



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-36717800-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2022-36717800-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GASTROLINA COMPUESTA / N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA - DIPIRONA SODICA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA 10 mg - DIPIRONA SODICA 250 mg; aprobada por Certificado N° 46.279.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GASTROLINA COMPUESTA / N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA - DIPIRONA SODICA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA 10 mg - DIPIRONA SODICA 250 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-44368976-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46.279, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-36717800-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.06.29 16:42:27 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.29 16:42:29 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO PARA EL PROFESIONAL DE A SALUD

Industria Argentina

GASTROLINA COMPUESTA N-BUTILBROMURO DE HIOSCINA 10 mg DIPIRONA SODICA 250 mg

Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta

Vía de administración: oral

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

N-butilbromuro de hioscina 10 mg

Dipirona sódica 250 mg

Excipientes: Lactosa 100 mg, Almidón de maíz 45 mg, Povidona K30 22,5 mg, Almidón glicolato de sodio 18 mg, Estearato de magnesio 4,5 mg, HP Opadry II 13,5 mg.

Acción Terapéutica

Antiespasmódico, analgésico y antipirético.

Código ATC: Grupo farmacoterapéutico: butilbromuro de hioscina y analgésicos,
Código ATC: A03DB04.

Indicaciones

Este medicamento está indicado en adultos para el tratamiento sintomático del dolor agudo post-operatorio o post-traumático moderado o intenso. Dolor moderado o intenso de tipo cólico.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

GASTROLINA COMPUESTA es un producto compuesto por la asociación del anti-espasmódico butilbromuro de hioscina y el analgésico derivado de la aminofenazona, dipirona.

Butilbromuro de hioscina ejerce una acción espasmolítica en el músculo liso de los tractos gastrointestinal, biliar y genitourinario. Como derivado del amonio cuaternario, butilbromuro de hioscina no penetra en el sistema nervioso central. En consecuencia, no aparecen efectos adversos a nivel de sistema nervioso central. La acción anticolinérgica periférica resulta del bloqueo ganglionar en la pared visceral, así como de la actividad antimuscarínica.

Dipirona, uno de los principios activos de este medicamento, es una pirazolona analgésica no ácida, no narcótica, con efectos analgésicos, antipiréticos y espasmolíticos. El mecanismo de acción no se ha investigado completamente. Algunos datos indican que dipirona y el principal metabolito (metil-amino-antipirina) pueden tener un modo de acción combinado central (cerebro y médula) y periférico. A dosis supra-terapéuticas puede conseguirse un efecto antiflogístico, el cual puede resultar de una inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Propiedades farmacocinéticas

Butilbromuro de hioscina

Absorción

Como compuesto de amonio cuaternario, butilbromuro de hioscina es altamente polar y en consecuencia solo se absorbe parcialmente por vía oral (8%) o rectal (3%). Tras la administración oral de dosis únicas de butilbromuro de hioscina de entre 20 y 400 mg, se hallaron concentraciones plasmáticas máximas promedio entre 0,11 ng/mL y 2,72 ng/mL a las 2 horas aproximadamente. En el mismo rango de dosis, los valores medios de AUC_{0-tz} variaron entre 0,37 y 14,7 ng h/ml. Las biodisponibilidades absolutas promedio de diferentes formas farmacéuticas, es decir, comprimidos recubiertos, supositorios y solución oral, conteniendo cada una 100 mg de butilbromuro de hioscina, fueron menores del 1 %.

Distribución

Debido a su alta afinidad por los receptores muscarínicos y nicotínicos, butilbromuro de hioscina se distribuye principalmente a las células musculares de las áreas pélvica y abdominal, así como a los ganglios intramurales de los órganos abdominales. La unión a proteínas plasmáticas (albúmina) de butilbromuro de hioscina es de aproximadamente un 4,4%.

Los estudios en animales demuestran que butilbromuro de hioscina no atraviesa la barrera hematoencefálica pero no hay datos clínicos disponibles. Se ha observado que butilbromuro de hioscina (1 mM) interacciona in vitro con el transporte de colina (1,4 nM) en las células epiteliales de placenta humana.

