

ESPASLIT DUO

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Comprimido Revestido
10mg + 500mg

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

Espaslit Duo

butilbrometo de escopolamina + paracetamol

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

Comprimido revestido de 10mg + 500mg: Embalagens contendo 20 ou 120* comprimidos.

*Embalagem múltipla.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido contém:

butilbrometo de escopolamina	10mg*
paracetamol.....	500mg

*equivalente à 6,89mg de escopolamina.

Excipientes: amido, amido pré-gelatinizado, amidoglicolato de sódio, povidona, ácido esteárico, etilparabeno, propilparabeno, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, crospovidona, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e álcool etílico.

1. INDICAÇÕES

Espaslit Duo é indicado para tratamento sintomático de estados espástico-dolorosos e cólicas do trato gastrointestinal, das vias biliares, urinárias e do aparelho genital feminino; dismenorreia, atuando como analgésico e antiespasmódico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo da eficácia de butilbrometo de escopolamina associada a paracetamol para o alívio da dor e desconforto abdominal da Síndrome do intestino irritável, a avaliação da melhora dos sintomas pelo médico ocorreu em 81% dos pacientes (num total de 137 pacientes) em comparação com 64% dos pacientes do grupo placebo (em um total de 142 pacientes que foram avaliados neste grupo do estudo).

Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$).

Schäfer E, Ewe K Behandlung der Colon irritabile Fortschr Méd 1990; 108: 488-492.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Espaslit Duo é uma associação de dois princípios ativos. O butilbrometo de escopolamina de **Espaslit Duo** exerce ação espasmolítica nos músculos lisos dos tratos gastrointestinal, biliar e geniturinário. Como um composto de amônio quaternário, o butilbrometo de escopolamina não penetra no sistema nervoso central. Portanto, não ocorrem efeitos

colaterais anticolinérgicos no sistema nervoso central. A ação anticolinérgica periférica resulta de uma ação de bloqueio ganglionar na parede visceral assim como de atividade antimuscarínica. O paracetamol de **Espaslit Duo** tem ações antipiréticas e analgésicas, além de um efeito anti-inflamatório muito fraco. Seu mecanismo de ação não é totalmente compreendido. Ele inibe intensamente a síntese central de prostaglandinas, mas inibe apenas fracamente a síntese periférica de prostaglandinas. O paracetamol também inibe o efeito de pirogênicos endógenos no centro de regulação de temperatura no hipotálamo. O efeito de **Espaslit Duo** inicia dentro de 30 a 60 minutos após a ingestão do comprimido, e dura por cerca de 4 horas.

Farmacocinética

butilbrometo de escopolamina

Absorção:

Como um composto de amônio quaternário, o butilbrometo de escopolamina é altamente polar e, por isso, é absorvido parcialmente após a administração oral (8%). Após a administração oral de doses únicas no intervalo de 20 a 400mg de butilbrometo de escopolamina, foram encontrados picos médios de concentração plasmática entre 0,11ng/mL e 2,04ng/mL em aproximadamente 2 horas. Neste mesmo intervalo de dose, os valores médios de AUC_{0-tz} observados variaram de 0,37 a 10,7ng.h/mL. O valor mediano de biodisponibilidade absoluta para as formas farmacêuticas drágeas e solução oral, contendo cada uma 100mg de butilbrometo de escopolamina é menor do que 1%.

Distribuição:

Após administração intravenosa a substância é depurada rapidamente do plasma durante os primeiros 10 minutos, com uma meia-vida de 2-3 minutos. O volume de distribuição (V_{ss}) é de 128 litros. Após administração oral e intravenosa o butilbrometo de escopolamina se concentra nos tecidos do trato gastrointestinal, fígado e rins. Apesar de níveis sanguíneos brevemente mensuráveis e extremamente baixos, o butilbrometo de escopolamina continua disponível no local de ação em razão de sua alta afinidade tissular. A autorradiografia confirma que o butilbrometo de escopolamina não cruza a barreira hematoencefálica. O butilbrometo de escopolamina tem baixa ligação às proteínas plasmáticas.

Metabolismo e eliminação:

A depuração total média após administração intravenosa é de cerca de 1,2 L/min, aproximadamente metade por via renal. A meia-vida terminal de eliminação é de cerca de 5 horas.

Após a administração oral de doses únicas entre 100 e 400mg, a meia-vida terminal de eliminação variou entre 6,2 a 10,6 horas. A principal rota metabólica é a hidrólise da ligação éster. O butilbrometo de escopolamina administrado por via oral é excretado nas fezes e na urina. Estudos no homem demonstraram que 2 a 5% de doses radioativas são eliminadas pela via renal após administração oral. Aproximadamente 90% da radioatividade recuperada pode ser encontrada nas fezes após a administração oral. A excreção urinária de butilbrometo de escopolamina é menor do que 0,1% da dose. As depurações médias aparentes após doses orais de 100 a 400mg variaram de 881 a 1420L/min, enquanto que os volumes de distribuição correspondentes para o mesmo intervalo de dose variou de 6,13 a $11,3 \times 10^5$ L, provavelmente devido à baixa disponibilidade sistêmica. Os metabólitos excretados pela via renal ligam-se fracamente aos receptores muscarínicos e, por essa razão, acredita-se que não contribuem para o efeito do butilbrometo de escopolamina.

Paracetamol

Absorção e distribuição:

Após administração oral, o paracetamol é rápida e quase completamente absorvido do intestino delgado, com pico de concentrações plasmáticas ocorrendo cerca de 0,5 a 2 horas após a ingestão. A absorção de paracetamol é menor e mais lenta após a administração retal que após administração oral, com uma biodisponibilidade absoluta de cerca de 30 - 40% e pico das concentrações plasmáticas em 1,3 – 3,5 horas.

O fármaco é rápida e igualmente distribuído para os tecidos, e cruza a barreira hematoencefálica. A biodisponibilidade absoluta após administração oral varia entre 65% e 89%, indicando um efeito de primeira passagem de cerca de 20% - 40%. O jejum acelera a absorção, mas não influencia a biodisponibilidade.

A ligação a proteínas plasmáticas é baixa (cerca de 5% a 20%) nas doses terapêuticas.

Metabolismo:

O paracetamol é extensamente metabolizado no fígado, principalmente a conjugados inativos de ácido glicurônico (cerca de 60%) e sulfúrico (cerca de 35%). Em doses supratrapêuticas, a última via se torna rapidamente saturada. Uma pequena quantidade é metabolizada pelas isoenzimas do citocromo P450 (principalmente CYP2E1) levando à formação de um metabólito tóxico, o N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI) que é normalmente rapidamente desintoxicado por glutathione e excretado como uma mercatopurina e conjugado de cisteína. Após superdose maciça, entretanto, os níveis de NAPQI ficam aumentados.

Eliminação:

Os conjugados glicurônicos e sulfatos são excretados completamente pela urina dentro de 24 horas.

Menos de 5% da dose é excretada como o composto original inalterado. A depuração total é de cerca de 350mL/min.

A meia-vida plasmática é de 1,5-3 horas em doses terapêuticas. A meia-vida plasmática do paracetamol é prolongada em hepatopatia crônica e em pacientes com função renal gravemente comprometida.

Biodisponibilidade da associação:

Um estudo realizado em voluntários sadios sobre a biodisponibilidade do butilbrometo de escopolamina e paracetamol em 3 diferentes formulações, uma delas em comprimidos, mostrou que a biodisponibilidade de ambos os compostos foi comparável aos resultados obtidos em estudos prévios com cada um dos compostos isoladamente e que não foi observado qualquer efeito relevante da associação dos compostos na biodisponibilidade de ambos os fármacos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Pacientes com hipersensibilidade conhecida ao butilbrometo de escopolamina, paracetamol ou aos outros componentes da fórmula.
- Pacientes com *miastenia gravis*, megacólon.
- Insuficiência hepatocelular grave (Child-Pugh C).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não use outro produto que contenha paracetamol.

Para evitar a superdosagem, assegure-se de que não esteja usando nenhum outro que contenha paracetamol, um dos componentes ativos de **Espaslit Duo**.

No caso de dor abdominal grave inexplicável que persista ou piore, ou que ocorra junto com sintomas como febre, náuseas, vômitos, alterações da motilidade intestinal, aumento da sensibilidade abdominal, diminuição da pressão arterial, desmaio ou presença de sangue nas fezes, o paciente deve procurar o médico imediatamente.

Espaslit Duo deve ser usado com cuidado nos casos de deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase; disfunção renal; disfunção hepática, por exemplo, por abuso de álcool e hepatite; na síndrome de Gilbert e, insuficiência hepatocelular (Child-Pugh A/B). Nesses casos, **Espaslit Duo** somente deverá ser administrado sob supervisão médica e, se necessário, em dose reduzida ou em intervalos prolongados entre as administrações individuais.

O hemograma e as funções renal e hepática devem ser monitoradas após uso prolongado.

O uso extensivo de analgésicos, especialmente em doses elevadas, pode induzir cefaleias que não devem ser tratadas com doses maiores da medicação.

Reações agudas e graves de hipersensibilidade (por exemplo, choque anafilático) são observadas muito raramente. O tratamento deve ser interrompido ao primeiro sinal de reação de hipersensibilidade após a administração de **Espaslit Duo**.

Pode haver lesão hepática se a dose recomendada for excedida.

A interrupção abrupta de analgésicos após uso prolongado em altas doses pode induzir sintomas de abstinência (por exemplo, cefaleia, cansaço, nervosismo) que tipicamente se resolvem dentro de alguns dias. O retorno da utilização de analgésicos deve depender de orientação médica, e de desaparecimento dos sintomas de abstinência.

Espaslit Duo não deve ser utilizado por mais do que 3 dias, a não ser por orientação médica. O médico deve ser consultado se a dor persistir ou piorar, se surgirem novos sintomas, ou se aparecerem rubor ou edema, pois estes podem ser sinais de uma condição grave.

Por causa do potencial risco de complicações anticolinérgicas, deve haver cautela em pacientes propensos a glaucoma de ângulo fechado, suscetíveis à obstrução renal ou intestinal, ou propensos a taquiarritmia.

Os comprimidos revestidos não são apropriados para crianças menores de 10 anos de idade.

Estudos sobre o efeito na habilidade de dirigir e operar máquinas não foram realizados.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Não há dados adequados sobre o uso de butilbrometo de escopolamina + paracetamol durante a gravidez.

Ampla experiência clínica com as substâncias isoladas não tem demonstrado evidências suficientes de risco durante a gravidez.

Estudos pré-clínicos realizados em coelhos e em ratos não mostraram efeitos embriotóxicos ou teratogênicos após o uso de butilbrometo de escopolamina.

Dados prospectivos de superdose de paracetamol durante a gravidez não mostraram aumento dos riscos de malformações. Estudos de reprodução para investigar o uso oral não mostraram sinais sugestivos de malformações ou toxicidade para o feto. Sob condições normais de uso, o paracetamol pode ser utilizado durante a gravidez após revisão cuidadosa da razão risco-benefício.

Durante a gravidez, o paracetamol não deve ser tomado por períodos prolongados, em altas doses, ou em combinação com outros medicamentos, e sua segurança não foi confirmada nestes casos. Portanto **Espaslit Duo** não é recomendado durante a gravidez.

Espaslit Duo está classificado na categoria de risco C na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Ainda não foi estabelecida a segurança do uso do butilbrometo de escopolamina durante o período de lactação. Entretanto, não foram relatados efeitos adversos para o recém-nascido. O paracetamol é liberado no leite materno, mas não parece afetar o lactente quando se usam doses terapêuticas.

Até o momento não foi conduzido nenhum estudo sobre efeito na fertilidade humana.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Doses normalmente inofensivas de paracetamol podem causar lesões hepáticas se administradas concomitantemente com indutores enzimáticos, tais como alguns hipnóticos e antiepilépticos (por exemplo, glutetimida, fenobarbital, fenitoína e carbamazepina), bem como a rifampicina. O mesmo se aplica ao abuso de substâncias potencialmente hepatotóxicas e de álcool.

A combinação com cloranfenicol pode prolongar a meia-vida do mesmo, podendo ocasionar um aumento de toxicidade. A relevância clínica das interações entre paracetamol e varfarina, assim como com derivados cumarínicos, ainda não pôde ser avaliada. Portanto, o uso prolongado de paracetamol em pacientes sob tratamento com anticoagulantes orais

somente é aconselhável sob supervisão médica.

O uso concomitante de paracetamol e zidovudina (AZT ou retrovir) aumenta a tendência de redução de leucócitos (neutropenia). Portanto, **Espaslit Duo** somente deve ser administrado com zidovudina sob orientação médica.

A ingestão de probenecida inibe a ligação do paracetamol ao ácido glicurônico, assim reduzindo a depuração de paracetamol aproximadamente por um fator 2. A dose de paracetamol deve, portanto, ser reduzida durante a administração concomitante de probenecida.

A colestiramina reduz a absorção de paracetamol.

A ingestão de paracetamol pode ter um impacto nas determinações laboratoriais de ácido úrico com ácido fosfotúngstico e de glicose por glicose oxidase-peroxidase.

Os efeitos anticolinérgicos de medicamentos como antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina, nortriptilina) e tetracíclicos (mirtazapina, mianserina), anti-histamínicos (prometazina, dexclorfeniramina, hidroxizina), antipsicóticos (clorpromazina, flufenazina, haloperidol), quinidina, amantadina e disopiramida e outros anticolinérgicos (como o tiotrópio, ipratrópio, compostos semelhantes à atropina) podem ser intensificados por **Espaslit Duo**.

O tratamento concomitante com antagonistas dopaminérgicos como metoclopramida pode resultar em diminuição dos efeitos de ambas as medicações no trato gastrointestinal.

Os efeitos taquicárdicos de agentes beta-adrenérgicos podem ser acentuados pelo uso de **Espaslit Duo**.

Quando o esvaziamento gástrico está mais lento, como quando se usa propantelina, a taxa de absorção de paracetamol pode estar reduzida e consequentemente seu início de ação ser retardado. A aceleração do esvaziamento gástrico, por exemplo, pelo uso de metoclopramida, leva a um aumento da taxa de absorção de paracetamol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Espaslit Duo deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da sua data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Espaslit Duo apresenta-se na forma de comprimido revestido oblongo abaulado com vinco e coloração branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos: 1 a 2 comprimidos, três vezes ao dia.

Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros com quantidade suficiente de água.

Não ultrapassar a dose diária de 6 comprimidos. **Espaslit Duo** não deve ser utilizado por mais do que 3 dias, a não ser por orientação médica.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

– Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): sudorese anormal, prurido, reação cutânea, náusea, boca seca.

– Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): eritema, diminuição da pressão arterial incluindo choque, taquicardia.

– Reações muito raras ($< 1/10.000$): reações graves na pele (tais como Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise

epidérmica tóxica e pustulose exantemática generalizada aguda) relacionadas ao paracetamol.

– Reações com frequência desconhecida: pancitopenia, agranulocitose, trombocitopenia, leucopenia, choque e reação anafilática, erupção cutânea medicamentosa, dispneia, hipersensibilidade, edema angioneurótico, urticária, *rash*, exantema, broncoespasmo (especialmente em pacientes com histórico de asma brônquica e alergia), aumento de transaminases, retenção urinária.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Em razão da superdose de paracetamol, pessoas idosas, crianças pequenas, pacientes com problemas hepáticos, com consumo crônico de álcool ou desnutrição crônica, assim como pacientes com coadministração de medicações indutoras enzimáticas, possuem um maior risco de intoxicação, inclusive com óbito.

Sintomas

butilbrometo de escopolamina

No caso de uma superdose foram observados sintomas relativos a efeitos anticolinérgicos.

paracetamol

Os sintomas normalmente ocorrem durante as primeiras 24 horas e incluem palidez, náuseas, vômitos, anorexia, e dor abdominal. Os pacientes podem então ter uma melhora subjetiva temporária, mas a dor leve possivelmente indicativa de dano hepático pode persistir.

Uma única dose de paracetamol de aproximadamente 6g ou mais em adultos ou 140mg/kg em crianças pode causar necrose hepatocelular. Isto pode levar a uma necrose completa e irreversível e subsequentemente a insuficiência hepatocelular, acidose metabólica e encefalopatia, que por sua vez pode progredir para coma e óbito. Foram observadas elevações concomitantes das transaminases hepáticas (AST, ALT), da desidrogenase láctica e da bilirrubina, e aumento do tempo de protrombina, com ocorrência 12-48 horas após a ingestão. Os sintomas clínicos de dano hepático aparecem normalmente após 2 dias, e atingem seu máximo após 4-6 dias.

Insuficiência renal aguda com necrose tubular aguda pode se desenvolver mesmo na ausência de lesão hepática grave. Outros sintomas não hepáticos como anormalidades miocárdicas e pancreatite também foram descritas em pacientes com superdose de paracetamol.

Tratamento

butilbrometo de escopolamina

Caso necessário, devem ser administrados medicamentos parassimpaticomiméticos. Deve ser solicitada orientação oftalmológica urgente em caso de glaucoma. As complicações cardiovasculares devem ser tratadas segundo princípios terapêuticos usuais. Em caso de paralisia respiratória, devem ser considerados intubação e respiração artificial. Pode ser necessária cateterização na retenção urinária. Além disto, devem ser utilizadas medidas apropriadas de suporte conforme necessário.

paracetamol

Quando ocorre suspeita de intoxicação por paracetamol é indicada a administração intravenosa de doadores do grupo SH como N-acetilcisteína nas primeiras 10 horas após a ingestão.

Embora a N-acetilcisteína seja mais eficaz se iniciada neste período, também pode oferecer algum grau de proteção se administrada após 48 horas da ingestão; neste caso, pode ser usada por mais tempo. A concentração plasmática de paracetamol pode ser diminuída por diálise. Recomenda-se a determinação da concentração plasmática de paracetamol.

Outras medidas dependerão da gravidade, natureza e evolução dos sintomas clínicos da intoxicação por paracetamol e devem seguir os protocolos de terapia intensiva.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.

VENDA SEM PRESCRIÇÃO MÉDICA.

N.º do lote, Data de Fabricação e Prazo de Validade: VIDE CARTUCHO.

Registro M.S. nº 1.5423.0183

Farm. Resp.: Rafaella C. A. Chimiti - CRF-GO nº 4262

GeoLab Indústria Farmacêutica S/A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

VP. 1B QD.08-B MÓDULOS 01 A 08 - DAIA - ANÁPOLIS – GO

geolab.com.br

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 29/10/2014.



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/07/2013	0557660/13-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/07/2013	0557660/13-1	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/07/2013	Versão Inicial	VPS	500MG + 10MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 500MG + 10MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 120 (EMB MULT)
26/01/15	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	5. Advertências e precauções 9. Reações adversas	VPS	500MG + 10MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 10 500MG + 10MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 120 (EMB MULT)