

ANEXO 1
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR.
0058-05 del 16 de Agosto de 2017

Boehringer Ingelheim GmbH
Departamento Global de Asuntos Regulatorios

**INFORMACIÓN FUNDAMENTAL DEL PRODUCTO DE USO INTERNO
(COMPANY CORE DATA SHEET, CCDS)**

Nro. 0058-05

16 de Agosto de 2017

BUSCAPINA® COMPOSITUM

Composición

1 ampolla de 5 ml contiene:

Butilbromuro de hioscina	20 mg
Metamizol sódico (fenil-dimetil-pirazolona-metilamino- metano-sulfonato sódico)	2500 mg

Excipientes:

Ampollas: agua para inyectables, ácido tartárico

Indicaciones

Cólicos o dolores espasmódicos paroxísticos del aparato gastrointestinal, biliar o urogenital, y cuadros de dolor espasmódico del aparato reproductor femenino, dismenorrea.

BUSCAPINA® COMPOSITUM únicamente debe administrarse por vía parenteral en el caso de cuadros de dolor espasmódico severo, p. ej., dolor de origen renal o biliar.

Posología y administración

Vía parenteral:

BUSCAPINA® COMPOSITUM puede administrarse por vía parenteral únicamente mediante inyección intravenosa lenta administrada a lo largo de como mínimo 5 minutos. El paciente debe estar en posición supina. BUSCAPINA® COMPOSITUM puede administrarse mediante inyección intramuscular profunda, pero nunca por vía subcutánea. La aplicación accidental por vía intraarterial puede ocasionar necrosis en el área vascular distal. La solución inyectable debe templarse antes de su aplicación para que esté a temperatura corporal.

Ampollas:

Adultos: 1 ampolla de 5 ml, hasta 2 ó 3 veces al día, con intervalos de varias horas entre las aplicaciones.

BUSCAPINA® COMPOSITUM no debe administrarse a niños de menos de 12 meses de edad.

Consideraciones generales:

Debe haber disponible el equipamiento adecuado para el tratamiento de los casos de shock que pueden producirse en raras instancias cuando este fármaco se administra por vía parenteral.

La causa más frecuente de que se produzca una caída crítica en la presión arterial y shock es la administración de la inyección a una velocidad excesivamente rápida. Por lo tanto, la inyección intravenosa debe administrarse **lentamente** (a razón de no más de 1 ml por minuto)

con el paciente en posición supina. Debe controlarse la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la respiración. En vista de la presunción de que este descenso de la presión arterial no alérgico guarda una relación con la dosis administrada, debe considerarse con particular cuidado la indicación de la administración de dosis superiores a 1 g de metamizol.

Las ampollas de BUSCAPINA® COMPOSITUM pueden mezclarse o diluirse con solución de glucosa al 5 %, solución fisiológica salina al 0,9 % o solución de lactato de Ringer. Sin embargo, dado que su estabilidad es breve, estas mezclas deben administrarse de inmediato.

En vista de la posibilidad de incompatibilidades, BUSCAPINA® COMPOSITUM no debe mezclarse con otros fármacos en la misma jeringa.

BUSCAPINA® COMPOSITUM no debe usarse durante períodos prolongados ni en dosis más altas a menos que sea por indicación de un profesional médico o un odontólogo.

Pacientes de edad avanzada:

Debe reducirse la dosis en los pacientes de edad avanzada, puesto que en dichos pacientes puede haber un retardo en la eliminación de los metabolitos del metamizol.

Deterioro del estado general y deterioro de la depuración de creatinina:

Debe reducirse la dosis en los pacientes que presenten un deterioro de su estado general y un deterioro de la depuración de la creatinina, ya que la eliminación de los metabolitos del metamizol puede verse demorada.

Insuficiencia de la función renal y hepática:

Dado que la velocidad de eliminación se reduce en presencia de deterioro de la función hepática y renal, en dichos casos debe evitarse la administración de dosis múltiples altas. No es necesario reducir la dosis si BUSCAPINA® COMPOSITUM se utiliza sólo por un lapso breve. No existe experiencia en torno al uso prolongado.

PRECAUCIONES:

BUSCAPINA® COMPOSITUM es únicamente apto para ser administrado mediante inyección intravenosa o intramuscular. La administración accidental por vía intraarterial puede ocasionar necrosis en el área vascular distal.

En el caso de la inyección intramuscular, debe aplicarse un cumplimiento estricto de la técnica que se describe a continuación:

Lugar de aplicación de la inyección: Únicamente en el cuadrante superior externo de las nalgas.

Orientación: En plano sagital y orientada hacia la cresta.

Profundidad: Utilizar una aguja con una longitud suficiente para asegurar que la inyección se aplique en el músculo.

En vista de la posibilidad de incompatibilidades, BUSCAPINA® COMPOSITUM no debe mezclarse con otros fármacos en la misma jeringa.

Contraindicaciones

BUSCAPINA® COMPOSITUM está contraindicado en:

- pacientes con antecedentes de hipersensibilidad comprobada a la pirazolona o a las pirazolidinas (p. ej., metamizol, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona), o al butilbromuro de hioscina, o a cualquiera de los demás componentes del producto. Esto comprende a aquellos pacientes que han desarrollado agranulocitosis, por ejemplo, luego del uso de alguna de estas sustancias.
- pacientes con antecedentes conocidos de síndrome asmático inducido por analgésicos o con antecedentes conocidos de intolerancia a los analgésicos con reacciones de tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes que desarrollan un broncoespasmo u otra reacción anafilactoide en respuesta a los salicilatos, al paracetamol o a otros analgésicos no narcóticos como ser diclofenac, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.
- deterioro de la función de la médula ósea (p. ej., luego de un tratamiento con citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético
- deficiencia genética de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis)
- porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de que se desencadene un ataque de porfiria)
- glaucoma
- hipertrofia de próstata con retención urinaria
- estenosis mecánica en el aparato gastrointestinal
- Íleo Paralítico u obstructivo.
- taquicardia
- megacolon
- miastenia gravis
- tercer trimestre de embarazo (véase la sección “Fertilidad, embarazo y lactancia”)
- lactancia (véase la sección “Fertilidad, embarazo y lactancia”).

El uso de este producto está contraindicado en el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto (sírvese consultar la sección “Advertencias y precauciones especiales”).

Además, BUSCAPINA® COMPOSITUM ampollas está contraindicado:

- en niños menores de 12 meses de edad
- en pacientes con hipotensión arterial existente y estado circulatorio inestable

- en pacientes en tratamiento con anticoagulantes administrados en forma de inyección intramuscular, ya que puede producirse un hematoma intramuscular. En estos pacientes, puede usarse la vía intravenosa.
- para inyección subcutánea (véase la sección “Posología y administración”)
- para inyección intraarterial (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales” y “Posología y administración”)

Advertencias y precauciones especiales

Dolor abdominal inexplicable

En el caso de que un cuadro severo e inexplicable de dolor abdominal persista o empeore, o se presente en asociación con síntomas tales como fiebre, náuseas, vómitos, cambios en los movimientos intestinales, dolor a la palpación abdominal, descenso de la presión arterial, desmayos o sangre en heces, se requieren medidas de diagnóstico adecuadas para investigar la etiología de los síntomas.

Reacciones hematológicas (como ser agranulocitosis o pancitopenia)

BUSCAPINA® COMPOSITUM contiene el derivado pirazolónico metamizol, el cual puede involucrar un riesgo raro pero potencialmente fatal de agranulocitosis (véase la sección “Efectos secundarios”).

En el caso de presentarse signos clínicos de reacciones hematológicas (como ser agranulocitosis, anemia aplásica, o trombocitopenia o pancitopenia), debe suspenderse de inmediato el tratamiento con BUSCAPINA® COMPOSITUM y debe efectuarse un control de los valores de los recuentos hematológicos (incluyendo fórmula leucocitaria) hasta que hayan retornado al rango normal (véase la sección “Efectos secundarios”). La suspensión del tratamiento debe implementarse de inmediato, es decir, no debe demorarse hasta que los resultados de los análisis de laboratorio estén disponibles. Debe indicarse a todos los pacientes que deben realizar una consulta médica sin demora en el caso de que durante el tratamiento con BUSCAPINA® COMPOSITUM se presenten signos y síntomas que sugieran la presencia de una discrasia sanguínea (p. ej., malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, sangrado o palidez).

Los pacientes que presentan una reacción inmunológica como por ejemplo agranulocitosis frente a BUSCAPINA® COMPOSITUM también tienen un riesgo elevado de presentar una respuesta similar a otras pirazonas y pirazolidinas.

Reacciones anafilácticas/anafilactoides

Al momento de seleccionar la vía de administración, debe tenerse en cuenta que la administración por vía parenteral de BUSCAPINA® COMPOSITUM implica un riesgo mayor de reacciones anafilácticas o anafilactoides.

El riesgo de que se produzcan reacciones anafilactoides potencialmente severas frente a BUSCAPINA® COMPOSITUM es marcadamente mayor en el caso de los pacientes que tienen:

- síndrome asmático inducido por analgésicos o intolerancia a analgésicos con reacciones de tipo urticaria-angioedema (véase la sección “Contraindicaciones”)

- asma bronquial, en particular en presencia de rinosinusitis y pólipos nasales
- urticaria crónica
- intolerancia a colorantes (p. ej., tartrazina) y/o conservantes (p. ej., benzoatos)
- intolerancia al alcohol; estos pacientes experimentan reacciones incluso frente a cantidades ínfimas de bebidas alcohólicas, con síntomas tales como estornudos, lagrimeo y rubefacción severa. La intolerancia al alcohol de este tipo puede ser un indicio de un síndrome asmático inducido por analgésicos aún no diagnosticado (véase la sección “Contraindicaciones”).

El metamizol, el cual puede causar el riesgo raro pero potencialmente fatal de shock (véase la sección “Efectos secundarios”).

La probabilidad de que se produzca un shock anafiláctico es mayor en los pacientes susceptibles. Por lo tanto, se requiere particular precaución cuando BUSCAPINA[®] COMPOSITUM se usa en pacientes con asma o atopía.

Antes de la administración de BUSCAPINA[®] COMPOSITUM, debe realizarse un interrogatorio adecuado al paciente. En los pacientes que tengan un riesgo elevado de experimentar reacciones anafilactoides, BUSCAPINA[®] COMPOSITUM debe utilizarse únicamente tras una ponderación de los riesgos potenciales frente al beneficio esperado. Si BUSCAPINA[®] COMPOSITUM se administrara en dichos casos, debe implementarse un monitoreo muy estrecho del paciente y debe asegurarse la disponibilidad de recursos para atención de emergencias.

Los pacientes que presentan una reacción anafiláctica o una reacción inmunológica de otro tipo a BUSCAPINA[®] COMPOSITUM también tienen un riesgo elevado de presentar una respuesta similar a otras pirazonas, pirazolidinas y otros analgésicos no narcóticos.

Reacciones hipotensivas aisladas

BUSCAPINA[®] COMPOSITUM puede causar reacciones hipotensivas (véase la sección “Efectos secundarios”). Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y la probabilidad de que se produzcan es mayor con la administración parenteral que con la administración por vía enteral.

El riesgo de reacciones de este tipo también se incrementa en el caso de:

- administración excesivamente rápida de la inyección intravenosa (véase la sección “Posología y administración”)
- pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial previa, depleción de volumen o deshidratación, inestabilidad circulatoria o fallo circulatorio incipiente (como en el caso de los pacientes que tienen un ataque cardíaco o politraumatismos)
- pacientes con fiebre alta.

Por lo tanto, resulta esencial un diagnóstico cuidadoso y un control estrecho en estos pacientes. Puede ser necesario implementar medidas preventivas (p. ej., estabilización de la circulación) para reducir el riesgo de que se produzcan reacciones de hipotensión. BUSCAPINA[®] COMPOSITUM requiere de un monitoreo estrecho de los parámetros

hemodinámicos cuando se usa en pacientes en los cuales debe evitarse por todos los medios un descenso de la presión arterial, como es el caso de las arteriopatías coronarias severas o las estenosis importantes de los vasos que irrigan el cerebro.

Reacciones cutáneas severas

Se han informado reacciones cutáneas potencialmente mortales, tales como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) en el tratamiento con metamizol. Ante la aparición de signos o síntomas de SSJ o NET (como ser erupción cutánea que suele evolucionar con ampollas o lesiones en las mucosas), debe interrumpirse de inmediato y en forma definitiva el tratamiento con BUSCAPINA® COMPOSITUM.

Se debe asesorar a los pacientes sobre tales signos y síntomas, y debe efectuarse un control estrecho de los mismos para detectar posibles reacciones cutáneas, en particular dentro de las primeras semanas de tratamiento.

Sangrado gastrointestinal

Se ha informado sangrado gastrointestinal en los pacientes tratados con metamizol. Muchos pacientes habían recibido en forma concomitante otro tratamiento (p. ej., AINE) asociado con sangrado gastrointestinal, o habían recibido una sobredosis de metamizol.

Presión intraocular

Puede producirse una elevación de la presión intraocular como consecuencia de la administración de anticolinérgicos como el butilbromuro de hioscina en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no diagnosticado y, por ende, no tratado. Por lo tanto, los pacientes deben realizar una consulta oftalmológica con urgencia en el caso de que desarrollen dolor y enrojecimiento ocular con pérdida de visión luego de una inyección de BUSCAPINA® COMPOSITUM.

Riesgo asociado con el uso de una vía de administración incorrecta

Cuando este medicamento se administra por vía parenteral, debe prestarse atención al uso de una técnica correcta de aplicación de la inyección. La aplicación accidental por vía intraarterial puede ocasionar una necrosis en el área vascular distal que podría derivar en una amputación.

Riesgo en poblaciones específicas

En los pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal o hepática BUSCAPINA® COMPOSITUM debe ser utilizado únicamente tras haber evaluado la relación riesgo-beneficio, y deben tomarse las debidas precauciones (véase la sección “Posología y administración”).

Se requiere precaución en los pacientes con factores de riesgo cardíacos sometidos a tratamiento parenteral con BUSCAPINA® COMPOSITUM. En el caso de presentarse taquicardia en tales pacientes, debe efectuarse un monitoreo hasta la normalización del cuadro.

Advertencias relacionadas con los excipientes

Una ampolla de 1 ml contiene 32,73 mg de sodio.

Una ampolla de 5 ml contiene 163,6 mg de sodio. Este producto medicinal contiene 490,8 mg por cada dosis diaria máxima recomendada para los adultos. Esto debe ser tomado en consideración en el caso de los pacientes que tienen una dieta con contenido de sodio controlado.

Interacciones

Metotrexato

La administración concomitante de metamizol con metotrexato puede aumentar la toxicidad hematológica del metotrexato, particularmente en los pacientes de edad avanzada. Por ende, debe evitarse esta combinación.

Clorpromazina

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

Ácido acetilsalicílico

El metamizol puede reducir el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico si se administran en forma concomitante. Por lo tanto, BUSCAPINA® COMPOSITUM debe utilizarse con precaución en los pacientes que están tomando acetilsalicílico en dosis bajas como cardioprotector.

Bupropión

El metamizol puede reducir los niveles en sangre del bupropión. Por ende, se requiere precaución en el caso del uso concomitante de metamizol y bupropión.

Ciclosporina

En el caso de administración concomitante de metamizol y ciclosporina, los niveles en sangre de ciclosporina pueden reducirse y, por ende, deben ser controlados.

Fármacos con efectos anticolinérgicos

BUSCAPINA® COMPOSITUM puede intensificar el efecto anticolinérgico de fármacos tales como los antidepresivos tri- y tetracíclicos, los antihistamínicos, los antipsicóticos, la quinidina, la amantadina, la disopiramida y otros anticolinérgicos (p. ej., tiotropio, ipratropio, compuestos pseudoatropínicos).

Antagonistas de la dopamina

El tratamiento concomitante con antagonistas de la dopamina, como ser la metoclopramida, puede reducir los efectos de ambos fármacos sobre el aparato gastrointestinal.

Betaadrenérgicos

BUSCAPINA® COMPOSITUM puede potenciar los efectos taquicárdicos de los betaadrenérgicos.

Alcohol

Los efectos del alcohol y de BUSCAPINA® COMPOSITUM pueden potenciarse si se usan en forma concurrente.

Interacciones adicionales de las pirazonas

Las pirazonas pueden también causar interacciones con los anticoagulantes orales, el captopril, el litio y el triamtereno. La eficacia de los antihipertensivos y los diuréticos puede verse afectada por las pirazonas. Se desconoce en qué medida el metamizol es responsable de tales interacciones.

Interferencia con las pruebas de laboratorio:

En los pacientes diabéticos, el derivado pirazolónico puede afectar la valoración enzimática de la glucemia efectuada mediante el método de la glucosa-oxidasa (GOD).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de BUSCAPINA® COMPOSITUM durante el embarazo.