Metabolismo y eliminación

Tras la administración oral de dosis únicas de entre 100 y 400 mg, las semividas terminales de eliminación varían de 6,2 a 10,6 horas. La principal vía metabólica es la rotura hidrolítica de las uniones tipo ester. Butilbromuro de hioscina administrada por vía oral se elimina en las heces y en la orina. Los estudios en hombres muestran que entre el 2% y el 5% de la dosis radioactiva se elimina vía renal tras la administración oral y entre el 0,7% y el 1,6% tras la administración rectal. Aproximadamente el 90% de la radioactividad recuperada se halla en las heces tras la administración oral. La eliminación urinaria de butilbromuro de hioscina es menor del 0,1% de la dosis. El aclaramiento aparente oral promedio tras dosis orales de 100 a 400 mg varió entre 881 y 1420 l/min, mientras que los correspondientes volúmenes de distribución para el mismo rango variaron entre 5,77 y 11,3 x 10⁵ l, probablemente debido a una muy baja disponibilidad sistémica. Los metabolitos eliminados por la vía renal se unen deficientemente a los receptores muscarínicos y por tanto no se considera que contribuyan al efecto de butilbromuro de hioscina.

Dipirona

Absorción

Después de la administración oral, dipirona se absorbe rápida y casi completamente en el tracto gastrointestinal. Se hidroliza en el jugo gástrico a su principal metabolito, 4-metilaminoantipirina (4-MAA), la cual es fácilmente absorbida. Los

niveles plasmáticos máximos de 4-MAA tras la administración oral se alcanzan a las 1 o 2 horas. La ingesta concomitante de alimentos no tiene un efecto relevante en la farmacocinética de dipirona.

Distribución

Ninguno de los metabolitos (ver abajo) se une ampliamente a las proteínas plasmáticas. 4-MAA se une a las proteínas plasmáticas en un 58%. Dipirona puede atravesar la barrera placentaria.

Los metabolitos se excretan en la leche de las madres lactantes.

Metabolismo

El principal metabolito de dipirona, 4-MAA, se metaboliza posteriormente en el hígado por oxidación y desmetilación seguido de una acetilación a 4-formilaminoantipirina (4-FAA), 4-aminoantipirina (4-AA) y 4-acetilaminoantipirina (4-AcAA). El efecto clínico de dipirona puede atribuirse esencialmente al metabolito principal 4-MAA y en cierto grado a 4-AA. Los metabolitos 4-FAA y 4-AcAA parecen ser inactivos farmacológicamente.

Eliminación

En voluntarios sanos, después de la administración oral e intravenosa, se excreta más del 90 % de la dosis en la orina al cabo de 7 días. La vida media de eliminación de dipirona radiomarcado es de unas 10 horas.

Para 4-MAA, la vida media de eliminación después de una dosis única por vía oral es de 2,7 horas; para los demás metabolitos principales la vida media de eliminación es de 3,7 a 11,2 horas.

Los niños eliminan los metabolitos más rápidamente que los adultos.

En voluntarios sanos de edad avanzada la vida media de eliminación de 4-MAA fue significativamente superior y el aclaramiento total fue significativamente inferior respecto a adultos jóvenes. En pacientes con insuficiencia hepática, las semividas de eliminación de 4-MAA y 4-FAA se triplicaron. En pacientes con la función renal alterada, se reduce la eliminación de algunos metabolitos (4-AcAA, 4-FAA). Por lo tanto, se debe evitar la administración de dosis elevadas en sujetos con la función hepática y renal alterada.

General

Todos los metabolitos de dipirona muestran una farmacocinética no lineal. No se conoce la relevancia clínica de este hecho. Para tratamientos a corto plazo, la acumulación de metabolitos tiene una importancia menor.

Datos preclínicos sobre seguridad

La tolerancia sistémica y local de butilbromuro de hioscina y dipirona ha sido estudiada por separado en diversas vías, después de dosis únicas y repetidas, en diversas especies animales y en ensayos clínicos. En base a los resultados, ambos compuestos solos y en asociación son bien tolerados, tienen un bajo índice de toxicidad y no son mutagénicos ni cancerogénicos, según los datos de los que se dispone.

