

Anexo A

BINOSPAN COMPOSTO

Butibrometo de escopolamina + dipirona

CAZI QUIMICA FARMACÊUTICA IND. E COM. LTDA

Comprimidos revestidos

10mg/250mg

BINOSPAM COMPOSTO

butilbrometo de escopolamina + dipirona

Comprimidos revestidos – 10mg/250mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

butilbrometo de escopolamina

dipirona

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 10 mg/250 mg: embalagem com 20 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

Cada comprimido revestido contém:

Butilbrometo de escopolamina 10 mg

Dipirona sódica monoidratada 250 mg

Excipientes: lactose, amido, povidona, estearato de magnésio, álcool etílico 96°GL, hidroxipropilmetilcelulose (hopromelose), dióxido de titânio, talco, álcool isopropílico, cloreto de metileno.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

BINOSPAN COMPOSTO é uma associação medicamentosa para uso oral, composta de butilbrometo de escopolamina e dipirona sódica.

O butilbrometo de escopolamina exerce um efeito espasmolítico na musculatura lisa do trato gastrointestinal, das vias biliares e genitourinárias. Como um derivado de amônia quaternária com uma baixa lipossolubilidade, o butilbrometo de escopolamina praticamente não atravessa a barreira hematoencefálica, estando assim, isento de efeitos colaterais sobre o sistema nervoso central.

A ação anticolinérgica periférica resulta de uma ação bloqueadora ganglionar na parede visceral e de sua atividade antimuscarínica.

A dipirona apresenta importantes propriedades analgésicas, antipiréticas, espasmolíticas e antiflogísticas. Admite-se que o efeito analgésico da dipirona ocorra principalmente por supressão do mecanismo de percepção da dor no sistema nervoso central, e ainda por uma inibição da síntese de prostaglandinas, impedindo o aparecimento da hiperalgesia.

Farmacocinética

butilbrometo de escopolamina

Absorção:

Após administração oral, o butilbrometo de escopolamina é apenas parcialmente absorvido. Os picos de concentração plasmática são atingidos cerca de 2 horas após administração oral. Devido ao metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade absoluta após administração oral é de apenas 0,3-0,8%.

Distribuição:

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 permanece disponível no local de ação por causa de sua alta afinidade pelos tecidos. A autoradiografia confirma que o butilbrometo de escopolamina não ultrapassa 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, cerca de metade dela por via renal. A meia-vida terminal de eliminação é de cerca de 5 horas.

dipirona

Absorção:

Após administração oral a dipirona é rápida e quase completamente absorvida pelo trato gastrointestinal.

No suco gástrico ela é hidrolizada em seu principal metabólito, 4-metilaminoantipirina (4-MAA), que é prontamente absorvido. Os níveis plasmáticos máximos de 4-MAA após administração oral são obtidos dentro de 1 a 2 horas. A ingestão concomitante de alimentos não tem efeito relevante na farmacocinética da dipirona.

Distribuição:

Nenhum dos metabólitos é extensivamente ligado a proteínas plasmáticas. A ligação às proteínas plasmáticas de 4-MAA é de 58%. A dipirona pode cruzar a barreira placentária. Os metabólitos são excretados no leite materno de lactantes.

Metabolismo:

O principal metabólito da dipirona, 4-MAA, é ainda metabolizado no fígado por oxidação e demetilação que são seguidas por acetilação para 4-formilaminoantipirina (4-FAA), 4-aminoantipirina (4-AA) e 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA). O efeito clínico da dipirona pode ser atribuído principalmente ao principal metabólito 4-MAA e, em alguma extensão, a 4-AA. Os metabólitos 4-FAA e 4-AcAA parecem ser farmacologicamente inativos.

Eliminação:

No homem sadio, após administração oral e intravenosa, mais de 90% da dose é excretada na urina dentro de 7 dias. A meia-vida de eliminação de dipirona radiomarcada é de cerca de 10 horas.

Para 4-MAA, a meia-vida de eliminação após dose oral única é de 2,7 horas, e para os demais metabólitos a meia-vida de eliminação é de 3,7 a 11,2 horas.

As crianças eliminam os metabólitos mais rapidamente que adultos.

Em voluntários idosos saudáveis, a meia-vida de eliminação de 4-MAA foi significativamente mais longa e a depuração total de 4-MAA foi significativamente mais baixa que em indivíduos jovens.

Em pacientes com insuficiência hepática, a meia-vida de eliminação de 4-MAA e 4-FAA aumenta cerca de 3 vezes. Em pacientes com insuficiência renal, a eliminação de certos metabólitos (4-AcAA, 4-FAA) está reduzida. Assim, a administração de altas doses deve ser evitada em pacientes com comprometimento hepático e renal.

