

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Buscopan Compositum N 10 mg + 500 mg comprimido revestido

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Buscopan Compositum N comprimido revestido contém:

- 10 mg de brometo de butilescopolamina,
- 500 mg de paracetamol.

Excipiente com efeito conhecido:
sódio - 4,32 mg (sob a forma de carmelose sódica).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido.

Os comprimidos revestidos de Buscopan Compositum N são brancos, oblongos, biconvexos. Os comprimidos são ranhurados numa das faces e têm a marcação "05B" em cada um dos lados da ranhura.

A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Buscopan Compositum N está indicado para adultos, no alívio de dor ou desconforto abdominal associado a espasmos transitórios e moderados do trato gastrointestinal e na dismenorreia primária.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Salvo prescrição diferente pelo médico, são recomendadas as seguintes doses:

Adultos: 1 a 2 comprimidos revestidos, 3 vezes ao dia. A dose diária máxima não deve exceder os 6 comprimidos.

População pediátrica

As crianças a partir dos 10 anos podem tomar Buscopan Compositum N comprimido revestido, se necessário. A administração a crianças a partir dos 10 anos deve ser feita apenas por indicação médica.

Este medicamento não está indicado em crianças com menos de 10 anos de idade.

Buscopan Compositum N não deve ser utilizado durante mais de 3 dias, nem em doses superiores às recomendadas, sem indicação específica do médico.

Modo de administração

Os comprimidos não devem ser mastigados. Devem ser deglutidos inteiros com quantidade suficiente de água.

4.3 Contraindicações

Buscopan Compositum N não deve ser utilizado em doentes com:

- hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- miastenia gravis;
- megacôlon;
- insuficiência hepatocelular grave (Child-Pugh C).

O uso do medicamento está contraindicado no caso de doenças hereditárias raras que possam ser incompatíveis com algum dos excipientes do medicamento (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Caso a dor abdominal grave e inexplicada persista ou piore, ou ocorra simultaneamente com sintomas como febre, náusea, vômitos, alterações nos movimentos intestinais, sensibilidade abdominal, redução da pressão arterial, desmaio ou sangue nas fezes, deve ser procurado aconselhamento médico imediatamente.

De modo a evitar uma eventual sobredosagem, não deverá ser administrada medicação concomitante que contenha paracetamol, uma das substâncias ativas do Buscopan Compositum N.

Buscopan Compositum N deve ser utilizado com precaução em caso de:

- deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase;
- perturbações da função hepática (por exemplo, por abuso crónico de álcool ou hepatite);
- compromisso da função renal;
- síndrome de Gilbert;
- insuficiência hepatocelular (Child-Pugh A/B).

Nestes casos Buscopan Compositum N só deve ser administrado sob supervisão médica e, se necessário, a dose deve ser reduzida ou os intervalos entre as tomas individuais prolongados.

Após utilização prolongada, deverá ser feita monitorização do hemograma e da função renal e hepática.

A utilização prolongada de analgésicos, sobretudo em doses elevadas, pode provocar dores de cabeça que não devem ser tratadas com doses aumentadas do medicamento.

Foram observadas reações muito raras de hipersensibilidade aguda grave (por exemplo, choque anafilático). O tratamento deverá ser descontinuado aos primeiros sinais de hipersensibilidade, após a administração de Buscopan Compositum N.

Se a dose recomendada for excedida, pode ocorrer lesão hepática (ver secção 4.9).

A interrupção abrupta do tratamento com analgésicos após uma utilização prolongada com doses elevadas poderá provocar sintomas de abstinência (por

exemplo, dores de cabeça, cansaço, nervosismo), que geralmente desaparecem ao fim de poucos dias. Cabe ao médico decidir o reinício do tratamento, devendo-se controlar os sintomas de abstinência.

Buscopan Compositum N não deve ser administrado por um período superior a 3 dias, exceto se assim tiver sido prescrito por um médico. Se a dor persistir ou se agravar, se surgirem novos sintomas ou se ocorrer vermelhidão ou inchaço, deverá consultar-se um médico, pois estes poderão ser sinais de uma doença grave.

Devido ao potencial risco de complicações anticolinérgicas, a utilização do medicamento deverá ser feita com precaução em doentes com tendência para glaucoma de ângulo estreito, bem como em doentes suscetíveis a obstruções intestinais ou dos canais urinários e naqueles com tendência para taquiarritmia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Doses de paracetamol habitualmente inócuas são suscetíveis de desencadear lesões hepáticas em caso de administração simultânea de medicamentos que conduzam a indução enzimática, tais como determinados hipnóticos e antiepilepticos (por exemplo, fenobarbital, fenitoína, glutetimida, carbamazepina), bem como a rifampicina. O mesmo se aplica a substâncias potencialmente hepatotóxicas e ao abuso do álcool.

A terapêutica simultânea com cloranfenicol pode aumentar a semivida deste, com aumento do risco de toxicidade.

A relevância clínica das interações entre o paracetamol e a varfarina, assim como com os derivados cumarínicos, não pôde ser ainda avaliada. Como tal, o uso de paracetamol a longo prazo em doentes tratados com anticoagulantes orais só é aconselhável sob vigilância médica.

O uso concomitante de paracetamol e zidovudina (AZT ou retrovir) aumenta a tendência de diminuição dos leucócitos (neutropénia). O Buscopan Compositum N só deve ser administrado concomitantemente com zidovudina por indicação médica.

A utilização de probenecida inibe a ligação do paracetamol ao ácido glucorónico, diminuindo a eliminação do paracetamol aproximadamente por um fator de 2. Consequentemente, deverá diminuir-se a dose de paracetamol durante a administração concomitante com probenecida.

A colestiramina diminui a absorção do paracetamol.

A administração de paracetamol pode interferir com o doseamento sanguíneo do ácido úrico pelo método do ácido fosfotúngstico, e da glicemias pelo método da glucose oxidação-peroxidase.

O efeito anticolinérgico de fármacos tais como antidepressivos tri- e tetracíclicos, anti-histamínicos, antipsicóticos, quinidina, amantidina, disopiramido e outros anticolinérgicos (por exemplo, tiotrópico, ipratrópico, compostos atropínicos) pode ser intensificado pelo Buscopan® Compositum N.

O tratamento concomitante com antagonistas da dopamina, tais como a metoclopramida, pode resultar na diminuição do efeito dos dois fármacos a nível no trato gastrointestinal.

A taquicardia resultante do efeito dos agentes beta-adrenérgicos pode ser aumentada pelo Buscopan Compositum N.

O atraso do esvaziamento gástrico, como por exemplo o provocado pela propantelina, pode reduzir a velocidade de absorção do paracetamol, o que pode resultar num início de ação tardio.

A aceleração do esvaziamento gástrico, como por exemplo após a administração de metoclopramida, leva a um aumento da taxa de absorção do paracetamol.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não há dados suficientes sobre a utilização de Buscopan Compositum N durante a gravidez. Consequentemente, não se recomenda a utilização de Buscopan Compositum N durante a gravidez.

Butilescopolamina:

Estudos pré-clínicos não indicaram efeitos teratogénicos para o brometo de butilescopolamina.

Paracetamol:

Uma grande quantidade de dados em mulheres grávidas indica a ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal. Os estudos epidemiológicos sobre o desenvolvimento neurológico de crianças expostas ao paracetamol no útero não apresentaram resultados conclusivos. Quando clinicamente necessário, o paracetamol pode ser tomado durante a gravidez, contudo, deve ser administrado na dose efetiva mais baixa durante o menor período de tempo e frequência possíveis.

Amamentação

A segurança do brometo de butilescopolamina durante o aleitamento ainda não foi determinada. No entanto não foram notificados efeitos adversos no recém-nascido. O paracetamol é eliminado através do leite materno, mas é pouco provável que afete o lactente quando utilizado nas doses terapêuticas recomendadas.

Fertilidade

Não foram realizados estudos sobre o efeito na fertilidade humana (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram efetuados estudos sobre os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas a seguir apresentadas estão classificadas por frequência e classes de sistemas de órgãos. As frequências indicadas têm a seguinte definição: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não podem ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Desconhecidos	Pancitopenia, agranulocitose, trombocitopenia, leucopenia
Doenças do sistema imunitário e afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	

Pouco frequentes	Reações cutâneas, desidrose, prurido, náuseas
Raros	Eritema, diminuição da pressão arterial incluindo choque)
Desconhecidos	Choque anafilático, reações anafiláticas, erupção medicamentosa, dispneia, hipersensibilidade, angioedema, urticária, rash, exantema
Cardiopatias	
Raros	Taquicardia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Desconhecidos	Broncospasmo (especialmente em doentes com história de asma brônquica ou alergia)
Doenças gastrointestinais	
Pouco frequentes	Xerostomia
Afeções hepatobiliares	
Desconhecidos	Aumento das transaminases
Doenças renais e urinárias	
Desconhecidos	Retenção urinária

Efeitos indesejáveis associados ao paracetamol:

Foram notificados casos muito raros de reações cutâneas graves.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao INFARMED, I.P..

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoRam> (preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

As crianças pequenas, doentes idosos e com doença hepática, consumo crónico de álcool ou malnutrição crónica e também os doentes em tratamento concomitante com indutores enzimáticos, têm um risco acrescido de intoxicação, incluindo casos fatais, devido a sobredosagem com paracetamol.

Sintomas

Brometo de butilescopolamina

Em caso de sobredosagem, foram observados efeitos anticolinérgicos.

Paracetamol

Os sintomas surgem geralmente nas primeiras 24 horas e incluem palidez, náuseas, vômitos, anorexia e dor abdominal. Os doentes podem depois sentir uma melhoria subjetiva temporária, podendo persistir no entanto uma ligeira dor abdominal, possivelmente sugestiva de lesão hepática.

Uma dose única de aproximadamente 6g ou mais de paracetamol em adultos ou de 140 mg/kg em crianças pode provocar necrose hepatocelular, podendo levar a necrose total irreversível e subsequentemente a insuficiência hepatocelular, acidose metabólica e encefalopatia que, por sua vez, podem progredir até coma e morte. Foram observados, 12 a 48 horas após a administração, elevações concomitantes das transaminases (AST, ALT), da dehidrogenase láctica e da bilirrubina e um aumento do tempo de protrombina. Geralmente, os sintomas clínicos de lesão hepática são visíveis ao fim de 2 dias, atingindo o pico ao fim de 4 a 6 dias.

Mesmo na ausência de lesão hepática grave, poderá ocorrer insuficiência renal aguda com necrose tubular aguda. Foram também notificados outros sintomas não-hepáticos como anomalias do miocárdio e pancreatite após sobredosagem com paracetamol.

Tratamento

Brometo de butilescopolamina

Se necessário, poderão ser administrados parassimpatomiméticos. Em caso de glaucoma, é necessário contactar urgentemente um oftalmologista. As complicações cardiovasculares devem ser tratadas de acordo com os princípios terapêuticos habituais. No caso de paragem respiratória, devem ser consideradas intubação e respiração artificial. Pode ser necessária cateterização para a retenção urinária. Se necessário, devem ser utilizadas medidas de suporte adequadas.

Paracetamol

Caso se suspeite de intoxicação por paracetamol, está indicada a administração intravenosa de substâncias que possuam o grupo sulfidrilo, como a N-acetilcisteína, nas primeiras 10 horas após a ingestão. Embora a N-acetilcisteína seja mais eficaz se a sua administração for iniciada dentro deste período, poderá proporcionar igualmente alguma proteção, se administrada até 48 horas após a ingestão, sendo que, neste caso, a sua administração deverá ser mais prolongada. A concentração plasmática do paracetamol poderá ser reduzida através de diálise. Recomenda-se a determinação da concentração plasmática do paracetamol.

Consoante a gravidade, natureza e evolução dos sintomas clínicos de intoxicação com paracetamol, poderão ser tomadas medidas adicionais, que deverão seguir os protocolos de cuidados intensivos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 6.4 - Aparelho digestivo. Antiespasmódicos, código ATC: A03DB04

O brometo de butilhioscina contido no Buscopan Compositum N exerce uma ação espasmolítica sobre a musculatura lisa do aparelho gastrointestinal e das vias biliares e genito-urinárias. Sendo um derivado de amónio quaternário, o brometo de butilescopolamina não passa para o sistema nervoso central. Consequentemente, não ocorrem efeitos adversos anticolinérgicos no sistema nervoso central. A ação anticolinérgica periférica resulta da ação bloqueadora dos gânglios da parede visceral, assim como da atividade antimuscarínica.