Con la asociación, no se observaron efectos tóxicos nuevos o potenciados de butilbromuro de hioscina o de dipirona.

En los estudios de toxicidad a dosis única, los valores DL50 fueron 350 mg/kg (butilbromuro de hioscina: dipirona 1:25) o 700 mg/kg (1:50) i.v. e, igualmente, 2.000 mg/kg i.m. en ratas.

Los síntomas de butilbromuro de hioscina, tales como sedación, disnea, convulsiones y temblor se solaparon con la somnolencia debida a la dipirona.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas, butilbromuro de hioscina+ dipirona = 1+25 ó 1+50 mg/kg i.v. e i.m. fueron bien tolerados localmente y sistémicamente, cuando se administraron a ratas durante 4 semanas.

A dosis mayores aparecieron ataxia y convulsiones y necrosis prolongada del músculo en el punto de inyección. Altas concentraciones de metamizol ocasionaron anemia, debida a la acción hemolítica. Paralelamente a un aumento en la ingesta de agua, la densidad de la orina disminuyó.

Hubo un incremento en los pesos hepáticos. Todos los hallazgos fueron reversibles. Dosis de 9+225 ó 9+450 mg/kg i.v. y 40+1.000 mg/kg i.m. fueron letales para el 10-30% de las ratas.

Aunque no se han realizado estudios de dosis repetidas por vía oral con la asociación, el amplio espectro de estudios disponibles con ambos productos por separa-

do y en asociación no indica ningún riesgo para el uso oral de la asociación en el hombre.

Butilbromuro de hioscina y metamizol solos no fueron embriotóxicos ni teratogénicos en estudios en ratas y en conejos, ni la fertilidad resultó alterada en estudios en ratas.

POSOLOGÍA HABITUAL Y MODO DE USO

La dosis se establece en función de la intensidad del dolor y la sensibilidad de cada persona al tratamiento con Gastrolina Compuesta. Es muy importante escoger la dosis más baja que controle el dolor.

La administración del medicamento está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos y a medida que éstos desaparezcan deberá disminuirse la dosis y posteriormente suspenderse la medicación.

No debe utilizarse este medicamento durante un largo periodo de tiempo ni a dosis mayores sin la prescripción de un médico.

La dosis habitual es la siguiente:

Adultos

1 a 2 comprimidos 3 veces por día.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de este medicamento en niños ni en adolescentes (menores de 18 años) ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia en estos pacientes.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada, pacientes debilitados y pacientes con aclaramiento de creatinina disminuido.

La dosis se debe reducir en personas de edad avanzada, en pacientes debilitados y en aquellos con aclaramiento de creatinina disminuido, ya que la eliminación de los metabolitos de dipirona se puede retrasar.

Insuficiencia renal y hepática

Dado que en los casos de insuficiencia renal o hepática la velocidad de eliminación disminuye, se debe evitar la administración de dosis elevadas repetidas. En

tratamientos de corta duración no es necesaria una reducción de la dosis. Hasta la fecha, no se dispone de experiencia suficiente en tratamientos prolongados en pacientes con insuficiencia hepática y renal grave.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos deben ingerirse enteros con agua, sin masticar.

CONTRAINDICACIONES

-Hipersensibilidad conocida a pirazolona o pirazolidinas (p. ej. dipirona, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona) o a butilbromuro de hioscina o a alguno de los excipientes incluidos en la composición del medicamento.

Esto incluye pacientes que hayan presentado, por ejemplo, una agranulocitosis tras la utilización de alguna de estas sustancias.