Geral

Todos os metabólitos da dipirona mostram farmacocinética não-linear. A relevância clínica deste fenômeno não é conhecida. Durante o tratamento em curto prazo, o acúmulo de metabólitos é de menor importância.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A avaliação da eficácia analgésica de vários esquemas terapêuticos com duração de quatro dias, em pacientes com dor causada por espasmos (quadros dolorosos, mais ou menos contínuos, de gravidade intermediária provocada por espasmos de musculatura lisa do trato gastrointestinal, biliar ou renal), incluiu o uso oral de butilbrometo de escopolamina + dipirona e obteve os seguintes resultados: alívio da dor em 81,5% dos pacientes (total de 76) tratados com butilbrometo de escopolamina + dipirona, contra 9,3% no grupo placebo (total de 151). Gregorio M, Damiani S, Gatta G *Antalgic properties of proxazole. Double blind study in visceral algoplasic conditions* Panmin Med 1969; 11: 436-440

INDICAÇÕES

Como analgésico e antiespasmódico, BINOSPAN COMPOSTO é indicado para o tratamento sintomático de estados espástico-dolorosos e cólicas do trato gastrointestinal, das vias biliares e urinárias do aparelho genital feminino (dismenorreia).

CONTRAINDICAÇÕES

O produto não deve ser administrado a pacientes com:

- Hipersensibilidade prévia a pirazolonas ou pirazolidinas (como dipirona, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona, fenilbutazona) ou a butilbrometo de escopolamina, ou a qualquer outro componente do produto. Isto inclui pacientes que desenvolveram agranulocitose, por exemplo, após o uso destas substâncias;

- Conhecida síndrome de asma induzida por analgésico, ou intolerância conhecida a analgésicos do tipo urticária e edema angioneurótico, isto é, pacientes que desenvolveram broncoespasmo ou outras reações anafilactoides em resposta a salicilatos, paracetamol ou outros analgésicos não-narcóticos como diclofenaco, ibuprofeno, indometacina ou naproxeno.

- Comprometimento da função da medula óssea (por exemplo, após tratamento

com agentes citostáticos) ou doenças do sistema hematopoiético

- Deficiência genética de glicose-6-fosfato-desidrogenase (risco de hemólise).

- Porfiria hepática aguda intermitente (risco de desencadear ataque de porfiria).

- Glaucoma.

- Hipertrofia da próstata com retenção urinária.

- Estenose mecânica do trato gastrointestinal.

- Taquicardia.

- Megacólon.

- Miastenia gravis

- No terceiro trimestre de gravidez

O comprimido revestido de BINOSPAN COMPOSTO também é contraindicado em condições hereditárias raras de intolerância à galactose.

BINOSPAN COMPOSTO é contraindicado no terceiro trimestre de gravidez.

BINOSPAN COMPOSTO está classificado na categoria C de risco na gravidez.

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

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Os comprimidos revestidos de BINOSPAN COMPOSTO devem ser administrados por via oral, sem mastigar, com um pouco de água.

POSOLOGIA

1 a 2 comprimidos revestidos de 10 mg/250 mg, 3 a 4 vezes ao dia. Os comprimidos devem ser administrados por via oral, ingeridos inteiros com água.

BINOSPAN COMPOSTO não deve ser usado por períodos prolongados ou em altas doses sem prescrição do médico ou do dentista.

ADVERTÊNCIAS

Caso a dor abdominal severa e de causa desconhecida persista ou piore, ou esteja associada a sintomas como febre, náusea, vômito, alteração da motilidade gastrointestinal, aumento da sensibilidade abdominal, queda da pressão arterial, desmaio, ou presença de sangue nas fezes, é necessário realizar o diagnóstico apropriado para investigar a etiologia dos sintomas.

BINOSPAN COMPOSTO contém o derivado pirazolônico dipirona que pode provocar riscos raros de choque e agranulocitose com risco à vida.

Pacientes que apresentaram reação anafilatoide a BINOSPAN COMPOSTO estão também sob alto risco de reagir de forma similar com outros analgésicos não-narcóticos.

Pacientes que demonstram reação anafilatoide ou outras reações imunológicas a BINOSPAN COMPOSTO (p.ex. agranulocitose) estão também sob alto risco de resposta similar com outras pirazolonas e pirazolidinas.

Em caso de sinais clínicos de agranulocitose ou trombocitopenia, o tratamento com BINOSPAN COMPOSTO deve ser descontinuado imediatamente e o hemograma (inclusive contagens sanguíneas diferenciais) deve ser monitorado. A descontinuação do tratamento não deve ser adiada até que os dados laboratoriais estejam disponíveis.

