

# EDERAL

Bromuro de pinaverio + Simeticona

Cápsulas blandas

**Antiespasmódico, regulador del tránsito intestinal y antiflatulento**

## COMPOSICIÓN:

Cada cápsula blanda contiene pinaverio bromuro 100 mg y simeticona 300 mg

## FARMACOLOGÍA

**El bromuro de pinaverio** ( $C_{26}H_{41}Br_2NO_4$ ) es un derivado del amonio cuaternario, el cual se encuentra asociado a un anillo aromático. El grupo tetraalquilamonio se encuentra unido a un grupo morfolinio. El bromuro de pinaverio se diferencia del grupo de medicamentos calcioantagonistas considerados como convencionales, como las dihidropiridinas, fenilquilaminas o las benzodiazepinas, debido a su alta afinidad selectiva sobre los canales de calcio de la musculatura lisa del tracto gastrointestinal.

Los canales de calcio son poros macromoleculares que permiten el ingreso de los iones de calcio procedentes del espacio extracelular hacia el interior de la célula muscular lisa. Diversos estudios han demostrado la existencia de un intrincado y complejo sistema de canales, por los cuales circulan los iones de calcio actuando como moduladores de la actividad motora del sistema neuroentérico del tubo digestivo.

Estos canales pueden ser divididos en tres grandes categorías; los canales de calcio voltaje-dependientes o voltage operated channels (VOCs), los canales dependientes de receptores muscarínicos o receptor (muscarinic)-operated channels (ROCs) y finalmente los canales almacén-dependientes o store-operated channels (SOCs). La activación de los canales voltaje-dependientes (VOCs), responden a los cambios que ocurren en el potencial de membrana de la célula muscular lisa del intestino. En contraste, los canales dependientes de receptores muscarínicos (ROCs), son relativamente insensibles al voltaje y solamente son activados mediante sustancias agonistas que actúan sobre los receptores de la proteína G acoplada y finalmente, los canales almacén-dependientes son activados ante la depleción de los reservorios de calcio del sistema retículo endoplásmico. Los canales de calcio voltaje-dependientes (VOCs), pueden ser a su vez subclasificados de acuerdo con el “flujo” de iones de calcio que pasa a través de dichos canales, en canales de calcio de flujo lento tipo “L” o de larga duración (long lasting) y en canales de flujo rápido tipo “T” o transitorios (transient). Adicionalmente, cabe destacar que se ha detectado la presencia de canales de calcio tipo “N” (neuronal) voltaje-dependientes (VOCs) con características mixtas de activación, en el sistema enteroneuronal del tubo digestivo que interactúan con los otros sistemas de canales.

En diversos estudios en in vitro como in vivo se ha demostrado que el bromuro de pinaverio tiene una potente afinidad selectiva para unirse a los canales de calcio “lentos” voltaje-dependientes (VOCs tipo “L”) localizados en la superficie externa de la pared de las células de la musculatura lisa intestinal, bloqueando de esta manera la entrada de calcio a dichos canales y evitando la actividad contráctil del intestino. La afinidad y la actividad bloqueadora del bromuro de pinaverio son constante e independiente de las condiciones de activación o reposo de la célula muscular intestinal. Los canales de calcio “lentos” voltaje-dependientes (VOCs tipo “L”) son un grupo de proteínas de la membrana celular de las células musculares lisas del tubo digestivo, que consisten en un grupo de 5 subunidades a las cuales se les ha asignado una letra de las cuatro primeras letras del alfabeto griego (i.e.  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , y finalmente  $\delta$ ), y que se encuentran dispuestas a manera de un canal cilíndrico sobre la membrana celular. El bromuro de pinaverio interactúa

directa y específicamente sobre la subunidad  $\alpha_1$  disminuyendo y regulando de esta manera el flujo de iones de calcio al interior de la célula.

La acción tópica o local del bromuro de pinaverio aunado a la afinidad selectiva que este compuesto tiene hacia los canales de calcio lentos tipo "L" voltaje dependientes, le confiere a la molécula una eficaz actividad espasmolítica y normorreguladora del tránsito intestinal, lo que se traduce en un adecuado alivio del dolor abdominal y/o malestar, así como la capacidad para controlar los trastornos del hábito intestinal que habitualmente se presentan en los trastornos funcionales asociados a dolor, especialmente en el síndrome de intestino irritable (SII), con un excelente perfil de seguridad.

Una de las propiedades farmacocinéticas más importantes que poseen los compuestos derivados del amonio cuaternario como el bromuro de pinaverio, es su baja biodisponibilidad debido a su pobre absorción sistémica. Las características fisicoquímicas de estos compuestos, con una carga polar permanentemente activada, les permite permanecer en la luz del tracto intestinal donde ejercen su actividad relajante muscular mediante una actividad prácticamente tópica o local. La velocidad de absorción de estos compuestos a través de la mucosa intestinal depende básicamente de tres mecanismos: Transporte pasivo, el cual es proporcional a la concentración del compuesto en la luz intestinal, el transporte activo cuyo grado de saturación depende de la relación dosis-tiempo, y finalmente un sistema de secreción activa de igual forma dependiente de la relación dosis-tiempo.

El bromuro de pinaverio tiene una baja biodisponibilidad que oscila entre 8-10%. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en una hora, siendo la semi-vida de eliminación de 1.5 horas. El fármaco se une en un 97% a las proteínas del plasma. Tiene un excelente y extenso metabolismo hepático con excreción bilio-fecal, a través de la desmetilación de su grupo metoxi, hidroxilación del anillo norpinanil y la eliminación del grupo benzílico con la subsecuente apertura del anillo morfolínico

**La simeticona o dimetilpolisiloxano**  $[-(\text{CH}_3)_2\text{SiO}]_n$ , es una mezcla líquida de polímeros lineales de siloxanos completamente metilados, cuyos extremos finalizan con grupos terminales trimetilsiloxi. La particular estructura química de este silicón inerte le confiere propiedades antiespumosas y repelentes al agua, lo cual provoca a su vez una disminución de la tensión superficial de las burbujas mucogaseosas, causando su coalescencia y, por lo tanto, su desintegración. En diversos estudios de farmacocinética y farmacodinamia realizados en varios modelos animales y en humanos, se ha demostrado que, debido al grado de polimerización, la molécula de simeticona no se absorbe a lo largo del tracto digestivo después de su administración oral. Los estudios de toxicidad aguda oral, inhalada o de contacto dermatológico en el humano, han sido negativos. Las propiedades carminativas y antiflatulentas de la simeticona permiten la adecuada eliminación de burbujas de gas del tracto gastrointestinal aliviando de esta manera la distensión abdominal generalmente asociada a los trastornos funcionales digestivos. Es plenamente conocido que los síntomas relacionados con gas intestinal, presente en 49 a 76% de los pacientes con Síndrome de Intestino Irritable (SII), se deben generalmente a dos motivos principales: por un aumento en la producción de gas con mecanismos de eliminación preservados (i.e. aerofagia, meteorismo y flatulencias), y por una producción de gas normal, pero con mecanismos de eliminación alterados (i.e. distensión abdominal postprandial).

Los mecanismos que producen la retención y la intolerancia al gas en los pacientes con trastornos funcionales parecen estar relacionados con un deficiente control reflejo del tránsito de gas.

Estudios recientes demuestran que los pacientes con distensión abdominal pueden presentar respuestas reflejas anómalas a los estímulos mecánicos (distensión intestinal), que no consiguen acelerar el tránsito de gas y prevenir su retención como lo hacen los sujetos sanos. Asimismo, los pacientes con Síndrome de Intestino Irritable presentan respuestas reflejas anómalas a los

estímulos químicos intestinales normales. Así, por ejemplo, cuando se infunden lípidos en el duodeno a concentraciones fisiológicas, concentraciones que no alteran el tránsito de gas en sujetos sanos, mientras que los pacientes con trastornos funcionales responden con un entecimiento añadido a su ya de por sí lento tránsito de gas, con mayor retención de este, con la consecuente distensión abdominal.

No se absorbe y es eliminada en las heces. Por tratarse de una molécula inerte, no es transformada por la flora gastrointestinal.

## **INDICACIONES**

BROMURO DE PINAVERIO / SIMETICONA, tratamiento integral con triple mecanismo de acción (antiespasmódico, regulador del tránsito intestinal y antiflatulento), indicado en el Síndrome de Intestino Irritable (SII) caracterizado por dolor o malestar abdominal (hiperalgesia visceral y alodinia) asociado a trastornos en la frecuencia o consistencia de la evacuación intestinal en cualquiera de sus variantes (constipación predominante, diarrea predominante o alternante constipación-diarrea), colon irritable, colitis nerviosa, colopatías funcionales. Disfunciones intestinales inespecíficas de la motilidad intestinal y otros padecimientos funcionales asociados con meteorismo como la distensión abdominal funcional.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. También está contraindicado en personas con úlcera de estómago, úlcera duodenal o esofagitis.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Precauciones generales: ninguna de importancia.

El bromuro de pinaverio ha mostrado su seguridad y hasta el momento, ningún estudio ha reportado algún efecto potencial sobre carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis o fertilidad en humanos o animales de laboratorio. La simeticona, referida en diversas farmacopeas como antiflatulento, no reporta efectos toxicológicos durante su administración oral en modelos animales en ratas o ratones. Asimismo, no se han encontrado datos potenciales de carcinogenicidad, mutagenicidad o fertilidad. No se han reportado a la fecha alteraciones en pruebas de laboratorio.

**Embarazo:** No hay datos adecuados de uso del bromuro de pinaverio en mujeres gestantes.

Los estudios realizados con animales son insuficientes con respecto a los efectos sobre el embarazo y/o el desarrollo embrional/fetal y/o el parto y/o el desarrollo postnatal. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. Bromuro de pinaverio no se debe administrar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Además, se ha de tener en cuenta la presencia de bromo. La administración de bromuro de pinaverio al final del embarazo puede afectar neurológicamente al recién nacido (hipotonía, sedación). No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

**Lactancia:** La información sobre la excreción de bromuro de pinaverio en la leche materna en humanos y animales es insuficiente. Los datos fisicoquímicos y farmacodinámicos/toxicológicos disponibles indican una excreción de bromuro de pinaverio en la leche materna y no se puede excluir un riesgo para el lactante. Bromuro de pinaverio no se debe administrar en período de lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

**Pediatría:** Administrar en niños sólo cuando esté claramente indicado, existe solo una experiencia pediátrica limitada.

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

#### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

No se han reportado a la fecha interacciones medicamentosas para el bromuro de pinaverio y la simeticona.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

El bromuro de pinaverio, por su efecto local, presenta baja incidencia de reacciones secundarias y adversas. Sin embargo, se han reportado algunos casos aislados de molestias como dolor abdominal, prurito, rash, regurgitación y disfagia. Por su parte, a la fecha no se han reportado reacciones secundarias y adversas debidas a la administración de simeticona.

#### **POSOLOGÍA**

Administración oral.

El tratamiento farmacológico habitual del paciente con Síndrome de Intestino Irritable en cualquiera de sus variantes “diarrea predominante”, “constipación predominante” o bien “alternante”, requiere generalmente para el adecuado control de los síntomas de una dosis de una (1) cápsula de BROMURO DE PINAVERIO / SIMETICONA dos veces al día, 10 a 15 minutos antes del desayuno y de la comida. Algunos casos severos o de difícil control, pueden requerir incremento de dosis a una (1) cápsula de PINAVERIO / SIMETICONA tres veces al día.

Los pacientes con Síndrome de Intestino Irritable (SII) poseen mecanismos reguladores de la motilidad gastrointestinal alterados ante la presencia de los componentes lipídicos de la dieta. Esto resulta en un estado de hipersensibilidad y disfunción en la propulsión del gas intraluminal, por lo que es aconsejable instruir al paciente sobre las ventajas de restringir el consumo de la grasa dietética a no más de 20% de la composición dietética diaria.

El conveniente tamaño de las cápsulas de PINAVERIO / SIMETICONA está diseñado para facilitar el proceso de deglución prácticamente en cualquier tipo de paciente (e.g. adolescentes y pacientes ancianos).

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Los datos obtenidos de los estudios de toxicidad del bromuro de pinaverio y la simeticona, no indican ningún riesgo potencial de toxicidad para ambos compuestos por sobredosificación. Sin embargo, en el caso de presentarse algún evento o episodio de ingesta por sobredosis accidental o intencionada que manifieste datos clínicos de intoxicación aguda, concurrir al hospital más cercano.

#### **PRESENTACIÓN COMERCIAL**

Caja con Blíster de PVC/PVDC/Aluminio conteniendo 10 cápsulas de gelatina blanda, conteniendo 100 mg de bromuro de pinaverio y 300 mg de simeticona.

#### **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Balboa A, Ciriza C, Delgado-Aros S, Fernández -Bañares F, Mearín F, Mínguez M, Rey E, Sierra J. DOCUMENTO DE ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE. Asociación Española de Gastroenterología. 2017
- 2.- Kwang Jae Lee. Pharmacologic Agents for Chronic Diarrhea. Intest Res 2015;13(4):306-312

- 3.- Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014 May 28; 20(20): 6031-6043
- 4.- M.A. Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA, Gutiérrez-Udave R, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Revista de Gastroenterología de México*. 2012;77(2):82---90
- 5.- Albis Hani. Antiespasmódicos. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2014;44(Sup 2)
- 6.- Lazaraki G, Chatzimavroudis G, Katsinelos P. Recent advances in pharmacological treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014 July 21; 20(27): 8867-8885
- 7.- <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p026.htm>
- 8.- Xiaohua Hou, Shengliang Chen, Yali Zhang, Weihong Sha, Xiaofeng Yu, Hesham Elsayah et al. Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), Assessed Using the IBS–Quality of Life (IBS-QOL) Measure After 4 and 8 Weeks of Treatment with Mebeverine Hydrochloride or Pinaverium Bromide: Results of an International Prospective Observational Cohort Study in Poland, Egypt, Mexico and China. *Clin Drug Investig* (2014) 34:783–793
- 9.- López-Alvarenga JC, Sobrino-Cossío S, Remes-Troche JM, Chiu-Ugalde J, Vargas-Romero JA, Schmulson M. Polar vectors as a method for evaluating the effectiveness of irritable bowel syndrome treatments: An analysis with pinaverium bromide 100mg plus simethicone 300mg po bid
- 10.- Camilleri M, Ford AC. Review Pharmacotherapy for Irritable Bowel Syndrome. *J. Clin. Med.* 2017, 6, 101
- 11.- INVIMA - [http://web.sivicos.gov.co/registros/pdf/1491334\\_2016030009.pdf](http://web.sivicos.gov.co/registros/pdf/1491334_2016030009.pdf)
- 12.- Cangemi DJ, Lacy BE. Management of irritable bowel syndrome with diarrhea: a review of nonpharmacological and pharmacological interventions. *Ther Adv Gastroenterol* 2019, Vol. 12: 1–19
- 13.- Lifeng Qin, Jinmei Qin, Qian Yang, Xiaoping Lv, Liyi Huang. Efficacy and safety of pinaverium bromide combined with flupentixol-melitracen for diarrhea-type irritable bowel syndrome A systematic review and meta-analysis. *Medicine* (2019) 98:2
- 14.- OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES – N° de publicación 2 387 620. Título: Combinación sinérgica de bromuro de pinaverio y dimeticona o simeticona. 27.07.2006
- 15.- Schmulson MJ, Ugalde JCH, Sáez-Ríos A, López-Colombo A, Mateos-Pérez GJ, MD, Remes-Troche JM, Sobrino-Cossio S, Soto-Pérez JC, Tamayo de la Cuesta JL, Teramoto-Matsubara OT, López-Alvarenga JC. Efficacy of the Combination of Pinaverium Bromide 100 mg Plus Simethicone 300 mg in Abdominal Pain and Bloating in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Placebo-controlled Trial. *J Clin Gastroenterol* Volume 54, Number 4, April 2020
- 16.- Costa Barney VA, Ovalle Hernández AF. Rol de los antiespasmódicos en el manejo del síndrome de intestino irritable (SII). *Rev Colomb Gastroenterol* / 34 (3) 2019
- 17.- Vahedi H, Ansari R, Mir-Nasseri MM, Jafari E. Irritable Bowel Syndrome: A Review Article. *Middle East Journal of Digestive Diseases/ Vol.2 / No.2/ September 2010*
- 18.- Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, Korownyk C, Marsiglio M, Graff L, Kvern B, Lazarescu A, Liu L, Paterson WG, Sidani S, Vanner S. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, 2019, 2(1), 6–29
- 19.- Kyung Ho Song, Hye-Kyung Jung, Hyun Jin Kim, Hoon Sup Koo, Yong Hwan Kwon, Hyun Duk Shin, Hyun Chul Lim, Jeong Eun Shin, Sung Eun Kim, Dae Hyeon Cho, Jeong Hwan Kim, Hyun Jung Kim; and The Clinical Practice Guidelines Group Under the Korean Society of

Neurogastroenterology and Motility. Clinical Practice Guidelines for Irritable Bowel Syndrome in Korea, 2017 Revised Edition. *J Neurogastroenterol Motil*, Vol. 24 No. 2 april, 2018

20.- Foxx-Orenstein AE. New and emerging therapies for the treatment of irritable bowel syndrome: an update for gastroenterologists. *Ther Adv Gastroenterol* 2016, Vol. 9(3) 354– 375

21.- Bustos-Fernández LM, Hanna-Jairala I. Tratamiento actual del síndrome de intestino irritable. Una nueva visión basada en la experiencia y la evidencia. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2019;49(4):381-393

22.- Lacy BE. Review article: an analysis of safety profiles of treatments for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 48:817–830.

23.- Remes-Troche JM, Gómez-Escudero O, Nogueira-de Rojas JR, Carmona-Sánchez R, Pérez-Manauta J, López- Colombo A, Sanjurjo-García JL, Noble-Lugo A, Chávez-Barrera JA, González-Martínez M. Tratamiento farmacológico del síndrome de intestino irritable: revisión técnica. *Rev Gastroenterol Mex*, Vol. 75, Núm. 1, 2010

24.- Shenghui Zhou, Xiaoli Liu, Xiaoxia Wang, Fenglin Xi, Xiaoke Luo, Liang Yao, Hao Tang. Pharmacological and non-pharmacological treatments for irritable bowel syndrome Protocol for a systematic review and network meta-analysis. *Medicine* (2019) 98:30