- pacientes con síndrome conocido de asma por analgésicos o pacientes con intolerancia conocida a los analgésicos del tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes con broncoespasmo u otras formas de reacción anafilactoide en respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos, como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno
- pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea (p.ej. después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético
- pacientes con deficiencia genética de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis)
- pacientes con porfiria hepática intermitente agudo (riesgo de provocar un ataque de porfiria)
- glaucoma
- hipertrofia de próstata con retención urinaria
- estenosis mecánica del tracto gastrointestinal
- íleo paralítico u obstructivo
- taquicardia

- megacolon
- miastenia gravis
- tercer trimestre del embarazo

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

Dolor abdominal de origen desconocido

En caso de que el dolor abdominal grave y de origen desconocido persista o empeore, o se presente con síntomas como fiebre, náuseas, vómitos, cambios en las defecaciones, dolor abdominal con la palpación, disminución de la tensión arterial, desmayo o presencia de sangre en heces, debe investigarse la causa de los síntomas.

Reacciones hematológicas (tales como agranulocitosis o pancitopenia)

Gastrolina Compuesta contiene dipirona, derivado de la pirazolona, que presenta riesgo de causar agranulocitosis, lo cual es raro, pero puede poner en riesgo la vida (ver Reacciones adversas).

Si aparecen signos clínicos de reacciones hematológicas (tales como agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia o pancitopenia), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Gastrolina Compuesta y se debe controlar el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria) hasta que vuelva al nivel normal (ver Reacciones adversas).

No se puede esperar a disponer de los resultados de las pruebas analíticas para interrumpir el tratamiento. Debe advertirse a todos los pacientes que consulten a un médico inmediatamente si durante el tratamiento con Gastrolina Compuesta aparecen signos y síntomas que sugieran discrasia sanguínea (por ejemplo malestar general, infección, fiebre persistente, contusiones, sangrado o palidez).

Los pacientes que experimentan una reacción inmunológica a Gastrolina Compuesta tal como agranulocitosis, también presentan un alto riesgo de reaccionar de modo similar a otras pirazolonas y pirazolidinas.

Reacciones anafilácticas/anafilactoides

Debe tenerse en cuenta, al escoger la vía de administración, que el riesgo de experimentar reacciones anafilácticas o anafilactoides con Gastrolina Compuesta es mayor cuando se utiliza la vía parenteral.

El riesgo de reacciones anafilactoides potencialmente graves con Gastrolina Compuesta es claramente más elevado en pacientes con:

- síndrome de asma por analgésicos o intolerancia a los analgésicos del tipo urticaria angioedema
- asma bronquial, especialmente en presencia de rinosinusitis y pólipos nasales
- urticaria crónica
- intolerancia a colorantes (por ejemplo tartracina) y/o conservantes (por ejemplo benzoatos)
- intolerancia al alcohol. Estos pacientes reaccionan incluso a pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas con síntomas como estornudos, lagrimeo y eritema facial intenso. Una intolerancia al alcohol de este tipo puede indicar un síndrome de asma por analgésicos no diagnosticado hasta la fecha (ver Interacciones).

Dipirona presenta riesgo de causar shock, lo cual es raro pero puede poner en riesgo la vida. La probabilidad de presentar un shock anafiláctico es mayor en los pacientes predispuestos.

Por lo tanto, cuando se utilice Gastrolina Compuesta en pacientes con asma o atopia, se requiere precaución especial.

Antes de la administración de Gastrolina Compuesta, debe interrogarse al paciente adecuadamente. En pacientes con alto riesgo de presentar reacciones anafilactoides, sólo debe administrar Gastrolina Compuesta tras evaluar los riesgos potenciales en relación al beneficio esperado. Si se administra Gastrolina Compuesta en estos casos, el paciente debe ser controlado de cerca y debe garantizarse la disponibilidad de ayuda de emergencia.

Los pacientes que presentan una reacción anafiláctica u otras reacciones inmunológicas a Gastrolina Compuesta también presentan un alto riesgo de reaccionar de modo similar a otras pirazolonas, pirazolidinas y otros analgésicos no narcóticos.

Reacciones aisladas de hipotensión

Gastrolina Compuesta puede provocar reacciones de hipotensión. Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y es más probable que se produzcan tras la administración parenteral.

El riesgo de experimentar este tipo de reacciones también se ve incrementado en caso de:

- pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial preexistente, hipovolemia o deshidratación, inestabilidad circulatoria o insuficiencia circulatoria incipiente (p. ej. En pacientes con ataque al corazón o politraumatismo)
- pacientes con fiebre alta

Por ello, en estos pacientes es esencial un diagnóstico preciso y una estrecha monitorización.

Pueden ser necesarias medidas preventivas (p. ej. estabilización de la circulación) para reducir el riesgo de una reacción de hipotensión. Gastrolina Compuesta requiere una supervisión estrecha de los parámetros hemodinámicos cuando se usa en pacientes en los que debe evitarse por completo la caída de la presión arterial, como por ejemplo en pacientes con cardiopatía coronaria grave o con estenosis importante de los vasos sanguíneos cerebrales.

Reacciones cutáneas graves

Durante el tratamiento con dipirona se notificaron reacciones cutáneas potencialmente mortales, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET). Si aparecen signos o síntomas de SSJ o de NET (tales como un exantema cutáneo con frecuencia progresivo con ampollas o lesiones en la mucosa) debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Gastrolina Compuesta y no reanudarse nunca.

Debe informarse a los pacientes sobre los signos y síntomas que pueden alertar de la aparición de las reacciones cutáneas graves mencionadas, para que en caso de que aparezcan acudan a su médico y éste pueda monitorizar dichas lesiones, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

Hemorragia gastrointestinal

Se han descrito casos de hemorragia gastrointestinal en pacientes tratados con dipirona. Muchos pacientes habían recibido de forma concomitante otros tratamientos asociados con la hemorragia gastrointestinal (tales como AINEs) o habían sufrido una sobredosis de dipirona.

Daño hepático inducido por fármacos

Se han reportado casos de hepatitis aguda de patrón predominantemente hepatocelular en pacientes tratados con Dipirona, con un comienzo desde pocos días a pocos meses luego del inicio del tratamiento. Los signos y síntomas incluyen elevación de enzimas hepáticas séricas con o sin ictericia, frecuentemente en el contexto de otras reacciones de hipersensibilidad al fármaco (ej.: erupción en piel, discrasia sanguínea, fiebre y eosinofilia) o acompañados de características de hepatitis autoinmune. La mayoría de los pacientes se recuperaron luego de discontinuar el tratamiento con Dipirona; sin embargo, en casos aislados se reportó la progresión a insuficiencia hepática aguda requiriendo de trasplante de hígado.

El mecanismo de la Dipirona con respecto al daño hepático inducido no se encuentra claramente dilucidado, pero los datos indican un mecanismo inmunoalérgico.

Los pacientes deben ser instruidos para contactar a sus médicos en caso que aparezcan síntomas sugestivos de daño hepático. En estos pacientes se debe suspender la Dipirona y evaluar la función del hígado.

Dipirona no debe administrarse nuevamente en pacientes con un episodio de lesión hepática durante el tratamiento con dicho fármaco, en quienes no se haya determinado ninguna otra causa para el daño en hígado.

Presión intraocular

La administración de medicamentos anticolinérgicos tales como butilbromuro de hioscina en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no diagnosticado y por

tanto no tratado puede producir aumento de la presión intraocular. Por lo tanto, se debe advertir al paciente que si después de la administración de Gastrolina Compuesta presenta rojez y dolor en el ojo junto con pérdida de visión, debe acudir inmediatamente al oftalmólogo.

Riesgo en poblaciones especiales

En pacientes de edad avanzada o pacientes con la función renal o hepática alterada, Gastrolina Compuesta sólo se debe utilizar tras una valoración del balance beneficio-riesgo y deben tomarse las medidas de precaución adecuadas. (Ver posología)

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de Lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Metrotexato

La administración concomitante de dipirona con metotrexato puede aumentar la toxicidad sanguínea de metotrexato especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, debe evitarse esta combinación.

Clorpromazina

El uso concomitante de dipirona y clorpromazina puede provocar hipotermia grave.

Ácido acetilsalicílico

Dipirona puede disminuir el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico si se administran de forma concomitante. Por lo tanto, Gastrolina Compuesta debe utilizarse con precaución en pacientes que están tomando dosis bajas de ácido acetilsalicílico como protección cardiaca.

Inducción farmacocinética de enzimas metabolizadoras:

Dipirona **puede inducir a enzimas metabolizadoras incluyendo CYP2B6 y CYP3A4. La administración conjunta de Dipirona con Bupropión, Efavirenz, Metadona, Valproato, Ciclosporina, Tacrolimus o Sertralina**, puede ocasionar una reducción en las concentraciones plasmáticas **de estos medicamentos con una potencial disminución de su eficacia clínica**. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando Dipirona se administre en forma conjunta; **debería monitorearse la respuesta clínica y/o las concentraciones de los fármacos según sea apropiado**.

Medicamentos con efectos anticolinérgicos

Gastrolina Compuesta puede potenciar el efecto anticolinérgico de fármacos como los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, quini-dina, amantadina, disopiramida y otros anticolinérgicos (por ejemplo tiotropio, ipratropio y compuestos similares a atropina).

Antagonistas dopaminérgicos

El tratamiento concomitante con antagonistas dopaminérgicos tales como la metoclopramida, puede dar como resultado la disminución del efecto de ambos fármacos en el tracto gastrointestinal.

Medicamentos beta adrenérgicos

Gastrolina Compuesta puede potenciar los efectos taquicárdicos de los fármacos betaadrenérgicos.

Alcohol

Los efectos del alcohol y Gastrolina Compuesta pueden potenciarse si se administran conjuntamente.

Interacciones adicionales de las pirazolonas

Las pirazolonas pueden también interaccionar con anticoagulantes orales, captopril, litio y triamtereno.

La eficacia de los antihipertensivos y diuréticos puede verse afectada por las pirazolonas. Se desconoce hasta qué punto estas interacciones están causadas por dipirona.

Gastrolina Compuesta puede alterar el efecto de otros fármacos como la digoxina.

Interferencia con análisis de laboratorio

En pacientes diabéticos, los derivados de la pirazolona pueden afectar el ensayo de azúcar sanguíneo enzimático por el método de la glucosa-oxidasa (DOG)

Alteraciones en los valores de pruebas de laboratorio:

El uso concurrente de anticolinérgicos puede antagonizar el efecto de pentagastina e histamina en la evaluación de la función secretoria del ácido gástrico: no se recomienda la administración de Gastrolina Compuesta durante las 24 horas previas a la prueba.

Estudios de vaciado gástrico con radionúclidos: el uso de anticolinérgicos puede dar una demora en el vaciado gástrico.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de Gastrolina Compuesta durante el embarazo.

Después de utilizar butilbromuro de hioscina, los estudios preclínicos en ratas y conejos no mostraron efectos embriotóxicos ni teratogénicos.

Los datos disponibles relativos al uso de dipirona en mujeres embarazadas son limitados.

Según los datos publicados de mujeres embarazadas expuestas a dipirona durante el primer trimestre (n=568), no se han encontrado pruebas de efectos teratogénicos ni embriotóxicos. En determinados casos, las dosis únicas de dipirona durante el primer y segundo trimestre podrían ser aceptables cuando no existan otras opciones de tratamiento. Sin embargo, en general, no se recomienda el uso de dipirona durante el primer y segundo trimestre. El uso de dipirona durante el tercer trimestre está asociado a fetotoxicidad (insuficiencia renal y constricción del ductus arteriosus) y, por lo tanto, su uso está contraindicado durante el tercer trimestre de embarazo (ver Contraindicaciones). En caso de uso accidental de dipirona durante el tercer trimestre, el líquido amniótico y el ductus arteriosus se deben controlar mediante ecografía y ecocardiografía.

Dipirona atraviesa la barrera placentaria.

En animales, dipirona provocó toxicidad para la reproducción, pero no efectos teratógenos.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad durante la lactancia de butilbromuro de hioscina. Sin embargo, no se han notificado efectos adversos sobre el neonato.

Los productos de degradación de dipirona se excretan en la leche materna en cantidades considerables y no se puede excluir que exista riesgo para el lactante. Por lo tanto, se debe evitar el uso repetido de dipirona durante la lactancia. En caso de una única administración de dipirona se aconseja recoger y desechar la leche materna durante 48 horas desde su administración.

