/kg anche atassia, salivazione, diminuzione del peso corporeo e della quantità di cibo assunta. Le soluzioni a livello locale sono state ben tollerate.

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.

L'N-butilbromuro di joscina si è dimostrato non embriotossico nè teratogeno a dosi orali fino a 200 mg/kg, assunte con la dieta (ratto) o con somministrazione forzata mediante sonda di dosi fino a 200 mg/kg o fino a 50 mg/kg via sottocutanea (coniglio). La fertilità non è stata alterata da dosi fino a 200 mg/kg per via orale.

Come altre molecole cationiche, l'N-butilbromuro di joscina interagisce con il sistema di trasporto della colina delle cellule epiteliali della placenta umana in vitro. Il passaggio di N-butilbromuro di joscina nel comparto fetale non è stato dimostrato.

L'N-butilbromuro di joscina in supposte è stato localmente ben tollerato.

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 è stato ben tollerato quando iniettato nelle arterie e nelle vene dell'orecchio del coniglio.

In vitro una soluzione iniettabile al 2% di N-butilbromuro di joscina non ha mostrato potere emolitico se miscelato con 0,1 ml di sangue umano.

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.

In vivo, l'N-butilbromuro di joscina ha dato esito negativo nel test per la determinazione dei micronuclei nel midollo osseo dei ratti.

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

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

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

So.Se.PHARM S.r.l.

Via dei Castelli Romani, 22

00071 Pomezia (Roma) - Italia

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

Prima Autorizzazione: 26 luglio 2007

Rinnovo: 21 gennaio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE ADDOFIX 20 mg/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 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.

Modo di somministrazione

La soluzione di ADDOFIX deve essere iniettata lentamente.

Addofix soluzione iniettabile non deve essere assunto giornalmente su base regolare o per periodi prolungati senza ricercare la causa del dolore addominale.

4.3. Controindicazioni

ADDOFIX soluzione iniettabile è controindicato in caso di:

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- 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 o ostruttivo, colite ulcerosa, megacolon.
- Esofagite da reflusso.
- Atonia intestinale dell'anziano e dei soggetti debilitati.
- Miastenia grave.
- Tachicardia
- 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 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. 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 possono prolungare il tempo di svuotamento gastrico e determinare stasi dell'antro.

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 le dosi; la comparsa di importanti manifestazioni secondarie richiede l'interruzione della terapia.

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.

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.

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.

Nei pazienti con problemi cardiaci sottoposti a terapia parenterale con Addofix è necessaria cautela. Il monitoraggio di questi pazienti è consigliabile.

Informazioni sugli eccipienti:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per fiala, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla fertilità umana (vedere paragrafo 5.3).

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. Tuttavia, i pazienti devono essere avvisati che durante il trattamento con Addofix soluzione iniettabile potrebbero verificarsi effetti indesiderati quali disturbi dell'accomodazione visiva o vertigini, sonnolenza. Pertanto si raccomanda cautela quando si guidano veicoli o si usano macchinari. Se i pazienti avvertono disturbi dell'accomodazione visiva o vertigini o sonnolenza devono evitare di svolgere attività potenzialmente pericolose come guidare veicoli o usare macchinari.

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.

E' stato osservato anche il seguente effetto indesiderato:

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.

Segnalazione delle reazioni 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://aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

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 : Alcaloidi della Belladonna semisintetici, composti ammonici quaternari - N-butilbromuro di joscina (butilscolamina)

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 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

Assorbimento e distribuzione

In seguito alla somministrazione intravenosa, l'N-butilbromuro di joscina viene rapidamente distribuito nei tessuti ($t_{1/2 a} = 4$ min, $t_{1/2 b} = 29$ min). Il volume di distribuzione (V_{ss}) è di 128 L (corrispondente approssimativamente a 1,7 L/kg). Data la sua elevata affinità con i recettori muscarinici e nicotinici, l'N-butilbromuro di joscina è principalmente distribuito sia nelle cellule del tessuto muscolare dell'area addominale e pelvica sia nei gangli intramurali degli organi addominali. Il legame proteico plasmatico (albumina) dell'N-butilbromuro di joscina è approssimativamente del 4,4%. Studi condotti sugli animali hanno dimostrato che l'N-butilbromuro di joscina non attraversa la barriera emato-encefalica, ma non sono disponibili dati clinici a riguardo. E' stata osservata interazione tra l'N-butilbromuro di joscina ed il trasporto della colina nelle cellule epiteliali della placenta umana in vitro.

Metabolismo ed eliminazione

La principale via metabolica è la scissione idrolitica del legame estere. L'emivita della fase terminale di eliminazione ($t_{1/2 \gamma}$) è approssimativamente di 5 ore. La clearance totale è di 1,2 L/min. Studi clinici condotti con N-butilbromuro di joscina radio marcata hanno dimostrato che dopo somministrazione intravenosa il 42-61% della dose radioattiva viene escreta per via renale e il 28,3-37% per via fecale. La quota di sostanza attiva escreta nelle urine immodificata è approssimativamente del 50%. I metaboliti escreti per via renale si legano debolmente ai recettori muscarinici e pertanto non si ritiene contribuiscano all'effetto dell'N-butilbromuro di joscina.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

In acuto, N-butilbromuro di joscina ha un basso indice di tossicità: i valori di DL_{50} 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 DL_{50} 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 condotti sui cani della durata di 39 settimane si è registrata una NOAEL a seguito della somministrazione per via orale (capsule) pari a 30 mg/kg. Le principali manifestazioni cliniche erano attribuibili all'effetto acuto dell'N-butilbromuro di Joscina ad alto dosaggio (200 mg/kg). Non si sono osservate alterazioni di tipo istopatologico.

Dosi intravenose ripetute di 1 mg/kg sono state ben tollerate dai ratti in uno studio della durata di 4 settimane. A dosaggi pari a 3 mg/kg, si sono manifestate convulsioni immediatamente dopo l'iniezione. I ratti trattati con dosi di 9 mg/kg sono morti per paralisi respiratoria. Cani trattati per via endovenosa con dosi di 2 x 1, 2 x 3 e 2 x 9 mg/kg per 5 settimane hanno manifestato midriasi in funzione della dose somministrata e per la dose 2 x 9 mg/kg anche atassia, salivazione, diminuzione del peso corporeo e della quantità di cibo assunta. La soluzione è stata ben tollerata a livello locale.

Dopo somministrazioni per via intramuscolare ripetute, il dosaggio pari a 10 mg/kg è stato ben tollerato, ma sono state riscontrate a livello locale lesioni del tessuto muscolare al sito di iniezione di entità maggiore nei ratti trattati rispetto ai controlli. L'N-butilbromuro di joscina si è dimostrato non embriotossico né teratogeno a dosi orali fino a 200 mg/kg, assunte con la dieta (ratto) e a dosi pari a 200 mg/kg per somministrazione forzata mediante sonda o a 50 mg/kg per via sottocutanea (coniglio).

La fertilità non è stata alterata da dosi fino a 200 mg/kg per via orale. Come altre molecole cationiche, l'N-butilbromuro di joscina interagisce con il sistema di trasporto di colina delle cellule epiteliali della placenta umana in vitro. Il passaggio di N-butilbromuro di joscina nel comparto fetale non è stato dimostrato.

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 è stato ben tollerato quando iniettato nelle arterie e nelle vene dell'orecchio del coniglio.

In vitro, una soluzione iniettabile al 2% di N-butilbromuro non ha mostrato potere emolitico se miscelato con 0,1 ml di sangue umano.

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.

In vivo, l'N-butilbromuro di joscina ha dato esito negativo nel test per la determinazione dei micronuclei nel midollo osseo dei ratti.

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, confezione da 6 fiale da 1 ml.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale.

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

So.Se.PHARM S.r.l.
Via dei Castelli Romani, 22
00071 Pomezia (Roma) - Italia

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

Prima autorizzazione 26 luglio 2007
Rinnovo: 21 gennaio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco