

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Buscapina Compositum 250 mg/10 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de butilbromuro de escopolamina y 250 mg de metamizol sódico

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto contiene 42,9 mg de lactosa, 0,013 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E-218), 0,005 mg de parahidroxibenzoato de propilo (E-216) y 100,5 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos.

Son comprimidos blancos, redondos y biconvexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado en adultos para el tratamiento sintomático del dolor agudo post-operatorio o post-traumático moderado o intenso. Dolor moderado o intenso de tipo cólico.

4.2 Posología y forma de administración

Los comprimidos deben administrarse en caso de dolor de moderado a intenso, mientras que la administración de la solución inyectable por vía parenteral debe reservarse para casos de espasmo con dolor intenso, como por ejemplo casos de cólico biliar o renal.

La administración del medicamento está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos y a medida que éstos desaparezcan deberá disminuirse la dosis y posteriormente suspenderse la medicación.

No debe utilizarse este medicamento durante un largo periodo de tiempo ni a dosis mayores sin la prescripción del médico.

Posología

Adultos:

La dosis recomendada es de 1-2 comprimidos, 3 veces al día, dependiendo de la intensidad de los síntomas.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de este medicamento en niños ni en adolescentes (menores de 18 años) ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

En estos pacientes debe disminuirse la dosis ya que la eliminación de los metabolitos de metamizol puede retrasarse.

Pacientes con el estado general debilitado y aclaramiento de creatinina alterado

En pacientes con estado general debilitado y aclaramiento de creatinina alterado la dosis debe reducirse ya que la eliminación de los metabolitos de metamizol puede retrasarse.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Dado que en casos de insuficiencia renal y hepática la velocidad de eliminación disminuye, debe evitarse la administración repetida de dosis elevadas. En tratamientos de corta duración no es necesaria una reducción de la dosis. No se dispone de experiencia en tratamientos prolongados.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos deben ingerirse enteros con agua, sin masticar.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a pirazolona o pirazolidinas (p. ej. metamizol, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona) o a butilbromuro de escopolamina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Esto incluye pacientes que hayan presentado, por ejemplo, una agranulocitosis tras la utilización de alguna de estas sustancias.
- pacientes con síndrome conocido de asma por analgésicos o pacientes con intolerancia conocida a los analgésicos del tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes con broncoespasmo u otras formas de reacción anafilactoide en respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos, como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno
- pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea (p.ej. después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético
- pacientes con deficiencia genética de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis)
- pacientes con porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de provocar un ataque de porfiria)
- glaucoma
- hipertrofia de próstata con retención urinaria
- estenosis mecánica del tracto gastrointestinal
- íleo paralítico u obstructivo
- taquicardia
- megacolon
- miastenia gravis
- el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6)
- lactancia (ver sección 4.6)
- en caso de enfermedades hereditarias raras que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del medicamento (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dolor abdominal de origen desconocido

En caso de que el dolor abdominal grave y de origen desconocido persista o empeore, o se presente con síntomas como fiebre, náuseas, vómitos, cambios en las defecaciones, dolor abdominal con la

palpación, disminución de la tensión arterial, desmayo o presencia de sangre en heces, debe investigarse la causa de los síntomas.

Reacciones hematológicas (tales como agranulocitosis o pancitopenia)

Buscapina Compositum contiene metamizol, derivado de la pirazolona, que presenta riesgo de causar agranulocitosis, lo cual es raro pero puede poner en riesgo la vida (ver sección 4.8).

Si aparecen signos clínicos de reacciones hematológicas (tales como agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia o pancitopenia), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Buscapina Compositum y se debe controlar el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria) hasta que vuelva al nivel normal (ver sección 4.8). No se puede esperar a disponer de los resultados de las pruebas analíticas para interrumpir el tratamiento. Debe advertirse a todos los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si durante el tratamiento con Buscapina Compositum aparecen signos y síntomas que sugieran discrasia sanguínea (por ejemplo malestar general, infección, fiebre persistente, contusiones, sangrado o palidez).

Los pacientes que experimentan una reacción inmunológica a Buscapina Compositum tal como agranulocitosis, también presentan un alto riesgo de reaccionar de modo similar a otras pirazolonas y pirazolidinas.

Reacciones anafilácticas/anafilactoides

Debe tenerse en cuenta, al escoger la vía de administración, que el riesgo de experimentar reacciones anafilácticas o anafilactoides con Buscapina Compositum es mayor cuando se utiliza la vía parenteral.

El riesgo de reacciones anafilactoides potencialmente graves con Buscapina Compositum es claramente más elevado en pacientes con:

- síndrome de asma por analgésicos o intolerancia a los analgésicos del tipo urticaria-angioedema (ver sección 4.3)
- asma bronquial, especialmente en presencia de rinosinusitis y pólipos nasales
- urticaria crónica
- intolerancia a colorantes (por ejemplo tartracina) y/o conservantes (por ejemplo benzoatos)
- intolerancia al alcohol. Estos pacientes reaccionan incluso a pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas con síntomas como estornudos, lagrimeo y eritema facial intenso. Una intolerancia al alcohol de este tipo puede indicar un síndrome de asma por analgésicos no diagnosticado hasta la fecha (ver sección 4.3).

Metamizol presenta riesgo de causar shock, lo cual es raro pero puede poner en riesgo la vida (ver sección 4.8).

La probabilidad de presentar un shock anafiláctico es mayor en los pacientes predispuestos. Por lo tanto, cuando se utilice Buscapina Compositum en pacientes con asma o atopia, se requiere precaución especial.

Antes de la administración de Buscapina Compositum, debe interrogarse al paciente adecuadamente. En pacientes con alto riesgo de presentar reacciones anafilactoides, sólo debe administrarse Buscapina Compositum tras evaluar los riesgos potenciales en relación al

beneficio esperado. Si se administra Buscapina Compositum en estos casos, el paciente debe ser controlado de cerca y debe garantizarse la disponibilidad de ayuda de emergencia.

Los pacientes que presentan una reacción anafiláctica u otras reacciones inmunológicas a Buscapina Compositum también presentan un alto riesgo de reaccionar de modo similar a otras pirazolonas, pirazolidinas y otros analgésicos no narcóticos.

Reacciones aisladas de hipotensión

Buscapina Compositum puede provocar reacciones de hipotensión (ver sección 4.8). Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y es más probable que se produzcan tras la administración parenteral que tras la administración enteral.

El riesgo de experimentar este tipo de reacciones también se ve incrementado en caso de:

- pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial preexistente, hipovolemia o deshidratación, inestabilidad circulatoria o insuficiencia circulatoria incipiente (p. ej. en pacientes con ataque al corazón o politraumatismo)
- pacientes con fiebre alta

Por ello, en estos pacientes es esencial un diagnóstico preciso y una estrecha monitorización. Pueden ser necesarias medidas preventivas (p. ej. estabilización de la circulación) para reducir el riesgo de una reacción de hipotensión. Buscapina Compositum requiere una supervisión estrecha de los parámetros hemodinámicos cuando se usa en pacientes en los que debe evitarse por completo la caída de la presión arterial, como por ejemplo en pacientes con cardiopatía coronaria grave o con estenosis importante de los vasos sanguíneos cerebrales.

Reacciones cutáneas graves

Durante el tratamiento con metamizol se notificaron reacciones cutáneas potencialmente mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET). Si aparecen signos o síntomas de SSJ o de NET (tales como un exantema cutáneo con frecuencia progresivo con ampollas o lesiones en la mucosa) debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Buscapina Compositum y no reanudarse nunca.

Debe informarse a los pacientes sobre los signos y síntomas que pueden alertar de la aparición de las reacciones cutáneas graves mencionadas, para que en caso de que aparezcan acudan a su médico y éste pueda monitorizar dichas lesiones, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

Hemorragia gastrointestinal

Se han descrito casos de hemorragia gastrointestinal en pacientes tratados con metamizol. Muchos pacientes habían recibido de forma concomitante otros tratamientos asociados con la hemorragia gastrointestinal (tales como AINEs) o habían sufrido una sobredosis de metamizol.

Presión intraocular

La administración de medicamentos anticolinérgicos tales como escopolamina en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no diagnosticado y por tanto no tratado puede producir aumento de la presión intraocular. Por lo tanto, se debe advertir al paciente que si después de la administración de Buscapina Compositum presenta rojez y dolor en el ojo junto con pérdida de visión, debe acudir inmediatamente al oftalmólogo.

Riesgo en poblaciones especiales

En pacientes de edad avanzada o pacientes con la función renal o hepática alterada, Buscapina Compositum sólo se debe utilizar tras una valoración del balance beneficio-riesgo y deben tomarse las medidas de precaución adecuadas (ver sección 4.2).

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de Lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de propilo (E-216) y parahidroxibenzoato de metilo (E-218).

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Metrotexato

La administración concomitante de metamizol con metotrexato puede aumentar la toxicidad sanguínea de metotrexato especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, debe evitarse esta combinación.

Clorpromazina

El uso concomitante de metamizol y clorpromazina puede provocar hipotermia grave.

Ácido acetilsalicílico

Metamizol puede disminuir el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico si se administran de forma concomitante. Por lo tanto, Buscapina Compositum debe utilizarse con precaución en pacientes que están tomando dosis bajas de ácido acetilsalicílico como protección cardiaca.

Bupropión

Metamizol puede disminuir los niveles en sangre de bupropión. Por lo tanto, se requiere precaución si se administran metamizol y bupropión de forma concomitante.

Ciclosporina

Si se administra metamizol de forma concomitante con ciclosporina, los niveles en sangre de ciclosporina pueden reducirse y, por lo tanto, deberían ser monitorizados.

Medicamentos con efectos anticolinérgicos

Buscapina Compositum puede potenciar el efecto anticolinérgico de fármacos como los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, quinidina, amantadina, disopiramida y otros anticolinérgicos (por ejemplo tiotropio, ipratropio y compuestos similares a atropina).

Antagonistas dopaminérgicos

El tratamiento concomitante con antagonistas dopaminérgicos tales como la metoclopramida, puede dar como resultado la disminución del efecto de ambos fármacos en el tracto gastrointestinal.

Medicamentos beta adrenérgicos

Buscapina Compositum puede potenciar los efectos taquicárdicos de los fármacos beta-adrenérgicos.

Alcohol

Los efectos del alcohol y Buscapina Compositum pueden potenciarse si se administran conjuntamente.

Interacciones adicionales de las pirazolonas

Las pirazolonas pueden también interactuar con anticoagulantes orales, captopril, litio y triamtereno. La eficacia de los antihipertensivos y diuréticos puede verse afectada por las pirazolonas. Se desconoce hasta qué punto estas interacciones están causadas por metamizol.

Buscapina Compositum puede alterar el efecto de otros fármacos como la digoxina.

Interferencia con análisis de laboratorio

En pacientes diabéticos, los derivados de la pirazolona pueden afectar el ensayo de azúcar sanguíneo enzimático por el método de la glucosa-oxidasa (DOG)

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de Buscapina Compositum durante el embarazo.

Después de utilizar butilbromuro de escopolamina, los estudios preclínicos en ratas y conejos no mostraron efectos embriotóxicos ni teratogénicos.

Metamizol atraviesa la barrera placentaria. En los estudios en animales, no hubo signos que sugieran que metamizol tenga un efecto teratogénico (ver sección 5.3).

Al no existir experiencia suficiente en humanos, no debe utilizarse Buscapina Compositum durante el primer trimestre. Durante el segundo trimestre únicamente debe utilizarse si los beneficios esperados superan claramente los riesgos.

Aunque metamizol es solamente un inhibidor leve de la síntesis de prostaglandinas, no puede excluirse la posibilidad de cierre prematuro del conducto arterioso (Botalli) y de complicaciones perinatales debidas a la disminución de la agregación plaquetaria tanto en el niño como en la madre. Por tanto, Buscapina Compositum está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

No se ha establecido la seguridad durante la lactancia de butilbromuro de escopolamina. Sin embargo, no se han notificado efectos adversos sobre el neonato.

Los metabolitos de metamizol se excretan en la leche materna. Ninguno de los metabolitos era detectable tras 48 horas desde la administración del fármaco. Debe evitarse la lactancia mientras se usa metamizol y durante al menos las 48 horas siguientes a su administración.

Fertilidad

No se han realizado estudios de los efectos sobre la fertilidad en humanos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Debe advertirse a los pacientes que pueden experimentar alteraciones de la acomodación visual y mareo durante el tratamiento parenteral con butilbromuro de escopolamina. A las dosis recomendadas de metamizol, no son de esperar efectos adversos sobre la capacidad de concentración y de reacción. Por precaución, al menos en el caso de que se utilicen dosis más altas, debe tenerse en cuenta que la capacidad de reacción puede verse afectada, y debe advertirse a los pacientes que eviten conducir, manejar maquinaria y realizar actividades peligrosas. Esto es especialmente aplicable cuando se ha consumido alcohol.

4.8 Reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas se ha descrito utilizando el convenio de frecuencias MedDRA: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$) raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

| | |
|------------------------|---|
| poco frecuentes | leucopenia, agranulocitosis (incluyendo casos mortales) |
| muy raras | trombocitopenia |
| frecuencia no conocida | sepsis (incluyendo casos mortales), anemia aplásica, pancitopenia (incluyendo casos mortales) |

Se supone que estas reacciones son de naturaleza inmunológica. Pueden aparecer incluso cuando ya se haya utilizado Buscapina Compositum con anterioridad sin complicaciones.

Existen señales que sugieren que el riesgo de agranulocitosis puede ser elevado si se usa Buscapina Compositum durante más de una semana. La agranulocitosis se manifiesta en forma de fiebre, escalofríos, dolor orofaríngeo, disfagia, estomatitis, rinitis, faringitis, inflamación del tracto genital e inflamación anal. Estas señales pueden ser mínimas en pacientes que estén tomando antibióticos. Existe una linfadenopatía o esplenomegalia pequeña o inexistente. La velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos se incrementa notablemente y los granulocitos se reducen de manera considerable o desaparecen del todo. La hemoglobina, el recuento de glóbulos rojos y el recuento de plaquetas pueden ser anormales.

Se recomienda encarecidamente interrumpir inmediatamente el tratamiento con Buscapina Compositum y consultar a un médico, no sólo cuando los resultados de las pruebas de laboratorio están disponibles sino cuando se produce un deterioro inesperado en el estado general del paciente, cuando la fiebre no remite o reaparece o si hay cambios dolorosos en la mucosa de la boca, nariz y garganta.

Trastornos del sistema inmunológico, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

| | |
|-----------------|---|
| poco frecuentes | erupción medicamentosa, reacción cutánea |
| raras | reacción anafiláctica, reacción anafilactoide (especialmente tras la administración parenteral), asma (en pacientes con síndrome asmático por analgésicos), exantema maculopapuloso |

muy raras
frecuencia no conocida

necrólisis tóxica epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson
shock anafiláctico (incluyendo casos mortales), disnea,
hipersensibilidad, sudoración anormal

Las reacciones más leves (p. ej., reacciones en piel y mucosas como prurito, sensación de quemazón, eritema, hinchazón así como disnea y molestias gastrointestinales) pueden progresar hasta formas más graves (p. ej. urticaria generalizada, angioedema grave incluyendo la zona de la laringe, broncoespasmo grave, arritmias, disminución de la presión arterial algunas veces precedida por un aumento de la presión arterial). Por lo tanto, el tratamiento con Buscapina Compositum debe interrumpirse inmediatamente si aparecen reacciones en la piel. En caso de reacciones cutáneas graves, debe consultarse inmediatamente a un médico.

Las reacciones anafilácticas pueden presentarse durante o inmediatamente después de la administración pero también horas más tarde. Sin embargo, las reacciones suelen presentarse durante la primera hora después de la administración. Tan pronto como aparezcan signos/síntomas de anafilaxis, debe iniciarse un tratamiento adecuado.

Trastornos cardiacos

frecuencia no conocida: taquicardia, síndrome de Kounis

Trastornos vasculares

frecuentes hipotensión, mareo
poco frecuentes: shock, rubor

Las reacciones de hipotensión que se presentan durante o después de la administración pueden ser inducidas por fármacos y no van acompañadas de otros signos de reacciones anafilactoides y/o anafilácticas. Una reacción de este tipo puede ocasionar una disminución crítica de la presión arterial. Una inyección intravenosa rápida aumenta el riesgo de reacciones hipotensivas.

En caso de fiebre muy elevada, o después de una inyección demasiado rápida, puede producirse una disminución crítica dosis-dependiente en la presión arterial sin otros signos de intolerancia a medicamentos.

Trastornos gastrointestinales

frecuentes: sequedad de boca
frecuencia no conocida: hemorragia gastrointestinal

Trastornos renales y urinarios

muy raras fallo renal agudo, anuria, nefritis intersticial, oliguria, proteinuria,
insuficiencia renal
frecuencia no conocida: retención urinaria, cromaturia

La excreción de ácido rubazónico, un metabolito inocuo del metamizol, puede causar una coloración roja de la orina, la cual desaparece al suspender el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del

Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano:
<https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Síntomas:

Butilbromuro de escopolamina

En caso de sobredosis pueden aparecer efectos anticolinérgicos.

Metamizol

Después de una sobredosis aguda se han notificado náuseas, vómitos, dolor abdominal, deterioro de la función renal/insuficiencia renal aguda (p. ej. manifestada como una nefritis intersticial), retención urinaria, parálisis respiratoria, daño hepático y (en ocasiones más raras) síntomas del sistema nervioso central (mareo, somnolencia, coma, agitación, convulsiones, calambres clónicos), disminución de la presión arterial o incluso shock, taquicardia, retención de sodio y líquido con edema pulmonar en pacientes cardíacos.

Después de administrar dosis muy altas, la excreción del metabolito ácido rubazónico puede causar coloración rojiza de la orina.

Tratamiento:

Butilbromuro de escopolamina

Deben administrarse fármacos parasimpaticomiméticos cuando sea necesario. Debe consultarse urgentemente con el oftalmólogo en caso de glaucoma. Las complicaciones cardiovasculares deben tratarse según los principios terapéuticos habituales. En caso de parálisis respiratoria debe considerarse la intubación o la respiración artificial. Puede requerirse cateterización en caso de retención urinaria. Además, deben utilizarse las medidas de soporte necesarias según se requiera.

Metamizol

No se conoce ningún antídoto específico para metamizol. Sólo si se ha administrado metamizol recientemente pueden intentarse medidas destinadas a reducir la absorción (por ejemplo, carbón activado) para intentar limitar la absorción sistémica. El metabolito principal (4-N-metilaminoantipirina) puede eliminarse mediante hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración del plasma.

El tratamiento de la intoxicación y la prevención de complicaciones graves, puede requerir seguimiento y tratamiento médico intensivo general y específico.

Medidas de urgencia para casos de intolerancia grave a fármacos (shock)

Cuando se produzcan los primeros síntomas (p. ej. reacciones cutáneas como urticaria y rubor, inquietud, cefaleas, sudoración profusa, náuseas) la administración debe interrumpirse inmediatamente.

Se debe instaurar un acceso venoso. Además de las medidas de urgencia habituales, como inclinar la cabeza y la parte superior del cuerpo hacia atrás, mantener las vías respiratorias libres de obstrucción y administrar de oxígeno, puede ser necesaria la administración de simpaticomiméticos, expansores del plasma o glucocorticoides.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: butilescopolamina y analgésicos, Código ATC: A03DB04.

Buscapina Compositum es un producto compuesto por la asociación del antiespasmódico butilbromuro de escopolamina y el analgésico derivado de la aminofenazona, metamizol.

Butilbromuro de escopolamina ejerce una acción espasmolítica en el músculo liso de los tractos gastrointestinal, biliar y genitourinario. Como derivado del amonio cuaternario, butilbromuro de escopolamina no penetra en el sistema nervioso central. En consecuencia, no aparecen efectos adversos a nivel de sistema nervioso central. La acción anticolinérgica periférica resulta del bloqueo ganglionar en la pared visceral, así como de la actividad antimuscarínica.

El metamizol, uno de los principios activos de este medicamento, es una pirazolona analgésica no ácida, no narcótica, con efectos analgésicos, antipiréticos y espasmolíticos. El mecanismo de acción no se ha investigado completamente. Algunos datos indican que metamizol y el principal metabolito (metil-amino-antipirina) pueden tener un modo de acción combinado central (cerebro y médula) y periférico. A dosis supra-terapéuticas puede conseguirse un efecto antiflogístico, el cual puede resultar de una inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Butilbromuro de escopolamina

Absorción

Como compuesto de amonio cuaternario, butilbromuro de escopolamina es altamente polar y en consecuencia solo se absorbe parcialmente por vía oral (8%) o rectal (3%).

Tras la administración oral de dosis únicas de butilbromuro de escopolamina de entre 20 y 400 mg, se hallaron concentraciones plasmáticas máximas promedio entre 0,11 ng/mL y 2,72 ng/mL a las 2 horas aproximadamente. En el mismo rango de dosis, los valores medios de AUC_{0-tz} variaron entre 0,37 y 14,7 ng h/ml. Las biodisponibilidades absolutas promedio de diferentes formas farmacéuticas, es decir, comprimidos recubiertos, supositorios y solución oral, conteniendo cada una 100 mg de butilbromuro de escopolamina, fueron menores del 1 %.

Distribución

Debido a su alta afinidad por los receptores muscarínicos y nicotínicos, butilbromuro de escopolamina se distribuye principalmente a las células musculares de las áreas pélvica y abdominal así como a los ganglios intramurales de los órganos abdominales. La unión a proteínas plasmáticas (albúmina) de butilbromuro de escopolamina es de aproximadamente un 4,4%. Los estudios en animales demuestran que butilbromuro de escopolamina no atraviesa la barrera hematoencefálica pero no hay datos clínicos disponibles. Se ha observado que butilbromuro de escopolamina (1 mM) interacciona in vitro con el transporte de colina (1,4 nM) en las células epiteliales de placenta humana.

Metabolismo y eliminación

Tras la administración oral de dosis únicas de entre 100 y 400 mg, las semividas terminales de eliminación varían de 6,2 a 10,6 horas. La principal vía metabólica es la rotura hidrolítica de las uniones tipo ester. Butilbromuro de escopolamina administrada por vía oral se elimina en las heces y en la orina. Los estudios en hombres muestran que entre el 2% y el 5% de la dosis

radioactiva se elimina vía renal tras la administración oral y entre el 0,7% y el 1,6% tras la administración rectal. Aproximadamente el 90% de la radioactividad recuperada se halla en las heces tras la administración oral. La eliminación urinaria de butilbromuro de escopolamina es menor del 0,1% de la dosis. El aclaramiento aparente oral promedio tras dosis orales de 100 a 400 mg varió entre 881 y 1420 l/min, mientras que los correspondientes volúmenes de distribución para el mismo rango variaron entre 5,77 y 11,3 x 10⁵ l, probablemente debido a una muy baja disponibilidad sistémica.

Los metabolitos eliminados por la vía renal se unen deficientemente a los receptores muscarínicos y por tanto no se considera que contribuyan al efecto de butilbromuro de escopolamina.

Metamizol

Absorción

Después de la administración oral, metamizol se absorbe rápida y casi completamente en el tracto gastrointestinal. Se hidroliza en el jugo gástrico a su principal metabolito, 4-metilaminoantipirina (4-MAA), la cual es fácilmente absorbida. Los niveles plasmáticos máximos de 4-MAA tras la administración oral se alcanzan a las 1 o 2 horas. La ingesta concomitante de alimentos no tiene un efecto relevante en la farmacocinética de metamizol.

Distribución

Ninguno de los metabolitos (ver abajo) se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. 4-MAA se une a las proteínas plasmáticas en un 58%. Metamizol puede atravesar la barrera placentaria. Los metabolitos se excretan en la leche de las madres lactantes.

Metabolismo

El principal metabolito de metamizol, 4-MAA, se metaboliza posteriormente en el hígado por oxidación y desmetilación seguido de una acetilación a 4-formilaminoantipirina (4-FAA), 4-aminoantipirina (4-AA) y 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA). El efecto clínico de metamizol puede atribuirse esencialmente al metabolito principal 4-MAA y en cierto grado a 4-AA. Los metabolitos 4-FAA y 4-AcAA parecen ser inactivos farmacológicamente.

Eliminación

En voluntarios sanos, después de la administración oral e intravenosa, se excreta más del 90 % de la dosis en la orina al cabo de 7 días. La semivida de eliminación de metamizol radiomarcado es de unas 10 horas.

Para 4-MAA, la vida media de eliminación después de una dosis única por vía oral es de 2,7 horas; para los demás metabolitos principales la semivida de eliminación es de 3,7 a 11,2 horas.

Los niños eliminan los metabolitos más rápidamente que los adultos.

En voluntarios sanos de edad avanzada la semivida de eliminación de 4-MAA fue significativamente superior y el aclaramiento total fue significativamente inferior respecto a adultos jóvenes.

En pacientes con insuficiencia hepática, las semividas de eliminación de 4-MAA y 4-FAA se triplicaron. En pacientes con la función renal alterada, se reduce la eliminación de algunos metabolitos (4-AcAA, 4-FAA). Por lo tanto, se debe evitar la administración de dosis elevadas en sujetos con la función hepática y renal alterada.

General

Todos los metabolitos de metamizol muestran una farmacocinética no lineal. No se conoce la relevancia clínica de este hecho. Para tratamientos a corto plazo, la acumulación de metabolitos tiene una importancia menor.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La tolerancia sistémica y local de butilbromuro de escopolamina y el metamizol ha sido estudiada por separado en diversas vías, después de dosis únicas y repetidas, en diversas especies animales y en ensayos clínicos. En base a los resultados, ambos compuestos solos y en asociación son bien tolerados, tienen un bajo índice de toxicidad y no son mutagénicos ni cancerogénicos, según los datos de los que se dispone.

Con la asociación, no se observaron efectos tóxicos nuevos o potenciados de butilbromuro de escopolamina o de metamizol.

En los estudios de toxicidad a dosis única, los valores DL_{50} fueron 350 mg/kg (butilbromuro de escopolamina: metamizol 1:25) o 700 mg/kg (1:50) i.v. e, igualmente, 2.000 mg/kg i.m. en ratas.

Los síntomas de butilbromuro de escopolamina, tales como sedación, disnea, convulsiones y temblor se solaparon con la somnolencia debida al metamizol.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas, butilbromuro de escopolamina+ metamizol = 1+25 ó 1+50 mg/kg i.v. e i.m. fueron bien tolerados localmente y sistémicamente, cuando se administraron a ratas durante 4 semanas.

A dosis mayores aparecieron ataxia y convulsiones y necrosis prolongada del músculo en el punto de inyección. Altas concentraciones de metamizol ocasionaron anemia, debida a la acción hemolítica. Paralelamente a un aumento en la ingesta de agua, la densidad de la orina disminuyó. Hubo un incremento en los pesos hepáticos. Todos los hallazgos fueron reversibles. Dosis de 9+225 ó 9+450 mg/kg i.v. y 40+1.000 mg/kg i.m. fueron letales para el 10-30% de las ratas. Aunque no se han realizado estudios de dosis repetidas por vía oral con la asociación, el amplio espectro de estudios disponibles con ambos productos por separado y en asociación no indica ningún riesgo para el uso oral de la asociación en el hombre.

Butilbromuro de escopolaminay metamizol solos no fueron embriotóxicos ni teratogénicos en estudios Seg. II en ratas y en conejos. La fertilidad no resultó alterada en estudios Seg. I en ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Lactosa
Almidón de maíz
Gelatina
Ácido clorhídrico
Estearato de magnesio

Película de recubrimiento:

Sacarosa
Povidona
Talco
Goma arábica
Dióxido de titanio (E 171)
Parahidroxibenzoato de metilo (E-218)

Parahidroxibenzoato de propilo (E-216)
Macrogol 6000
Cera carnauba
Cera de abeja blanca

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito

6.3 Periodo de validez

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases conteniendo 20 ó 500 comprimidos recubiertos, en blisters aluminio/PVC-PVDC

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi - aventis, S.A.
C/ Josep Pla, 2
08019 - Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

32.174

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 09 de junio de 1.959

Fecha de la última renovación: 29 de febrero de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2018