Fertilidad

No se han realizado estudios de los efectos sobre la fertilidad en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

A las dosis recomendadas de dipirpona, no son de esperar efectos adversos sobre la capacidad de concentración y de reacción. Por precaución, al menos en el caso de que se utilicen dosis más altas, debe tenerse en cuenta que la capacidad de reacción puede verse afectada, y debe advertirse a los pacientes que eviten conducir, manejar maquinaria y realizar actividades peligrosas. Esto es especialmente aplicable cuando se ha consumido alcohol.

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia de las reacciones adversas se ha descrito utilizando el convenio de frecuencias MedDRA: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$) raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

poco frecuentes: leucopenia, agranulocitosis (incluyendo casos mortales)
muy raras: trombocitopenia
frecuencia no conocida: sepsis (incluyendo casos mortales), anemia aplásica, pancitopenia (incluyendo casos mortales)

Se supone que estas reacciones son de naturaleza inmunológica. Pueden aparecer incluso cuando ya se haya utilizado Gastrolina Compuesta con anterioridad sin complicaciones.

Existen señales que sugieren que el riesgo de agranulocitosis puede ser elevado si se usa Gastrolina Compuesta durante más de una semana. La agranulocitosis se manifiesta en forma de fiebre, escalofríos, dolor orofaríngeo, disfagia, estomatitis, rinitis, faringitis, inflamación del tracto genital e inflamación anal. Estas señales pueden ser mínimas en pacientes que estén tomando antibióticos. Existe una linfadenopatía o esplenomegalia pequeña o inexistente. La velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos se incrementa notablemente y los granulocitos se reducen de manera considerable o desaparecen del todo. La hemoglobina, el recuento de glóbulos rojos y el recuento de plaquetas pueden ser anormales.

Se recomienda encarecidamente interrumpir inmediatamente el tratamiento con Gastrolina Compuesta y consultar a un médico, no sólo cuando los resultados de las pruebas de laboratorio están disponibles sino cuando se produce un deterioro inesperado en el estado general del paciente, cuando la fiebre no remite o reaparece o si hay cambios dolorosos en la mucosa de la boca, nariz y garganta.

Trastornos del sistema inmunológico, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

poco frecuentes: erupción medicamentosa, reacción cutánea
raras: reacción anafiláctica, reacción anafilactoide (especialmente tras la administración parenteral), asma (en pacientes con síndrome asmático por analgésicos), exantema maculopapuloso

muy raras: necrólisis tóxica epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson
frecuencia no conocida: shock anafiláctico (incluyendo casos mortales), disnea,
 hipersensibilidad, sudoración anormal

Las reacciones más leves (p. ej., reacciones en piel y mucosas como prurito, sensación de quemazón, eritema, hinchazón, así como disnea y molestias gastrointestinales) pueden progresar hasta formas más graves (p. ej. urticaria generalizada, angioedema grave incluyendo la zona de la laringe, broncoespasmo grave, arritmias, disminución de la presión arterial algunas veces precedida por un aumento de la presión arterial).

Por lo tanto, el tratamiento con Gastrolina Compuesta debe interrumpirse inmediatamente si aparecen reacciones en la piel. En caso de reacciones cutáneas graves, debe consultarse inmediatamente a un médico.

Las reacciones anafilácticas pueden presentarse durante o inmediatamente después de la administración, pero también horas más tarde. Sin embargo, las reacciones suelen presentarse durante la primera hora después de la administración. Tan pronto como aparezcan signos/síntomas de anafilaxis, debe iniciarse un tratamiento adecuado.

Trastornos cardiacos

frecuencia no conocida: taquicardia, síndrome de Kounis

Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión, mareo

poco frecuentes: shock, rubor

Las reacciones de hipotensión que se presentan durante o después de la administración pueden ser inducidas por fármacos y no van acompañadas de otros signos de reacciones anafilactoides y/o anafilácticas. Una reacción de este tipo puede ocasionar una disminución crítica de la presión arterial. Una inyección intravenosa rápida aumenta el riesgo de reacciones hipotensivas.