Luego del uso de butilbromuro de hioscina, los estudios preclínicos en ratas y en conejos no arrojaron evidencia de efectos embriotóxicos ni teratogénicos.

El metamizol atraviesa la barrera placentaria. En los estudios en animales, no hubo signos que sugirieran un efecto teratógeno del metamizol.

Puesto que no existe experiencia suficiente en los seres humanos, BUSCAPINA® COMPOSITUM no debe usarse durante el primer trimestre de gestación; durante el segundo trimestre, puede utilizarse únicamente si los beneficios previstos superan claramente los riesgos involucrados.

Si bien el metamizol es apenas un inhibidor leve de la síntesis de prostaglandinas, no puede descartarse la posibilidad de que se produzca una obstrucción prematura del ductus arterioso (Botalli) y complicaciones perinatales como resultado de la reducción de la agregación plaquetaria en el niño y en la madre. Por lo tanto, BUSCAPINA® COMPOSITUM está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo (véase la sección “Contraindicaciones”).

Lactancia

La seguridad del butilbromuro de hioscina durante la lactancia no ha sido establecida. Sin embargo, no se han informado efectos adversos en los neonatos.

Los metabolitos del metamizol se excretan en la leche materna. Ninguno de los metabolitos estuvo presente en niveles detectables a las 48 horas de la administración del fármaco. Debe evitarse la lactancia durante el uso de metamizol y durante un lapso de como mínimo 48 horas a partir de la última dosis.

Fertilidad

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este fármaco sobre la fertilidad en los seres humanos (sírvese consultar la sección “Toxicología”).

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios en torno a los efectos de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de experimentar efectos indeseables como alteraciones del acomodamiento visual y mareos durante el tratamiento parenteral con butilbromuro de hioscina. Si se administra en la dosis recomendada, no es dable esperar que el

metamizol afecte la concentración ni la capacidad de reacción. Como medida de precaución, al menos en el caso de administración de dosis altas, debe tenerse presente la posibilidad de que se produzcan reacciones retardadas, y debe advertirse a los pacientes que no deben conducir vehículos, operar maquinaria ni realizar actividades peligrosas. Esto aplica especialmente en el caso de la combinación del producto con alcohol.

Efectos secundarios

Trastornos hematológicos y linfáticos

- agranulocitosis (incluyendo casos fatales) y posterior septicemia (incluso casos fatales)
- leucopenia
- trombocitopenia
- anemia aplásica, pancitopenia, (incluyendo casos fatales)

Se presume que se trata de reacciones inmunológicas. La posibilidad de que se produzcan existe aunque BUSCAPINA® COMPOSITUM ya se haya administrado anteriormente sin complicaciones.

Existen indicios de que el riesgo de agranulocitosis puede incrementarse si BUSCAPINA® COMPOSITUM se utiliza durante más de una semana. La agranulocitosis se manifiesta en la forma de pirexia, escalofríos, dolor orofaríngeo, disfagia, estomatitis, rinitis, faringitis, inflamación del aparato genital e inflamación anal. Estos signos pueden ser mínimos en los pacientes tratados con antibióticos. La linfadenopatía o esplenomegalia es escasa o nula. Se observa una marcada elevación de la tasa de eritrosedimentación; los granulocitos evidencian una reducción considerable o directamente están ausentes. Pueden presentarse valores anómalos en los parámetros de hemoglobina, recuento eritrocitario y recuento plaquetario.

Se recomienda vehementemente discontinuar de inmediato el uso de BUSCAPINA® COMPOSITUM y efectuar una consulta con un médico, sin esperar a que estén disponibles los resultados de las pruebas de laboratorio, en el caso de observarse un deterioro inesperado en el estado general del paciente, o de presentarse un cuadro febril que no cede o reaparece, o de producirse cambios con dolor en la mucosa de la boca, la nariz y la garganta.

Trastornos del sistema inmunológico, la piel y el tejido subcutáneo

- shock anafiláctico, en algunos casos con desenlace fatal, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide (especialmente luego de la administración por vía parenteral)
- necrólisis epidérmica tóxica
- síndrome de Stevens-Johnson
- asma en pacientes con síndrome asmático por analgésicos
- disnea
- erupción por fármaco
- erupción maculopapular
- reacciones cutáneas
- hipersensibilidad
- sudoración anormal

Las formas más leves de estas reacciones (p. ej., reacciones de la piel y las mucosas, como prurito, sensación de ardor, eritema, hinchazón, así como también disnea y trastornos

gastrointestinales) pueden dar lugar, sin embargo, a reacciones más severas (p. ej., urticaria generalizada, angioedema severo con compromiso de la zona de la laringe, broncoespasmo severo, arritmia, descenso de la presión arterial, en ocasiones con elevación inicial de la presión arterial). Por lo tanto, el uso de BUSCAPINA® COMPOSITUM debe discontinuarse de inmediato en el caso de producirse reacciones cutáneas. En el caso de reacciones cutáneas severas, debe efectuarse una consulta médica de inmediato.

Las reacciones anafilácticas pueden producirse durante la aplicación de la inyección o inmediatamente después, pero también pueden presentarse varias horas después. Dichas reacciones, no obstante, se producen generalmente dentro de la primera hora posterior a la administración. Debe iniciarse el tratamiento apropiado tan pronto surjan signos/síntomas de una reacción anafiláctica.

Trastornos oculares (formulaciones parenterales únicamente)

- trastornos de acomodación, midriasis, aumento de la presión intraocular

Trastornos cardíacos

- taquicardia
- Síndrome de Kounis

Trastornos vasculares

- shock
- hipotensión
- mareos
- sofocos/rubefacción

formulaciones parenterales únicamente:

- dolor en el lugar de la inyección
- reacción en el lugar de la inyección
- flebitis

Las reacciones de hipotensión producidas durante el uso o después del mismo pueden estar inducidas por el fármaco, y pueden no necesariamente estar acompañadas de otros signos de reacciones anafilactoides y/o anafilácticas. Las reacciones de este tipo pueden conducir a un descenso severo de la presión arterial. La administración rápida del medicamento mediante inyección intravenosa incrementa el riesgo de que se produzcan reacciones hipotensivas. En el caso de hiperpirexia, o de una inyección administrada a una velocidad excesiva, existe la posibilidad de que se produzca una caída crítica y dependiente de la dosis en la presión arterial, sin ningún otro signo de intolerancia al fármaco.

Trastornos gastrointestinales

- hemorragia gastrointestinal
- boca seca

Trastornos renales y urinarios

- falla renal aguda
- anuria
- nefritis intersticial
- oliguria
- proteinuria
- insuficiencia renal

- retención urinaria
- cromaturia

La excreción de ácido rubazónico, un metabolito inocuo del metamizol, puede generar una coloración rojiza en la orina, que desaparece al discontinuar el tratamiento.

Sobredosis

Síntomas:

Butilbromuro de hioscina

En el caso de una sobredosis, pueden observarse efectos anticolinérgicos.

Metamizol

Luego de una sobredosis aguda, se han observado náuseas, vómitos, dolor abdominal, deterioro de la función renal / insuficiencia renal aguda (p. ej., manifestada como nefritis intersticial), retención urinaria, parálisis respiratoria, daño hepático y, en casos más aislados, síntomas del sistema nervioso central (mareos, somnolencia, coma, estado de agitación, convulsiones, calambres clónicos), caída de la presión arterial o incluso shock, taquicardia y retención de líquidos y sodio con edema pulmonar en los pacientes cardíacos.

Tras la administración de dosis muy elevadas, la eliminación de ácido rubazónico resultante del metabolismo del fármaco puede dar lugar a una coloración rojiza en la orina.

Terapia:

Butilbromuro de hioscina

Si fuera necesario, deben administrarse fármacos parasimpaticomiméticos. Debe consultarse con urgencia a un oftalmólogo en los casos de glaucoma.

Las complicaciones cardiovasculares deben tratarse de acuerdo con los principios terapéuticos habituales. En el caso de parálisis respiratoria, debe considerarse la intubación o la respiración artificial. Puede ser necesario efectuar un cateterismo en los casos de retención urinaria.

Asimismo, deben implementarse las medidas de soporte apropiadas según sea necesario.

Metamizol:

No existe ningún antídoto específico conocido para el metamizol. Si la administración del metamizol es muy reciente, pueden implementarse medidas para reducir la absorción (p. ej., carbón activado) para tratar de limitar la absorción al organismo. El metabolito principal (4-N-metil-amino-antipirina) puede eliminarse mediante hemodiálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración del plasma.

El tratamiento de la intoxicación y la prevención de las complicaciones severas pueden requerir de un tratamiento y monitoreo médico intensivo específico y general.

Medidas agudas en el caso de intolerancia severa al fármaco (shock):

Ante la aparición de los primeros signos (p. ej., reacciones cutáneas tales como urticaria y sofocos/rubefacción, inquietud, cefalea, sudoración profusa y náuseas), debe interrumpirse de inmediato la administración.

Debe dejarse colocada una cánula en la vena, o bien debe prepararse un acceso venoso.

Además de las medidas de emergencia habituales, como inclinar hacia atrás la cabeza y el

tronco, mantener permeables las vías aéreas y administrar oxígeno, puede ser necesario administrar simpaticomiméticos, expansores de volumen o glucocorticoides.

Propiedades farmacológicas

BUSCAPINA® COMPOSITUM es un producto combinado para uso parenteral, compuesto por el antiespasmódico bromuro de hioscina y el derivado aminofenazona metamizol (fenil-dimetil-pirazolona-metilamino-metano-sulfonato sódico) como analgésico.

El butilbromuro de hioscina ejerce una acción espasmolítica sobre la musculatura lisa del aparato gastrointestinal, biliar y urogenital. Por ser un derivado del amonio cuaternario, el butilbromuro de hioscina no ingresa al sistema nervioso central. Por lo tanto, no se producen efectos secundarios anticolinérgicos a nivel del sistema nervioso central. La acción anticolinérgica periférica se produce a través de una acción de bloqueo ganglionar dentro de la pared visceral y también de una actividad antimuscarínica.

El metamizol posee importantes propiedades analgésicas, espasmolíticas, antipiréticas y antiflogísticas.

Farmacocinética

Butilbromuro de hioscina

Distribución

Luego de la administración por vía intravenosa, la sustancia se elimina rápidamente del plasma durante los primeros 10 minutos, con una vida media de 2 - 3 minutos. El volumen de distribución (V_{ss}) es 128 L. Luego de la administración intravenosa, el butilbromuro de hioscina se concentra en el tejido del aparato gastrointestinal, el hígado y los riñones. A pesar de los niveles en sangre extremadamente bajos y brevemente mensurables que presenta, el butilbromuro de hioscina continúa disponible en el lugar de acción gracias a su elevada afinidad con los tejidos. Las evaluaciones por autorradiografía confirman que el butilbromuro de hioscina no atraviesa la barrera hematoencefálica. El butilbromuro de hioscina posee un bajo grado de unión a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo y eliminación

La depuración total media luego de la administración intravenosa es de alrededor de 1,2 L/min, y aproximadamente la mitad de dicha depuración se produce por vía renal. La semivida de eliminación terminal es de aproximadamente 5 horas.

Metamizol

Distribución

Ninguno de los metabolitos (ver la sección "Metabolismo") se liga en un grado importante a las proteínas plasmáticas. La unión a las proteínas plasmáticas del 4-MAA es del 58 %. El metamizol atraviesa la barrera placentaria. Los metabolitos se excretan en la leche materna humana.

Metabolismo

El metabolito principal del metamizol, 4-MAA, experimenta un metabolismo adicional en el hígado mediante reacciones de oxidación y de desmetilación, seguidas de acetilación con la consecuente formación de 4-formilaminoantipirina (4-FAA), 4-aminoantipirina (4-AA) y 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA). El efecto clínico del metamizol puede atribuirse fundamentalmente al metabolito principal, 4-MAA, y también, en cierto grado, al 4-AA. Los metabolitos 4-FAA y 4-AcAA parecen ser farmacológicamente inactivos.

Eliminación

En los hombres sanos, tras la administración intravenosa, más del 90 % de la dosis se excreta en la orina en un lapso de 7 días. La semivida de eliminación del metamizol radiomarcado es de aproximadamente 10 horas.

En los niños los metabolitos se eliminan más rápidamente que en los adultos.

En los voluntarios sanos de edad avanzada, la semivida de eliminación de 4-MAA fue significativamente más prolongada y la depuración total de 4-MAA fue significativamente menor que en los sujetos jóvenes.

