

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Butilescopolamina/Paracetamol Stadapharm 10 mg/500 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Bromuro de butilescopolamina, Paracetamol

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de bromuro de butilescopolamina y 500 mg de paracetamol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Comprimidos recubiertos con película, de color blanco a blanquecino, de forma ovalada, de 18,20 x 8,80 mm, con una línea de ranura en una de las caras.

La ranura no se debe utilizar para fraccionar el comprimido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático del dolor abdominal moderado asociado a espasmos de la musculatura lisa gastrointestinal y del sistema urogenital de la mujer (dismenorrea primaria), en adultos y adolescentes a partir de los 12 años.

4.2 Posología y forma de administración

Adultos y adolescentes ≥ 12 años (> 50 kg de peso corporal):

1-2 comprimidos hasta 3 veces al día.

Si se va a utilizar este medicamento durante un periodo superior a 3-4 días, la administración debe someterse a la valoración médica. Si no se observa un efecto analgésico relevante en este periodo, deben considerarse otras opciones terapéuticas.

No debe superarse la dosis máxima diaria de 6 comprimidos. Debe transcurrir un intervalo de al menos 8 horas entre dos dosis.

La dosis diaria de paracetamol no debe superar los 2 g (= 4 comprimidos) en las siguientes situaciones:

- insuficiencia hepática de leve a moderada
- síndrome de Gilbert (ictericia familiar no hemolítica)
- alcoholismo crónico
- adultos y adolescentes con un peso inferior a 50 kg

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, se debe reducir la dosis o alargar el intervalo entre dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave, su uso está contraindicado (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, se debe reducir la dosis.

Pacientes de edad avanzada

Según los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis. Téngase en cuenta que la insuficiencia renal y/o hepática se da con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia del medicamento en pacientes pediátricos menores de 12 años. Solo se dispone de datos escasos y no se puede formular ninguna recomendación sobre la posología.

Forma de administración

Los comprimidos deben tragarse enteros, sin masticar, con suficiente líquido.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Estenosis mecánicas del tracto gastrointestinal
- Íleo paralítico u obstructivo
- Megacolon
- Retención urinaria debida a obstrucción subvesical (p. ej., adenoma de próstata)
- Glaucoma de ángulo cerrado
- Taquicardia y taquiarritmia
- Miastenia gravis
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Si el dolor abdominal injustificado persiste o empeora, o si se presenta junto con síntomas como fiebre, náuseas, vómitos, alteraciones en el tránsito intestinal, sensibilidad abdominal, disminución de la presión arterial, desmayos o sangre en las heces, se debe acudir inmediatamente al médico.

Para evitar el riesgo de sobredosis, se debe asegurar que otros medicamentos que se tomen simultáneamente no contengan paracetamol.

El paracetamol debe utilizarse con especial precaución en los siguientes casos:

- Insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh A/B) (ver sección 4.2)
- Disfunción hepática (p. ej., debida al abuso crónico de alcohol, incluido el síndrome de abstinencia alcohólica reciente, o a hepatitis) (ver sección 4.2)
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min; ver sección 5.2)
- Síndrome de Gilbert (enfermedad de Meulengracht) (ver sección 4.2)
- Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (puede provocar metahemoglobinemia y anemia hemolítica)
- Reservas bajas de glutatión

Se han descrito casos de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto (AMDAA) debida a acidosis piroglutámica en pacientes con enfermedades graves, como insuficiencia renal grave y sepsis, o en pacientes con malnutrición u otras fuentes de deficiencia de glutatión (p. ej., alcoholismo crónico), que hayan sido tratados con paracetamol a dosis terapéuticas durante un periodo prolongado o con una

combinación de paracetamol y flucloxacilina. Si se sospecha de AMDAA debida a acidosis piroglutámica, se recomienda la interrupción inmediata del paracetamol y una monitorización estrecha. La medición de la 5-oxoprolina urinaria puede ser útil para identificar la acidosis piroglutámica como causa subyacente de la AMDAA en pacientes con múltiples factores de riesgo.

En tales casos, el paracetamol solo debe utilizarse bajo supervisión médica y, si es necesario, debe reducirse la dosis o prolongarse los intervalos entre dosis.

En caso de uso prolongado, debe monitorizarse el hemograma y la función hepática y renal.

Cuando los analgésicos se utilizan de forma contraria al uso previsto, en dosis elevadas y durante un período prolongado, puede aparecer dolor de cabeza que no debe tratarse aumentando la dosis del medicamento.

Cuando se suspende bruscamente el tratamiento con analgésicos tras haberlos utilizado de forma contraria al uso previsto, en dosis elevadas y durante un periodo prolongado, pueden aparecer dolor de cabeza, así como fatiga, dolor muscular, nerviosismo y síntomas vegetativos. Los síntomas asociados a la suspensión del tratamiento desaparecen en pocos días. Hasta entonces, no deben tomarse analgésicos, y no deben volver a tomarse sin consejo médico.

En muy raras ocasiones se han observado reacciones de hipersensibilidad agudas graves, p. ej., shock anafiláctico. Ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad, debe interrumpirse el tratamiento con este medicamento.

Se han notificado reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), durante el uso del paracetamol. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y se les debe monitorizar de cerca para detectar posibles reacciones cutáneas. Cuando aparezcan signos o síntomas de SSJ o NET (p. ej., enrojecimiento cutáneo progresivo, a menudo con ampollas, o daño en las mucosas), los pacientes deben interrumpir inmediatamente el tratamiento con paracetamol y consultar a un médico.

Se debe tener especial precaución en el caso de pacientes con hipersensibilidad preexistente al ácido acetilsalicílico y/o a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Con el paracetamol, puede producirse hepatotoxicidad incluso a dosis terapéuticas, tras un breve periodo de tratamiento y en pacientes sin insuficiencia hepática preexistente.

Se debe advertir a los pacientes de que deben acudir al médico si el dolor persiste o empeora, si se observan nuevos síntomas o si se produce enrojecimiento o hinchazón, ya que estos pueden ser signos de reacciones adversas graves.

En caso de fiebre alta, signos de infección secundaria o síntomas que persistan durante más de 3 días, se debe consultar al médico.

En general, los medicamentos como éste, que contienen paracetamol, solo deben utilizarse durante unos pocos días y no en dosis elevadas sin el consejo de un médico o un dentista.

En caso de sobredosis de paracetamol, existe el riesgo de sufrir daños hepáticos y renales graves debido al componente de paracetamol.

Efectos sobre los parámetros analíticos

El componente de paracetamol de este medicamento puede afectar a los análisis de ácido úrico que utilizan ácido fosfotúngstico y a los análisis de glucosa en sangre que utilizan glucosa oxidasa/peroxidasa.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El efecto anticolinérgico de otros anticolinérgicos (p. ej., tiotropio, ipratropio, compuestos similares a la atropina), otros fármacos, entre los que se incluyen, entre otros, la amantadina, los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, antipsicóticos, quinidina, antihistamínicos y disopiramida, así como los efectos taquicárdicos de los fármacos beta-simpaticomiméticos, pueden verse intensificados por bromuro de butilescopolamina.

El tratamiento concomitante con antagonistas de la dopamina, como la metoclopramida, puede dar lugar a que los efectos de ambos fármacos sobre la motilidad del tracto gastrointestinal se anulen mutuamente.

En caso de administración conjunta con medicamentos que provoquen la inducción enzimática en el hígado, como determinados somníferos y fármacos antiepilépticos (entre otros, glutetimida, fenobarbital, fenitoína y carbamazepina), así como la rifampicina, puede producirse daño hepático incluso con dosis de paracetamol que, en otras circunstancias, serían inocuas. Lo mismo se aplica a las sustancias potencialmente hepatotóxicas, así como al abuso de alcohol.

El paracetamol puede aumentar el riesgo de hemorragia en pacientes que toman warfarina y otros antagonistas de la vitamina K. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitorizados para garantizar una coagulación adecuada y detectar posibles complicaciones hemorrágicas.

Se debe tener precaución cuando se utiliza paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la ingesta simultánea se ha asociado a una acidosis metabólica de desequilibrio aniónico alto debida a acidosis piroglutámica, especialmente en pacientes con factores de riesgo (ver sección 4.4).

La administración de probenecid inhibe la unión del paracetamol al ácido glucurónico, lo que da lugar a una reducción del aclaramiento del paracetamol de aproximadamente el doble. En caso de administración conjunta con probenecid, se debe reducir la dosis de paracetamol.

En caso de administración conjunta de paracetamol y cloranfenicol, la eliminación del cloranfenicol puede ralentizarse significativamente y aumentar su toxicidad.

En caso de administración conjunta de paracetamol y zidovudina (AZT o Retrovir), aumenta la propensión a desarrollar neutropenia. Por lo tanto, bromuro de butilescopolamina/paracetamol solo debe administrarse conjuntamente con zidovudina bajo supervisión médica.

La colestiramina reduce la absorción del paracetamol.

La administración conjunta de sustancias que aceleran el vaciamiento gástrico, como la metoclopramida o la domperidona, provoca una aceleración de la absorción y del inicio de la acción del paracetamol.

En caso de administración conjunta con sustancias que ralentizan el vaciamiento gástrico, como la propanetelina, la absorción y el inicio de la acción del paracetamol pueden retrasarse.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de este medicamento en pacientes embarazadas. Largos años de experiencia con las sustancias individuales no ha revelado indicios de efectos nocivos durante el embarazo, aunque estos datos se consideran insuficientes. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico en niños expuestos al paracetamol *in utero* muestran resultados no concluyentes. En estudios con animales, bromuro de butilescopolamina no mostró efectos embriotóxicos ni teratogénicos (ver sección 5.3). Se desconoce si bromuro de butilescopolamina atraviesa la placenta, por lo que son posibles efectos farmacológicos sobre el embrión o el feto.

Por lo tanto, no se recomienda el uso de este medicamento durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si bromuro de butilescopolamina se excreta en la leche materna. Se sabe que otros antagonistas de los receptores muscarínicos inhiben la producción de leche.

El paracetamol y sus metabolitos se excretan en la leche materna, pero a dosis terapéuticas del medicamento, no se prevén efectos en los recién nacidos o lactantes alimentados con leche materna. Este medicamento solo debe utilizarse durante la lactancia si es absolutamente necesario.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre el efecto de este medicamento en la fertilidad humana (ver sección 5.3). No se dispone de datos clínicos suficientes y adecuados sobre el efecto del paracetamol en la fertilidad masculina o femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria. Se debe informar a los pacientes de que pueden experimentar reacciones adversas, como trastornos de la acomodación o mareos, durante el tratamiento con este medicamento. Por lo tanto, se debe actuar con precaución al conducir o manejar maquinaria. Si los pacientes experimentan dichas reacciones adversas, deben evitar tareas potencialmente peligrosas, como conducir o manejar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Muchas de las reacciones adversas conocidas se deben a las propiedades anticolinérgicas de bromuro de butilescopolamina. Estos efectos anticolinérgicos suelen ser leves y autolimitados.

Se usan las siguientes categorías para la frecuencia de las reacciones adversas:

Muy frecuentes: ($\geq 1/10$)

Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes: ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)

Raras: ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)

Muy raras: ($< 1/10\ 000$)

Frecuencia desconocida: no se puede estimar a partir de los datos disponibles

Clase de órgano del sistema	Frecuencia
-----------------------------	------------

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Pancitopenia	No conocida
Trombocitopenia	No conocida
Agranulocitosis	No conocida
Neutropenia	No conocida
Leucopenia	No conocida
Anemia hemolítica (especialmente en pacientes con deficiencia preexistente de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa)	No conocida
Trastornos del sistema inmunitario	
Shock anafiláctico	No conocida
Reacción anafiláctica	No conocida
Hipersensibilidad	No conocida
Trastornos metabólicos y nutricionales	
Acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	Poco frecuente
Trastornos oculares	
Visión borrosa (esto se aplica especialmente a los pacientes con hipermetropía que no llevan la corrección adecuada)	Muy rara
Glaucoma de ángulo cerrado	Muy rara
Trastornos cardíacos	
Taquicardia	Rara
Trastornos vasculares	
Colapso circulatorio	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Broncoespasmo (especialmente en pacientes con asma inducida por analgésicos o alergias)	No conocida
Disnea	No conocida
Trastornos gastrointestinales	
Boca seca (inhibición de la secreción de saliva)	Poco frecuente
Diarrea	Poco frecuente
Náuseas	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente
Molestias abdominales	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares	
Aumento de las transaminasas	No conocida
Citólisis hepática (que puede provocar insuficiencia hepática aguda)	No conocida

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Reacción cutánea	Poco frecuente
Hiperhidrosis	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente
Piel seca (hipohidrosis)	Poco frecuente
Eritema	Rara
Se han notificado reacciones cutáneas graves (como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP)) durante el uso del paracetamol	Muy rara
Urticaria	No conocida
Erupción cutánea	No conocida
Erupción fija	No conocida
Angioedema	No conocida
Trastornos renales y urinarios	
Trastornos de la micción, como la disuria	Rara
Retención urinaria	No conocida
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Fatiga	Poco frecuente
Investigaciones	
Presión arterial disminuida	Rara

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto

Se han observado casos de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto debida a acidosis piroglutámica en pacientes con factores de riesgo que toman paracetamol (ver sección 4.4). Puede producirse acidosis piroglutámica como consecuencia de los bajos niveles de glutatión en estos pacientes.

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: www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Existe riesgo de intoxicación, especialmente en personas de edad avanzada, niños pequeños, personas con trastornos hepáticos, abuso crónico de alcohol, malnutrición crónica y en caso de uso concomitante de medicamentos que provoquen inducción enzimática. En estos casos, una sobredosis puede provocar la muerte.

Bromuro de butilescopolamina

Hasta la fecha no se han notificado síntomas de intoxicación debidos a sobredosis agudas en humanos. En caso de sobredosis, cabe esperar síntomas anticolinérgicos como trastornos visuales, taquicardia, sequedad bucal y enrojecimiento cutáneo.

Los estudios en animales han demostrado los siguientes síntomas de intoxicación tras dosis extremadamente elevadas: ataxia, temblor, disnea y efectos anticolinérgicos (midriasis, sequedad de las mucosas, taquicardia). La muerte se produce por parálisis respiratoria.

Paracetamol

Los síntomas suelen aparecer en las primeras 24 horas: náuseas, vómitos, anorexia, palidez y dolor en la parte inferior del abdomen. Posteriormente, el bienestar subjetivo puede mejorar, pero puede persistir un dolor corporal leve como posible signo de daño hepático.

Una sobredosis de paracetamol puede provocar necrosis de las células hepáticas, lo que da lugar a insuficiencia hepática, hemorragia gastrointestinal, acidosis metabólica, encefalopatía, coagulación intravascular diseminada, coma y muerte.

Entre 12 y 48 horas después de una sobredosis aguda pueden producirse niveles elevados de transaminasas, lactato deshidrogenasa y bilirrubina, así como un tiempo de protrombina prolongado. Los síntomas clínicos del daño hepático suelen aparecer al cabo de 2 días y alcanzan su punto álgido entre 4 y 6 días. También pueden producirse anomalías miocárdicas, pancreatitis, insuficiencia hepática aguda y pancitopenia.

Medidas terapéuticas tras una sobredosis

Bromuro de butilescopolamina

En caso de efectos anticolinérgicos pronunciados, deben utilizarse fármacos parasimpaticomiméticos (neostigmina 0,5-2,5 mg IM o IV). En pacientes con glaucoma, debe consultarse inmediatamente a un oftalmólogo y usar pilocarpina localmente. Realizar una cateterización en caso de retención urinaria. Las complicaciones cardiovasculares deben tratarse de acuerdo con las medidas terapéuticas habituales. En caso de parálisis respiratoria, debe realizarse la intubación y la ventilación artificial.

Paracetamol

Aunque solo se sospeche una intoxicación por paracetamol, resulta beneficioso administrar por vía intravenosa, durante las primeras 10 horas, fármacos con grupos sulfhidrilo (SH), como la N-acetilcisteína. No obstante, la N-acetilcisteína puede seguir ofreciendo cierta protección después de las 10 horas y hasta las 48 horas. En este caso, se recomienda un tratamiento a más largo plazo. La concentración plasmática de paracetamol puede reducirse mediante diálisis. Se recomienda determinar las concentraciones plasmáticas de paracetamol.

Las medidas terapéuticas adicionales para tratar la intoxicación por paracetamol dependen de la gravedad, la fase y los síntomas clínicos, de acuerdo con las medidas habituales de cuidados intensivos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: belladona y derivados en combinación con analgésicos, antiespasmódicos en combinación con analgésicos, código ATC: A03DB04

El antiespasmódico bromuro de butilescopolamina que contiene este medicamento es un derivado semisintético del principio activo de origen vegetal escopolamina. Bromuro de butilescopolamina ejerce una acción espasmolítica sobre el músculo liso del tracto gastrointestinal, biliar y urinario, así como de los órganos sexuales femeninos. Al tratarse de un compuesto de amonio cuaternario, bromuro de butilescopolamina no pasa al sistema nervioso central. Los efectos anticolinérgicos periféricos pueden aparecer como resultado de una acción bloqueadora ganglionar a nivel de la pared visceral, así como de efectos antimuscarínicos.

El paracetamol contenido en este medicamento tiene propiedades analgésicas y antipiréticas. El mecanismo de acción analgésico y antipirético del paracetamol no se ha aclarado de forma inequívoca. Es probable que tenga un efecto central y periférico. Se ha demostrado una inhibición pronunciada de la síntesis de prostaglandinas cerebrales, mientras que la síntesis de prostaglandinas periféricas solo se inhibe débilmente. El paracetamol inhibe el efecto de los pirógenos endógenos sobre el centro hipotalámico de regulación de la temperatura.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de la combinación de dosis fijas (FDC) de bromuro de butilescopolamina y paracetamol en pacientes con dolor abdominal o síntomas compatibles con el síndrome del intestino irritable se ha evaluado en estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

En un estudio aleatorizado, doble ciego y de cuatro brazos, se incluyó a 1 637 pacientes adultos con dolor abdominal espasmódico recurrente, que habían informado de una puntuación mínima de intensidad del dolor de 3 cm en una escala analógica visual (EAV) de 10 cm al menos en uno de los dos días anteriores a la aleatorización. El estudio incluyó una determinación diaria de la intensidad del dolor (EAV) y la frecuencia de su aparición (escala de valoración verbal). Los pacientes recibieron bromuro de butilescopolamina (10 mg tres veces al día), paracetamol (500 mg tres veces al día), la FDC (10 mg/500 mg tres veces al día) o placebo, y se observó una reducción en la puntuación de intensidad del dolor abdominal con todos los tratamientos activos. El cambio medio ajustado con respecto al valor basal en la puntuación del dolor en la EAV fue de 2,3 cm para bromuro de butilescopolamina, 2,4 cm para el paracetamol y 2,4 cm para la FDC, en comparación con 1,9 cm para el placebo (todos $p < 0,0001$). La Escala de Valoración Verbal también mostró una disminución estadísticamente significativa de 0,7, 0,7 y 0,7 en los grupos de bromuro de butilescopolamina, paracetamol y combinación, en comparación con 0,5 en el grupo de placebo (todos $p < 0,0001$).

En otro estudio aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos en el que participaron 712 pacientes con síntomas del síndrome del intestino irritable (movimientos intestinales irregulares, estreñimiento o diarrea), los pacientes recibieron dosis diarias de 30 mg de bromuro de butilescopolamina, 1 500 mg de paracetamol, la FDC (30 mg/1 500 mg) o un placebo durante 4 semanas. Los pacientes registraron sus síntomas utilizando una EAV de 7 cm diariamente y, al final del tratamiento, el 81 % de los pacientes del grupo del FDC se clasificaron como respondedores (mejora notable o cierta mejora de los síntomas), en comparación con el 76 % del grupo de bromuro de butilescopolamina, el 72 % del grupo del paracetamol y el 64 % del grupo del placebo. La valoración diaria en la escala analógica mostró una mejora estadísticamente significativa en la intensidad del dolor abdominal en el grupo de FDC frente al grupo de placebo y frente al grupo de paracetamol solo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Bromuro de butilescopolamina

Absorción

Como compuesto de amonio cuaternario, bromuro de butilescopolamina es altamente polar y, por lo tanto, presenta una baja solubilidad en lípidos; por ello, solo se absorbe parcialmente tras la administración oral (8 %) o rectal (3 %). Tras la administración oral de dosis únicas de bromuro de butilescopolamina de entre 20 y 400 mg, se hallaron concentraciones plasmáticas máximas promedio entre 0,11 ng/ml y 2,04 ng/ml a las 2 horas aproximadamente. En el mismo rango de dosis, los valores medios observados de AUC_{0-tz} variaron entre 0,37 y 10,7 ng h/ml. Las biodisponibilidades absolutas promedio de diferentes formas farmacéuticas, es decir, comprimidos recubiertos con película, supositorios y solución oral, conteniendo cada una 100 mg de bromuro de butilescopolamina, fueron menores del 1 %. A partir de los resultados de los estudios en animales, se puede suponer que bromuro de butilescopolamina administrada por vía enteral tiene un efecto local específico.

Distribución

Los estudios en animales con autorradiografía de todo el cuerpo utilizando sustancias marcadas muestran que bromuro de butilescopolamina no atraviesa la barrera hematoencefálica, tal y como cabría esperar dada su estructura. Tras la administración intravenosa y oral, se observan concentraciones más elevadas de la sustancia principalmente en los tejidos del tracto gastrointestinal y en los órganos de eliminación, como el hígado y los riñones.

La elevada afinidad tisular de bromuro de butilescopolamina se observa principalmente en la fase de distribución, que es muy breve, tras la administración intravenosa. La unión a proteínas plasmáticas es del 4,4 %.

Biotransformación y eliminación

Tras la administración oral de dosis únicas de entre 100 y 400 mg, las semividas terminales de eliminación varían de 6,2 y 10,6 horas. La principal vía metabólica es la rotura hidrolítica de las uniones de tipo éster. Bromuro de butilescopolamina administrada por vía oral se elimina en las heces y la orina. Aproximadamente el 90 % de la radiactividad recuperada se halla en las heces tras la administración oral; en la orina se encontró hasta un 5 % de la radiactividad, dependiendo de la vía de administración. El aclaramiento aparente oral promedio tras dosis orales de 100 a 400 mg varió entre 881 y 1 420 L/min, mientras que los correspondientes volúmenes de distribución para el mismo rango variaron de 6,13 a $11,3 \times 10^5$ L (probablemente debido a la baja biodisponibilidad sistémica). Los metabolitos eliminados por vía renal se unen deficientemente a los receptores muscarínicos y por tanto no se considera que contribuyan al efecto de bromuro de butilescopolamina.

Paracetamol

Absorción

Tras la administración oral, el paracetamol se absorbe rápida y casi completamente en el intestino delgado. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan entre 0,5 y 2 horas después de la administración. Tras la administración rectal, el paracetamol se absorbe con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 30-40 %; las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 1,3 y 3,5 horas después de la dosis.

Distribución

El paracetamol se distribuye rápidamente por todos los tejidos. Las concentraciones en sangre, plasma y saliva son comparables. La unión a proteínas plasmáticas es baja (entre el 5 y el 20 %).

Biotransformación

El paracetamol se metaboliza predominantemente en el hígado, principalmente por dos vías: conjugación con ácido glucurónico y ácido sulfúrico. A dosis superiores a la terapéutica, esta última vía se satura rápidamente. Una pequeña proporción de la metabolización utiliza el catalizador citocromo P 450 (principalmente CYP2E1) y da lugar a la formación del metabolito N-acetil-p-benzoquinona imina, que normalmente se detoxifica rápidamente a través del glutatión y se une a la cisteína y al ácido mercaptúrico. En caso de intoxicación masiva, la cantidad de este metabolito tóxico aumenta.

Eliminación

La eliminación se produce principalmente por vía urinaria. El 90 % de la cantidad absorbida se elimina por vía renal en un plazo de 24 horas, principalmente en forma de glucurónidos (60-80 %) y conjugados de sulfato (20-30 %). Menos del 5 % se elimina sin sufrir modificaciones.

La semivida de eliminación es de unas dos horas. En pacientes con insuficiencia hepática y renal, tras sobredosis y en neonatos, la semivida se prolonga. El efecto máximo y la duración media del efecto (4-6 horas) se correlacionan aproximadamente con la concentración plasmática.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <10 ml/min), la eliminación del paracetamol y de sus metabolitos se ve retardada.

Pacientes de edad avanzada

La capacidad de conjugación no se ve alterada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicología reproductiva tras la administración oral en ratas no revelaron indicios de efectos embriotóxicos o teratogénicos de bromuro de butilescopolamina. En conejos, la administración oral y subcutánea tampoco provocó malformaciones.

Bromuro de butilescopolamina no reveló potencial mutagénico ni clastogénico en el test de Ames, ni *in vitro* en el ensayo de mutación genética con células V79 ni en el ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos. *In vivo*, bromuro de butilescopolamina no mostró genotoxicidad (ensayo de micronúcleos en médula ósea de rata). No se dispone de estudios a largo plazo en animales sobre el potencial carcinogénico. Dos estudios de toxicidad crónica en ratas durante 26 semanas con dosis de hasta 1 000 mg/kg no revelaron indicios de propiedades neoplastigénicas de bromuro de butilescopolamina.

Se han observado en estudios con animales de toxicidad crónica, subcrónica y aguda del paracetamol, llevados a cabo con ratas y ratones, lesiones gastrointestinales, alteraciones en el hemograma, cambios degenerativos en el parénquima hepático y renal, así como necrosis. Por un lado, las causas de estos cambios se han atribuido al mecanismo de acción y, por otro lado, al metabolismo de paracetamol. Se ha visto también en humanos, que los metabolitos parecen producir los efectos tóxicos y los correspondientes cambios resultantes en los órganos. Además, se ha descrito casos muy raros de hepatitis agresiva crónica reversible durante el uso prolongado (p.ej. 1 año) con dosis terapéuticas. En el caso de dosis subtóxicas, pueden aparecer signos de intoxicación a las 3 semanas de tratamiento. Por lo tanto, paracetamol no deberá tomarse durante largos periodos de tiempo y tampoco a dosis altas.

Pruebas exhaustivas no mostraron evidencia de un riesgo genotóxico de paracetamol relevante a las dosis terapéuticas, es decir, a dosis no tóxicas.

Los estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad en ratas y ratones arrojaron resultados dispares. Basándose en los datos del bioensayo del Programa Nacional de Toxicología (NTP) en ratas y ratones, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasifica el paracetamol como no genotóxico y no carcinógeno.

El paracetamol atraviesa la placenta.

No se dispone de estudios convencionales que utilicen los estándares actualmente aceptados para la evaluación de la toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Los estudios en animales y la experiencia en humanos hasta la fecha no han mostrado ninguna evidencia de efectos teratogénicos. No se dispone de estudios sobre el impacto en la fertilidad ni de estudios prenatales o posnatales.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Almidón pregelatinizado

Povidona K30

Ácido esteárico (Ph. Eur.)

Crospovidona

Celulosa microcristalina (Ph. Eur.)

Croscarmelosa sódica

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio (Ph. Eur.)

Recubrimiento de la película

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 6000 (E1521)

Talco (E553b)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PVDC/aluminio que contienen 10, 20 o 40 comprimidos recubiertos con película, envasados en una caja de cartón.

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

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

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

91.545

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

Agosto 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2026