O risco de reações anafilatoides potencialmente graves a BINOSPAN COMPOSTO é acentuadamente maior em pacientes com:

- Síndrome asmática induzida por analgésicos ou intolerância a analgésicos do tipo urticária e edema angioneurótico.
- Asma brônquica, especialmente na presença de rinossinusite e pólipos nasais.
- Urticária crônica.
- Intolerância a corantes (como tartrazina) e/ou conservantes (p.ex. benzoatos).
- Intolerância ao álcool - estes pacientes reagem mesmo a mínimas quantidades de bebidas alcoólicas com sintomas como espirros, lacrimejamento, e grave rubor facial. A intolerância ao álcool deste tipo pode ser uma indicação de uma síndrome de asma induzida por analgésico ainda não diagnosticada.

BINOSPAN COMPOSTO pode provocar reações de hipotensão. Estas reações podem ser dose-dependentes, e são mais prováveis com a administração parenteral. O risco destas reações também aumenta no caso de:

- Pacientes com, hipotensão arterial prévia, depleção de volume ou desidratação, circulação instável ou insuficiência circulatória incipiente (como em pacientes com ataque cardíaco ou politraumatismo).
- Pacientes com febre elevada

Consequentemente, diagnóstico cuidadoso e estrito monitoramento são essenciais para estes pacientes. Medidas preventivas (p.ex. estabilização circulatória) podem ser necessárias para reduzir o risco de reações de hipotensão. BINOSPAN COMPOSTO demanda estrito monitoramento dos parâmetros hemodinâmicos quando usado para pacientes nos quais uma queda da pressão arterial deve ser evitada a qualquer custo, como casos com coronariopatia grave ou estenose importante de vasos que suprem o cérebro.

BINOSPAN COMPOSTO só deve ser utilizado após consideração dos riscos/benefícios, e precauções adequadas devem ser tomadas para pacientes idosos ou com comprometimento da função renal e hepática.

Antes da administração de BINOSPAN COMPOSTO, o paciente deve ser adequadamente interrogado quanto a conhecidos efeitos com o uso prévio desta associação. Em pacientes com alto risco de reações anafilactoides, BINOSPAN COMPOSTO só deve ser utilizado após consideração dos potenciais riscos em relação aos benefícios previstos. Se BINOSPAN COMPOSTO for administrado nestes casos, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado e ter disponíveis recursos em caso de emergência.

Foram relatados sangramentos gastrintestinais em pacientes tratados com dipirona. Muitos pacientes receberam concomitantemente outros tratamentos (como AINEs) associados ao sangramento gastrintestinal, ou usaram uma dose excessiva de dipirona.

BINOSPAN COMPOSTO comprimidos revestidos contém 51,35 mg de lactose por comprimido, resultando em 410,8 mg de lactose por dose diária máxima recomendada. Pacientes com condições hereditárias raras de intolerância à galactose, como galactosemia não devem usar este medicamento.

Cada comprimido com 250 mg de dipirona contém 16,4 mg de sódio. Este medicamento contém 131,2 mg de sódio por dose máxima diária recomendada para adultos. Esta quantidade deve ser considerada em pacientes sob dieta de restrição de sódio.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes devem ser instruídos que poderão ter efeitos indesejáveis como distúrbios da acomodação visual ou tontura durante tratamento parenteral com butilbrometo de escopolamina. Não é previsto que a dipirona, utilizada na dose recomendada, afete a concentração ou reações. Como precaução, pelo menos nos casos de doses mais elevadas, deve-se levar em conta a possibilidade de comprometimento das reações, e o paciente deve ser orientado a não dirigir, operar máquinas ou desempenhar atividades perigosas. Isto se aplica de forma particular à associação com uso de álcool.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez: Não há dados adequados sobre o uso de BINOSPAN COMPOSTO na gravidez. Estudos pré-clínicos com o uso de butilbrometo de escopolamina em ratos e coelhos não demonstraram efeitos embriotóxicos ou teratogênicos.

A dipirona atravessa a barreira placentária. Estudos em animais não apresentaram sinais que pudessem sugerir que a dipirona tem efeitos teratogênicos.

Como não existe experiência suficiente em seres humanos, BINOSPAN COMPOSTO não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez; durante o segundo trimestre só deve ser utilizado se os benefícios previstos claramente compensarem os riscos.

Embora a dipirona seja apenas um leve inibidor da síntese de prostaglandinas, as possibilidades de fechamento prematuro do canal arterial (ductus arteriosus) e complicações perinatais como resultado de diminuição da agregação plaquetária em criança e na mãe não podem ser afastadas. Portanto, BINOSPAN COMPOSTO é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez.

BINOSPAN COMPOSTO está classificada na categoria C de risco na gravidez.

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

Lactação: a segurança de butilbrometo de escopolamina durante a lactação não foi estabelecida. Entretanto, não foram relatados efeitos adversos para o neonato.

Os metabólitos da dipirona são excretados no leite materno.

Nenhum metabólito do fármaco foi encontrado após 48 horas da administração. A amamentação deve ser evitada durante o uso de dipirona, e por pelo menos 48 horas após a última dose.

Fertilidade: Nenhum estudo sobre efeito na fertilidade humana foi conduzido até o momento.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

BINOSPAN COMPOSTO só deve ser utilizado após consideração dos riscos/benefícios, e precauções adequadas devem ser tomadas para pacientes idosos ou com comprometimento da função renal e hepática.

Pacientes idosos

A dose deve ser diminuída para pacientes idosos, uma vez que a eliminação dos metabólitos de dipirona pode estar comprometida.

Comprometimento das condições gerais e do clearance de creatinina

A dose deve ser reduzida em pacientes com comprometimento da condição geral do clearance de creatinina, uma vez que a eliminação dos metabólitos de dipirona pode estar comprometida.

Comprometimento das funções renal e hepática

Como a taxa de eliminação é diminuída na presença de comprometimento da função renal e hepática, deve ser evitada a administração repetida de doses elevadas. Não há necessidade de diminuir a dose de BINOSPAN COMPOSTO se a sua utilização for por um curto período. Não há experiência com o uso em longo prazo.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Deve-se evitar o uso concomitante de álcool, pois os efeitos do álcool e BINOSPAN COMPOSTO podem ser potencializados.

As pirazolonas podem causar interações com anticoagulantes orais (como varfarina), captopril, lítio, metotrexato e triantereno. A eficácia de anti-hipertensivos diuréticos pode ser afetada pelas pirazolonas. Não se sabe em que extensão a dipirona provoca estas interações.

Em pacientes diabéticos, os derivados pirazolônicos podem interferir nos ensaios enzimáticos de açúcar no sangue quando realizados pelo método da glicose oxidase.

BINOSPAN COMPOSTO pode intensificar a ação anticolinérgica de medicamentos tais como antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, quinidina, amantadina e disopiramida e outros anticolinérgicos (por ex. tiotrópio, ipratrópio, compostos similares à atropina).

O uso concomitante de antagonistas da dopamina, como por exemplo metoclopramida, pode resultar numa diminuição da atividade de ambos os fármacos no trato gastrointestinal.

BINOSPAN COMPOSTO pode aumentar a ação taquicárdica dos agentes beta adrenérgicos (propranolol, atenolol).

No caso do tratamento concomitante com ciclosporina, pode ocorrer diminuição dos níveis desta substância, e, por esta razão devem ser monitorados.

O uso concomitante de BINOSPAN COMPOSTO e clorpromazina pode causar hipotermia grave.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reações comuns ($>1/100$ e $<1/10$): hipotensão, tontura, boca seca.

Reações incomuns ($>1/1.000$ e $<1/100$): agranulocitose (incluindo casos fatais), leucopenia, erupção cutânea medicamentosa, reações cutâneas, choque, rubor.

Reações raras ($>1/10.000$ e $<1/1.000$): reação anafilatoide (principalmente após administração parenteral), reação anafilática, asma (em pacientes com síndrome de asma causada por analgésicos), erupção maculopapular.

Reações muito raras ($<1/10.000$): trombocitopenia, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, insuficiência renal aguda, anúria, nefrite intersticial, proteinúria, oligúria, insuficiência renal.

Reações com frequência desconhecida*: sepse (incluindo casos fatais), choque anafilático (incluindo casos fatais), dispneia, hipersensibilidade, disidrose, taquicardia, hemorragia gastrointestinal, retenção urinária, cromatúria.

* Essas reações adversas não foram observadas em estudos clínicos com BINOSPAN COMPOSTO. Com 95% de certeza, a frequência não é maior que incomum (3/373), mas pode ser menor. Não é possível uma estimativa precisa da frequência, uma vez que as reações adversas não ocorreram no banco de dados do estudo clínico com 373 pacientes.

Agranulocitose e sepse subsequente, incluindo casos fatais; leucopenia e trombocitopenia são presumivelmente reações imunológicas. Elas podem ocorrer mesmo que BINOSPAN COMPOSTO tenha sido administrado em outras ocasiões sem complicações. Há sinais que sugerem que o risco de agranulocitose pode estar elevado se BINOSPAN COMPOSTO for utilizado por mais de uma semana. A agranulocitose se manifesta na forma de febre, calafrios, dor orofaríngea, disfagia, estomatite, rinite, faringite, inflamação do trato genital e inflamação anal. Estes sinais podem ser mínimos em pacientes em uso de antibióticos. A linfadenopatia ou esplenomegalia pode ser leve ou ausente. A taxa de hemossedimentação pode estar acentuadamente aumentada; os granulócitos encontram-se consideravelmente reduzidos ou totalmente ausentes. As contagens de hemoglobina, eritrócitos e plaquetas podem estar alteradas.

Em caso de deterioração imprevista do estado geral do paciente, se a febre não ceder ou reaparecer, ou se houver alterações dolorosas da mucosa oral, nasal e da garganta, recomenda-se enfaticamente que BINOSPAN COMPOSTO seja imediatamente suspenso e que seja consultado um médico mesmo que os resultados dos exames laboratoriais ainda não estejam disponíveis.

Reações mais leves (por exemplo, reações cutâneas e nas mucosas, como prurido, sensação de queimação, eritema, edema assim como dispnéia e distúrbios gastrointestinais) podem levar a reações mais graves (por exemplo, urticária generalizada, edema angioneurótico grave com envolvimento da região laríngea, broncoespasmo grave, arritmia, diminuição da pressão arterial com eventual aumento inicial da pressão arterial). BINOSPAN COMPOSTO deve, portanto, ser imediatamente suspenso se ocorrerem reações cutâneas. Em caso de reações cutâneas graves, consultar imediatamente um médico.

Reações de hipotensão que ocorrem durante ou após o uso podem ser induzidas pela medicação, e não se comportam de forma relacionada com sinais de reações anafilactóides e/ou anafiláticas. Estas reações podem levar a grave queda da pressão arterial.

A excreção de ácido rubazônico, um metabólito inativo da dipirona, pode produzir uma coloração avermelhada na urina, que desaparece com a descontinuação do tratamento.

SUPERDOSE

Sintomas

Butilbrometo de escopolamina

Em casos de superdose podem ser observados efeitos anticolinérgicos.

Dipirona

Após superdose aguda foi observado: náuseas, vômitos, dor abdominal, comprometimento da função renal/insuficiência renal aguda (como nefrite intersticial), retenção urinária, parada respiratória, lesão hepática e, em casos raros, sintomas do sistema nervoso central (tonturas, sonolência, coma, quadros de excitação, convulsões, espasmos clônicos), queda da pressão arterial, ou mesmo choque, taquicardia, retenção de sódio e água com edema pulmonar e cardiopatas.

Após doses muito altas, a eliminação de ácido rubazônico pode provocar alteração avermelhada na cor da urina.

Tratamento

Butilbrometo de escopolamina

Se necessário, administrar drogas parassimpaticomiméticas.

Deve-se procurar com urgência orientação de um oftalmologista no caso de glaucoma. As complicações cardiovasculares devem ser tratadas segundo os princípios terapêuticos usuais. Em caso de paralisia respiratória, deve ser considerada intubação ou respiração artificial.

Pode ser necessária cateterização vesical em caso de retenção urinária. Além disso, devem ser usadas, conforme necessárias, medidas adequadas de suporte.

Dipirona

Não se conhece qualquer antídoto específico para dipirona. Se a administração de dipirona foi recente, podem ser administradas medidas que reduzem a absorção (como carvão ativado) com intuito de limitar a absorção pelo organismo. O principal metabólito (4-MAA) pode ser eliminado por hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão ou filtração plasmática.

O tratamento da intoxicação e prevenção de complicações graves pode necessitar de monitoramento e tratamento intensivo generalizado e específico.

ARMAZENAGEM

Mantenha em temperatura ambiente (15°C a 30 °C), protegido da luz e da umidade.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0715.0016.003-6

Farm. Resp.: Wilson Colombo – CRF-SP 7878

Nº de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Esta bula é atualizada continuamente. Por favor, proceda à sua leitura antes de utilizar o medicamento.

Para sua segurança, mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

CAZI QUÍMICA FARMACÊUTICA INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA

Rua Antonio Lopes, 17 – Jandira/SP

CNPJ: 44.010.437/0001-81

Indústria Brasileira

SAC 0800.7706632

Venda Sob Prescrição Médica.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 12/04/2013



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
--	10457 – SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	NA	NA	1ª submissão