En los pacientes con insuficiencia hepática, la semivida de eliminación de 4-MAA y de 4-FAA se incrementa a un factor de aproximadamente 3. En los pacientes con insuficiencia renal, la eliminación de algunos metabolitos (4-AcAA, 4-FAA) se ve reducida. Por ende, debe evitarse la administración de dosis altas en los individuos con insuficiencia hepática y renal.

Consideraciones generales

Todos los metabolitos del metamizol presentan una farmacocinética no lineal. Se desconoce la relevancia clínica de este fenómeno. Durante el tratamiento a corto plazo, la acumulación de metabolitos no reviste mayor importancia.

Toxicología

La tolerabilidad sistémica y local del butilbromuro de hioscina y del metamizol solos se ha evaluado en estudios de toxicidad de dosis únicas y de dosis repetidas con varias especies diferentes utilizando diversas vías de administración y también se investigó en estudios clínicos. Ambos compuestos, solos o en combinación, presentan un buen grado de tolerabilidad y un bajo índice de toxicidad y carecen de propiedades genotóxicas. No se ha llevado a cabo ningún estudio de carcinogenicidad del butilbromuro de hioscina; sin embargo, 2 estudios de 26 semanas de duración con dosis orales en ratas no revelaron ningún potencial tumorigénico con dosis de hasta 1000 mg/kg/día. En estudios de carcinogenicidad de 2 años de duración efectuados en ratas y ratones, no hubo signos que sugirieran un potencial tumorigénico en el caso del metamizol. El butilbromuro de hioscina solo no fue embriotóxico ni teratógeno en las ratas, y tampoco en los conejos. El metamizol solo indujo, en dosis elevadas en las ratas y en los conejos, una leve reducción del número de fetos y del peso de las crías, pero no fue teratógeno. Ninguno de los compuestos dio lugar a un deterioro de la fertilidad en las ratas. La administración de butilbromuro de hioscina y metamizol combinados no produjo efectos tóxicos nuevos ni magnificados respecto de aquellos de los componentes individuales.

En estudios de toxicidad de dosis únicas en ratas, los valores de LD₅₀ para la vía de administración intravenosa fueron 350 mg/kg (proporción de dosis de butilbromuro de hioscina de 1:25) o bien 700 mg/kg (1:50) en el caso de la vía de administración i.v., y la LD₅₀ de la vía de administración intramuscular fue 2000 mg/kg. Los signos clínicos del butilbromuro de hioscina, principalmente la sedación, la disnea, las convulsiones y los temblores resultaron solapados por la somnolencia causada por el metamizol.

En estudios de toxicidad de dosis repetidas de 4 semanas de duración efectuados en ratas, combinaciones de butilbromuro de hioscina/metamizol administradas por vía intravenosa o intramuscular en proporciones de dosis de 1+25 ó 1+50 fueron bien toleradas tanto a nivel sistémico como local. Con dosis más altas, se produjo ataxia, convulsiones y necrosis muscular extendida en el lugar de aplicación de la inyección. Las concentraciones elevadas de metamizol provocaron anemia hemolítica. La ingesta de agua se incrementó, aumento éste que estuvo asociado con una menor densidad relativa de la orina. Se produjo un incremento en el peso del hígado. Tras la recuperación, todos los hallazgos fueron reversibles. Proporciones de dosis de 9/225 ó 9/450 mg/kg/día para la vía i.v., y de 40/1000 mg/kg/día en el caso de la vía i.m., fueron letales para el 10-30 % de las ratas.

Aunque no se han realizado estudios de dosis repetidas orales de con butilbromuro de hioscina en combinación con metamizol, el amplio espectro de estudios disponibles con ambos compuestos solos y en combinación no indican ningún riesgo para el uso oral de la combinación en el hombre.

Este medicamento puede producir agranulocitosis a veces fatal. Uso bajo estricta fórmula médica. Su uso en pediatría estará bajo la responsabilidad del especialista. Este medicamento está restringido para ser usado solo en instituciones prestadoras de servicio de salud, tales como EPS, IPS y ARS para dolores posquirúrgicos, cáncer quemaduras, dolor musculoesquelético agudo, cólicos viscerales. Cuando su uso parenteral se prolongue por más de 7 días, debe realizarse un control con hemograma. Prescripción exclusiva por el especialista. Distribución en sitios que garanticen el no abuso del medicamento y que permita determinar un seguimiento más racional.