O paracetamol contido no Buscopan Compositum N tem uma ação analgésica e antipirética, a par de um efeito anti-inflamatório muito ligeiro. Não se conhece completamente o seu mecanismo de ação. Tem um forte efeito inibitório sobre a síntese de prostaglandinas a nível central mas um efeito inibitório muito ténue sobre a síntese periférica. Também inibe o efeito dos pirogénios endógenos sobre o centro de regulação da temperatura no hipotálamo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Brometo de butilescopolamina

Absorção

Como composto de amónio quaternário, o brometo de butilescopolamina é fortemente polar e por isso apenas parcialmente absorvido após administração oral (8%) ou retal (3%). Após administração oral de doses individuais de brometo de butilescopolamina, no intervalo de 20 a 400mg, foram encontrados picos médios de concentração plasmática entre 0,11 ng/ml e 2,04 mg/ml, após aproximadamente 2 horas. No mesmo intervalo de doses, os valores médios de AUC_{0-tz} observados variaram entre 0,37 e 10,7 ng h/ml. A biodisponibilidade absoluta mediana de diferentes formas farmacêuticas, por exemplo, comprimidos revestidos, supositórios e solução oral, contendo cada uma 100 mg de brometo de butilescopolamina, foi inferior a 1%.

Distribuição

Após administração intravenosa, a substância é rapidamente eliminada do plasma durante os primeiros 10 minutos, com uma semivida de 2 - 3 minutos. O volume de distribuição (V_{ss}) é de 128 L. Após administração oral e intravenosa, o brometo de butilescopolamina concentra-se nos tecidos do trato gastrointestinal, do fígado e dos rins. Apesar dos seus níveis sanguíneos serem extremamente baixos e mensuráveis apenas por um curto espaço de tempo, o brometo de butilescopolamina mantém-se disponível no local de ação devido à sua elevada afinidade tecidual. É possível confirmar por autoradiografia que o brometo de butilescopolamina não passa a barreira hematoencefálica. A ligação do brometo de butilescopolamina às proteínas plasmáticas é baixa.

Biotransformação e Eliminação

A depuração total média após administração intravenosa é de cerca de 1,2 l/min, sendo que aproximadamente metade da depuração é renal. A semivida de eliminação terminal é de cerca de 5 horas.

Após a administração oral de doses individuais, no intervalo de 100 a 400 mg, o tempo de semivida terminal variou entre 6,2 e 10,6 horas. A principal via de metabolização é a clivagem hidrolítica da ligação éster. O brometo de butilescopolamina administrado por via oral é excretado nas fezes e urina. Estudos no humano revelaram que 2 a 5% da dose radioativa é eliminada por via renal após administração oral e 0,7 a 1,6%, após administração retal. Aproximadamente 90% da radioatividade recuperada pode ser encontrada nas fezes, após administração oral. A excreção urinária de brometo de butilescopolamina é inferior a 0,1% da dose. A depuração oral aparente média, após doses orais entre 100 e 400mg, varia entre 881 e 1420 l/min, enquanto os respetivos volumes de distribuição, para o mesmo intervalo, variam entre 6,13 e 11,3x105 l, provavelmente devido à baixa disponibilidade sistémica. Os metabolitos excretados por via renal ligam-se fracamente aos receptores muscarínicos e portanto o seu contributo para o efeito do brometo de butilescopolamina não é considerado.

Paracetamol

Absorção

Após administração oral, o paracetamol é rápida e quase completamente absorvido a partir do intestino delgado, com as concentrações plasmáticas máximas a ocorrerem cerca de 0,5 a 2 horas após a ingestão. Após administração retal, a absorção do paracetamol é menor e mais lenta do que após administração oral, com uma biodisponibilidade absoluta de cerca de 30 a 40% e concentrações plasmáticas máximas às 1,3 - 3,5 horas.