En caso de fiebre muy elevada, o después de una inyección demasiado rápida, puede producirse una disminución crítica dosis-dependiente en la presión arterial sin otros signos de intolerancia a medicamentos.

Trastornos gastrointestinales

frecuentes: sequedad de boca

frecuencia no conocida: hemorragia gastrointestinal

Trastornos renales y urinarios

muy raras: fallo renal agudo, anuria, nefritis intersticial, oliguria, proteinuria, insuficiencia renal

frecuencia no conocida: retención urinaria, cromaturia

La excreción de ácido rubazónico, un metabolito inocuo de dipirona, puede causar una coloración roja de la orina, la cual desaparece al suspender el tratamiento.

Trastornos hepatobiliares

frecuencia desconocida: lesión hepática inducida por fármacos, incluida hepatitis aguda, ictericia, aumento de las enzimas hepáticas (ver sección Advertencias)

Comunicación de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de GASTROLINA COMPUESTA a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas:

Butilbromuro de hioscina

En caso de sobredosis pueden aparecer efectos anticolinérgicos.

Dipirona

Después de una sobredosis aguda se han notificado náuseas, vómitos, dolor abdominal, deterioro de la función renal/insuficiencia renal aguda (p. ej. manifestada como una nefritis intersticial), retención urinaria, parálisis respiratoria, daño hepático y (en ocasiones más raras) síntomas del sistema nervioso central (mareo, somnolencia, coma, agitación, convulsiones, calambres clónicos), disminución de la presión arterial o incluso shock, taquicardia, retención de sodio y líquido con edema pulmonar en pacientes cardíacos.

Después de administrar dosis muy altas, la excreción del metabolito ácido rubazónico puede causar coloración rojiza de la orina.

Tratamiento:

Butilbromuro de hiosciamina

Deben administrarse fármacos parasimpaticomiméticos cuando sea necesario.

Debe consultarse urgentemente con el oftalmólogo en caso de glaucoma.

Las complicaciones cardiovasculares deben tratarse según los principios terapéuticos habituales. En caso de parálisis respiratoria debe considerarse la intubación o la respiración artificial. Puede requerirse cateterización en caso de retención urinaria. Además, deben utilizarse las medidas de soporte necesarias según se requiera.

Dipirona

No se conoce ningún antídoto específico para dipirona. Sólo si se ha administrado dipirona recientemente pueden intentarse medidas destinadas a reducir la absorción (por ejemplo, carbón activado) para intentar limitar la absorción sistémica. El

metabolito principal (4-Nmetilaminoantipirina) puede eliminarse mediante hemo-
diálisis, hemofiltración, hemoperfusión o filtración del plasma.

El tratamiento de la intoxicación y la prevención de complicaciones graves, puede
requerir seguimiento y tratamiento médico intensivo general y específico.

Medidas de urgencia para casos de intolerancia grave a fármacos (shock)

Cuando se produzcan los primeros síntomas (p. ej. reacciones cutáneas como ur-
ticaria y rubor, inquietud, cefaleas, sudoración profusa, náuseas) la administra-
ción debe interrumpirse inmediatamente.

Se debe instaurar un acceso venoso. Además de las medidas de urgencia habi-
tuales, como inclinar la cabeza y la parte superior del cuerpo hacia atrás, mante-
ner las vías respiratorias libres de obstrucción y administrar de oxígeno, puede
ser necesaria la administración de simpaticomiméticos, expansores del plasma o
glucocorticoides.

***"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más
cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:***

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"

Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C

Presentación

Envases con 10, 20 y 50 comprimidos recubiertos

Envases con 500 y 1000 comprimidos recubiertos de Uso Hospitalario Exclusivo.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46.279

Director Técnico: Saez, Gabriel. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5 (C1619IEA)
Garín (Pdo. de Escobar) - Pcia. de Buenos Aires
TE (03327) 452629
www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Fecha de última revisión:


anmat
SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-36717800 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.05.05 10:50:34 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.05 10:50:34 -03:00