



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA - ACETAMINOFEN

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antiespasmódicos asociados con analgésicos.
Código ATC: A03DB04.

3.1. Farmacodinamia

N-butilbromuro de hioscina

El N-butilbromuro de hioscina ejerce una acción espasmolítica en el músculo liso del tracto gastrointestinal, biliar y genitourinario. Como derivado del amonio cuaternario, el N-butilbromuro de hioscina 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.

Acetaminofén

Acetaminofén (paracetamol) posee acción analgésica y antipirética, además de un efecto antiinflamatorio débil. Su mecanismo de acción no ha sido dilucidado completamente. Se cree que el acetaminofén produce una inhibición fuerte de la síntesis de la prostaglandina a nivel central y una inhibición débil de la síntesis de la prostaglandina a nivel periférico. También inhibe el efecto de los pirógenos endógenos sobre el centro de regulación de la temperatura en el hipotálamo.

3.2. Farmacocinética

N-butilbromuro de hioscina

Absorción

El butilbromuro de hioscina posee una elevada polaridad, debido a que es un derivado del amonio cuaternario, es absorbido en forma parcial (8%), después de la administración por vía oral. Luego de la ingesta de dosis entre 20 a 400 mg, los valores medios de las concentraciones plasmáticas máximas a las 2 horas se ubicaron entre 0,11 y 2,04 ng/mL respectivamente. Con ese mismo rango de dosis el AUC oscilo entre 0,37 y 10,7 ng.h/mL.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Distribución

Después de la administración oral e intravenosa, el N-butilbromuro de hioscina se concentra en el tejido del tracto gastrointestinal, hígado y riñones. La N-butilbromuro de hioscina no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Después de administración intravenosa, la sustancia es eliminada rápidamente del plasma durante los primeros 10 minutos, con una vida media de 2-3 minutos, reflejando la gran afinidad de este fármaco por el tejido. Después de la administración oral, el N-butilbromuro de hioscina es sólo parcialmente absorbido. Sin embargo, a pesar de lo brevemente medibles y extremadamente bajos niveles sanguíneos, el N-butilbromuro de hioscina permanece disponible en el punto de acción, debido a su gran afinidad por los tejidos.

Metabolismo y eliminación

Después de la administración IV, la depuración total media es alrededor de 1,2 L/min; aproximadamente la mitad de dicha depuración se produce por vía renal. La vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 5 horas.

La principal vía metabólica es la escisión hidrolítica del enlace éster. El butilbromuro de hioscina administrado por vía oral se excreta por las heces (90%) y orina (0,1%). Las medias de depuración oral aparente de dosis de 100 y 400 mg oscilan entre 881 y 1420 L/min, mientras que los correspondientes volúmenes de distribución para las mismas dosis varían entre 6,13 y 11,3 x 105 L, esto puede ser debido a que la biodisponibilidad sistémica es muy baja.

Acetaminofén

Absorción

Luego de la administración por vía oral, la absorción del paracetamol es rápida y casi completa, tiene lugar en el intestino delgado, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente 0,5 a 2 horas. Por vía rectal, la absorción es menor y más lenta, con una biodisponibilidad absoluta de 30 - 40% aproximadamente y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas en 1,3 a 3,5 horas.

Distribución

Se distribuye de manera rápida y uniforme en los tejidos, atraviesa la barrera hematoencefálica. La biodisponibilidad absoluta luego de la administración oral está entre 65% y 89%. El ayuno acelera su absorción. Se une en un bajo porcentaje a las proteínas plasmáticas, entre 5 a 20%.

Metabolismo

Es ampliamente metabolizado en el hígado, se transforma principalmente en conjugados inactivos de ácido glucurónico (60%) y ácido sulfúrico (35%).

Con dosis supra terapéuticas, estas dosis, la vía del ácido sulfúrico se satura rápidamente. Una pequeña cantidad es metabolizada por el complejo





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

enzimático del citocromo P450 (principalmente (CYP2E1), que conduce a la formación de un metabolito tóxico, la N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), la cual normalmente es detoxificada en forma rápida por el glutatión y excretada como conjugado de mercaptopurina y cisteína. Este metabolito se incrementa con una sobredosis de acetaminofén.

Los conjugados glucurónidos y sulfatos se excretan completamente en un lapso de 24 horas por la orina, menos del 5% se excreta como compuesto original inalterado. La depuración total es de aproximadamente 350 mL/min.

La vida media plasmática es de 1,5 a 3 horas con la dosis terapéutica. En los niños de corta edad, la vida media es prolongada y la formación de de conjugados sulfatos es la vía metabólica predominante. En enfermedad hepática crónica, la vida media plasmática del acetaminofén también es prolongada, así como en pacientes con deterioro de la función renal.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

La tolerancia sistémica y local del N-butilbromuro de hioscina y el acetaminofén ha sido estudiada por separado, 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, con un bajo índice de toxicidad, no son mutagénicos ni cancerogénicos, según los datos de los que se dispone.

Con la asociación, no se observaron efectos tóxicos nuevos o potenciados.

4. INDICACIONES

Tratamiento sintomático del dolor abdominal tipo cólico.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Acetaminofén y n-butilbromuro de hioscina:

Adultos:

Vía oral: Comprimidos de 500 mg de acetaminofén y 10 mg de N- butilbromuro de hioscina.

Acetaminofén:

Dosis: 10 mg/Kg/dosis.

Dosis Máxima: 15 mg/Kg.

N-butilbromuro de hioscina:

Dosis: 0,2 a 0,3 mg/Kg/dosis.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Dosis máxima: 0,3 mg/Kg/dosis.

5.2. Dosis máxima

Adultos:

Comprimidos:

Adultos y mayores de 12 años: 1 a 2 comprimidos cada 8 horas.

Dosis Máxima Diaria: 6 comprimidos al día.

5.3. Modo de empleo o forma de administración

Los comprimidos se deben tomar con un poco de líquido. Es recomendable no masticar los comprimidos. Las dosis pueden administrarse cada 8 horas.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($>1/10$)
- Frecuentes ($>1/100$, $<1/10$)
- Poco frecuentes ($>1/1000$, $<1/100$)
- Raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$)
- Muy raras ($<1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: Leucopenia, pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacción de hipersensibilidad como edema de Quinke, sudoración, incluso shock.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareo.

Trastornos oculares

Frecuentes: Visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto

Raras: Tinnitus.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Hipotensión.

Raras: Taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Broncoespasmos en pacientes con antecedentes de asma o alergias.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Boca seca.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Rubefacción, xerostomía, dishidrosis.

Raras: Urticaria, exantema.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Falla renal aguda, anuria, nefritis intersticial, oliguria, proteinuria, insuficiencia renal.

Frecuencia no conocida: Retención urinaria.

Exploraciones complementarias

Raras: Elevación de las transaminasas.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

N-butilbromuro de hioscina - acetaminofén puede potenciar los efectos taquicárdicos de los fármacos betaadrenérgicos y alterar el efecto de otros fármacos, como la digoxina.

Si se administra N-butilbromuro de hioscina - acetaminofén de forma concomitante con ciclosporina, los niveles en sangre de ciclosporina pueden reducirse y, por lo tanto, deberían ser monitorizados.

Los efectos del alcohol y N-butilbromuro de hioscina - acetaminofén pueden potenciarse si se administran conjuntamente.

El uso concomitante de N-butilbromuro de hioscina - acetaminofén y clorpromazina puede provocar hipotermia grave.

La combinación con cloranfenicol puede prolongar la vida media del cloranfenicol lo que incrementa la toxicidad.

El uso concomitante de cloranfenicol y zidovudina potencia la tendencia al riesgo de neutropenia.

La administración de probenecid inhibe la unión del acetaminofén al ácido glucurónico, se reduce la depuración del acetaminofén y ocasiona acumulación.

La colestiramina reduce la absorción del acetaminofén.

El uso concomitante de acetaminofén con alcohol aumenta el riesgo de sufrir daño hepático.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

En caso de que el dolor abdominal sea severo y de origen desconocido y persista o empeore, o se presente acompañado de otros síntomas, debe consultar al médico inmediatamente.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Este producto debe ser usado con precaución en disfunción hepática, alcoholismo crónico, deterioro de la función renal, Síndrome de Gilbert, glaucoma de ángulo estrecho, obstrucción intestinal o urinaria, taquiarritmias.

No es recomendable su uso por un periodo superior a los 3 días.

Debe advertirse a los pacientes que pueden experimentar alteraciones de la acomodación visual y mareo durante el tratamiento parenteral con N-butilbromuro de hioscina.

Los pacientes que experimentan reacciones anafilactoides con esta combinación a dosis fijas también presentan un alto riesgo de reaccionar de modo similar a otros analgésicos no narcóticos.

El riesgo de reacciones anafilactoides potencialmente graves con N-butilbromuro de hioscina - acetaminofén es claramente más elevado en pacientes con:

- Síndrome de asma por analgésicos o intolerancia a los analgésicos del tipo urticaria-angioedema
- Asma bronquial, especialmente en presencia de rinosinusitis y pólipos nasales
- Urticaria crónica
- Intolerancia a colorantes (p. ej. tartracina) y/o conservantes (p. ej. benzoatos)
- Intolerancia al alcohol.
- Pacientes con, hipotensión arterial preexistente, hipovolemia o deshidratación, inestabilidad o insuficiencia circulatorias 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. N-butilbromuro de hioscina - acetaminofén requiere una supervisión estrecha de los parámetros 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.

N-butilbromuro de hioscina - acetaminofén sólo se debe utilizar tras una valoración del balance beneficio-riesgo y deben tomarse las medidas adecuadas en pacientes ancianos o pacientes con la función renal o hepática alterada.



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Antes de la administración de N-butilbromuro de hioscina - acetaminofén se debe interrogar al paciente adecuadamente.

En pacientes con riesgo elevado de reacciones anafilactoides, N-butilbromuro de hioscina - acetaminofén sólo se debe utilizar tras una valoración de los posibles riesgos frente a los beneficios esperados. Si N-butilbromuro de hioscina - acetaminofén se administra en estos casos, el paciente debe ser controlado estrechamente y se debe garantizar la disponibilidad de medidas de urgencia.

La administración de medicamentos anticolinérgicos tal y como N-butilbromuro de hioscina, en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no diagnosticado y por tanto no tratado, puede producir aumento de la presión intraocular. Por esta razón, se debe advertir al paciente que si después de la administración de N-butilbromuro de hioscina - acetaminofén presenta enrojecimiento y dolor en el ojo junto con pérdida de visión, debe acudir inmediatamente al oftalmólogo.

8.2. Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de la combinación de N-butilbromuro de hioscina - acetaminofén durante el embarazo.

Después de utilizar N-Butilbromuro de hioscina, los estudios preclínicos en ratas y conejos no mostraron efectos embriotóxicos ni teratogénicos. Los datos prospectivos de sobredosis de acetaminofén durante el embarazo no indicaron incremento del riesgo de malformaciones congénitas y los estudios reproductivos usando el fármaco por vía oral no indicaron signos de fetotoxicidad. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance beneficio-riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

No se ha establecido la seguridad durante la lactancia de N-Butilbromuro de hioscina. Sin embargo, no se han notificado efectos adversos sobre el neonato. El acetaminofén ingresa a la leche materna, pero no se ha tenido información de daño en el feto al usar dosis terapéuticas. En caso de ser imprescindible su uso por no existir una alternativa terapéutica suspenda la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al N-butilbromuro de hioscina, al acetaminofén y a otros componentes de la fórmula.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Pacientes con miastenia *gravis*, megacolon, hipertrofia prostática, glaucoma de ángulo estrecho, estenosis pilórica.

Deficiencia de la Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

N-Butilbromuro de hioscina

En caso de sobredosis pueden aparecer efectos anticolinérgicos.

Acetaminofén

La dosis letal para el acetaminofén es aproximadamente 10 g.

Los síntomas normalmente se presentan las primeras 24 horas e incluyen: palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. Luego se puede presentar una mejoría subjetiva temporal, puede persistir un dolor abdominal leve, el cual posiblemente sea indicativo de daño hepático. Una dosis única de paracetamol de aproximadamente 6 g en adultos o de 140 mg/kg en niños, puede provocar necrosis hepatocelular. Esto puede conducir a una necrosis completa irreversible y, posteriormente, a insuficiencia hepatocelular, acidosis metabólica y encefalopatía, este cuadro puede evolucionar hacia el coma y la muerte. También se observa elevaciones concurrentes en los valores de las transaminasas (AST, ALT), lactato deshidrogenasa y bilirrubina, el incremento en el tiempo de protrombina se produce de 12 a 48 horas después de la ingesta. Los síntomas clínicos del daño hepático normalmente se manifiestan al cabo de 2 días y alcanzan su punto máximo entre 4 a 6 días. También puede desarrollarse una insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda, incluso en ausencia de daño hepático severo. Así mismo, se han informado otros síntomas no hepáticos, como anomalías miocárdicas y pancreáticas, tras una sobredosis de acetaminofén.

10.2. Tratamiento

N-Butilbromuro de hioscina

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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Acetaminofén

Hospitalización.

Medidas de descontaminación (lavado gástrico, carbón activado), si la ingesta no supera las 6 horas.

Administración intravenosa de donadores del grupo SH, como N-acetilcisteína, dentro de las primeras 10 horas siguientes a la ingestión del acetaminofén, también es útil si se administra hasta 48 horas de la ingestión, en este caso, el periodo de administración debe ser más largo.

La diálisis puede reducir la concentración plasmática del acetaminofén (determinar periódicamente las concentraciones plasmáticas de acetaminofén).

Medidas adicionales de soporte y sintomáticas que dependen de la severidad, naturaleza y evolución de los síntomas clínicos

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral

INDICACIONES:

Tratamiento sintomático del dolor abdominal tipo cólico.

POSOLOGIA:

Adultos y Niños mayores de 12 años: 1 a 2 comprimidos cada 8 horas.

Dosis máxima: 6 comprimidos al día.

ADVERTENCIAS:

Si está embarazada o en período de lactancia, consulte a su médico antes de usar este producto.

Si los síntomas persisten con el uso de este medicamento suspéndase y consulte al médico.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No se use en menores de 12 años.

No exceda la dosis recomendada.

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula, pacientes con glaucoma o hipertrofia prostática.

SIN PRESCRIPCION FACULTATIVA.

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Agosto de 2017



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