Distribuição e eliminação

O fármaco é distribuído de forma rápida e uniforme pelos tecidos e passa a barreira hematoencefálica. A biodisponibilidade absoluta, após administração oral, varia entre 65% e 89%, sugerindo um efeito de primeira passagem de cerca de 20 - 40%. Se for administrado em jejum, a absorção é mais rápida, mas não há qualquer influência sobre a biodisponibilidade. Em doses terapêuticas, a ligação às proteínas plasmáticas é baixa (cerca de 5% a 20%).

Biotransformação

O paracetamol é extensamente metabolizado no fígado maioritariamente em conjugados inativos do ácido glucurônico (cerca de 60%) e do ácido sulfúrico (cerca de 35%). Em doses supraterapêuticas, esta segunda via atinge rapidamente a saturação. Uma pequena quantidade é metabolizada pelas isoenzimas do citocromo P450 (principalmente o CYP2E1), levando à produção de um metabolito tóxico, N-acetil-p-benzoquinonina (NAPQI), que em geral é rapidamente inativado pela glutationa e excretado sob a forma de conjugados de mercaptopurina e cisteína. No entanto, após sobredosagem grave, há um aumento dos níveis de NAPQI.

Eliminação

Os glucuronidos e sulfatos conjugados são completamente excretados na urina no espaço de 24 horas. Menos de 5% da dose é excretada como composto inalterado. A depuração total é de cerca de 350 ml/min. Com doses terapêuticas, a semivida plasmática é de 1,5 a 3 horas. Em crianças, a semivida é mais longa e a principal via metabólica é a conjugação com sulfato. A semivida plasmática do paracetamol também é mais longa em doentes com doença hepática crónica e com grave compromisso da função renal.

Biodisponibilidade do brometo de butilescopolamina em combinação com o paracetamol:

Um estudo efetuado em voluntários saudáveis sobre a biodisponibilidade do brometo de butilescopolamina e paracetamol, com três formulações diferentes de Buscopan Compositum N (comprimidos, supositórios e solução oral), mostrou que a biodisponibilidade do composto é comparável aos resultados obtidos em estudos prévios com as substâncias isoladas, e que não se observa um efeito relevante na biodisponibilidade da associação das duas substâncias.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Combinação paracetamol/brometo de butilescopolamina

Os estudos de toxicidade de dose única e dose repetida (um estudo de 13 semanas em ratos) não revelaram potenciação de toxicidade, nem novos efeitos tóxicos para o brometo de butilescopolamina ou para o paracetamol. Os sinais de toxicidade observados no estudo de toxicidade sub-crónica estiveram relacionados com o paracetamol e incluíram atrofia testicular com inibição da espermatozogénese. Desconhece-se a relevância para o ser humano deste achado sobre a espermatozogénese.

Não foram efetuados estudos de toxicidade reprodutiva, mutagenicidade ou carcinogenicidade com a associação.

Brometo de butilescopolamina

O brometo de butilescopolamina não revelou potencial mutagénico, carcinogénico, teratogénico ou efeitos adversos sobre a fertilidade.

Paracetamol

O paracetamol não mostrou potencial teratogénico. Os resultados dos estudos de mutagenicidade e carcinogenicidade não indicam riscos para a utilização clínica do paracetamol, em doses não hepatotóxicas.

APROVADO EM
10-07-2020
INFARMED

Foi observada intoxicação aguda com paracetamol no humano. A dose letal de paracetamol é de cerca de 10g (hepatotoxicidade).

Não estão disponíveis dados pré-clínicos resultantes de estudos convencionais com o paracetamol, que utilizem as normas atualmente aceites, de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sílica coloidal anidra
Celulose microcristalina
Carmelose sódica
Amido de milho
Etilcelulose
Estearato de magnésio

Revestimento
Eudragit NE 30D
Macrogol 6000,
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Simeticone
Hipromelose

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens com 20 comprimidos revestidos acondicionados em blister de Alu/ PVC.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda
Empreendimento Lagoas Park
Edifício 7 - 3º Piso, 2740-244 Porto Salvo

APROVADO EM 10-07-2020 INFARMED

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 9767004 - 20 comprimidos revestidos, 10 mg + 500 mg, blister de Alu/ PVC.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de dezembro de 1990
Data da última renovação: 17 de fevereiro de 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO