

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| <b>Nombre del Producto:</b>           | <b>BUSCAPINA® COMPOSITUM N</b>  |
| <b>Forma Farmacéutica:</b>            | Comprimido recubierto   |
| <b>Fortaleza:</b>                     | -   |
| <b>Presentación:</b>                  | Estuche por 2 blísteres de PVC blanco opaco/AL con 10 comprimidos recubiertos cada uno. |
| <b>Titular, ciudad, país:</b>         | BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE C.V., MÉXICO D.F., MÉXICO.                         |
| <b>Fabricante, ciudad, país:</b>      | BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE C.V., MÉXICO D.F., MÉXICO.                         |
| <b>No. de Registro:</b>               | M-15-157-A03  |
| <b>Fecha de Inscripción:</b>          | 23 de noviembre de 2015   |
| <b>Composición:</b>                   |   |
| Cada comprimido recubierto contiene:  |   |
| Bromuro de butilhioscina              | 10,0 mg   |
| Paracetamol                           | 500,0 mg  |
| <b>Condiciones de almacenamiento:</b> | Almacenar por debajo de 30°C. Protégase de la luz y la humedad.                         |
| <b>Plazo de validez:</b>              | 36 meses  |

### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento del dolor espasmódico gastrointestinal, incluyendo dolores espasmódicos y trastornos funcionales a nivel de las vías biliares.

Tratamiento del dolor espasmódico de las vías urinarias eferentes así como de los órganos genitales femeninos (p. ej., asociado a dismenorrea).

### Contraindicaciones:

Buscapina® Compositum N no debe utilizarse en caso de:

Hipersensibilidad conocida al bromuro de butilhioscina o al paracetamol o a otros componentes de la fórmula

Miastenia gravis

Megacolon

Insuficiencia hepatocelular severa (Child – Pugh C) En caso de condiciones hereditarias raras que puedan ser incompatibles con la administración de un excipiente del producto (ver “Precauciones Generales”) Buscapina® Compositum N está contraindicado.

### Precauciones:

En caso de que persista o empeore el dolor abdominal severo sin causa aparente, o se presente junto con síntomas como fiebre, náusea, vómito, cambios en los movimientos intestinales, dolor abdominal a la palpación, disminución de la presión arterial, síncope o sangre en heces, se debe buscar atención médica inmediatamente.

Para prevenir una sobredosis, deberá asegurarse de que cualquier otro fármaco tomado al mismo tiempo no contenga paracetamol, uno de los componentes activos de Buscapina® Compositum N.

Se puede presentar daño hepático si se excede la dosis recomendada (ver “Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental”). Buscapina® Compositum N deberá usarse con precaución en casos de:

Deficiencia de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

Disfunción hepática (p. ej. debida a abuso crónico del alcohol, hepatitis).

Deterioro en la función renal.

Síndrome de Gilbert.

Insuficiencia hepatocelular (Child-Pugh A/B).

En estos casos Buscapina® Compositum N solo deberá administrarse bajo supervisión médica y de ser necesario, reducir la dosis o un intervalo más amplio entre cada toma.

Después del uso extenso se deben monitorear el hemograma completo, así como la función renal y hepática. El uso prolongado de analgésicos, especialmente a dosis altas, puede inducir cefaleas que no deberán tratarse con dosis mayores del fármaco.

Las reacciones de hipersensibilidad aguda severas (p. ej. choque anafiláctico) son poco frecuentes. El tratamiento deberá suspenderse con los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad, después de la administración de Buscapina® Compositum N.

La suspensión repentina de los analgésicos después de un uso prolongado a dosis altas puede inducir síntomas de abstinencia (p. ej. cefalea, cansancio, nerviosismo), que normalmente se resuelven en pocos días. Una administración posterior de analgésicos debe depender de la recomendación del médico y ausencia de los síntomas de abstinencia.

Buscapina® Compositum N no deberá tomarse por más de 3 días a menos de que haya sido indicado por un médico.

Se debe instruir al paciente a buscar atención médica, si el dolor persiste o empeora, si se presentan nuevos síntomas, o si hay enrojecimiento o inflamación, ya que estos podrían ser signos de una condición grave.

Debido al riesgo potencial de complicaciones anticolinérgicas, se debe tener precaución en pacientes con predisposición a glaucoma de ángulo cerrado, así como en pacientes susceptibles a obstrucciones intestinales o urinarias y en aquellos con propensión a taquiarritmias.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Buscapina® Compositum N comprimidos contiene 4.32 mg de sodio por unidad, resultando en 25.92 mg de sodio por dosis diaria máxima recomendada. Se debe tomar en cuenta para pacientes con una dieta controlada en sodio.

### **Efectos indeseables:**

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Pancitopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia.

Trastornos del sistema inmune, la piel y el tejido subcutáneo: Choque anafiláctico, reacciones anafilácticas, disnea, sudoración anormal, reacciones de la piel,

hipersensibilidad, angioedema, prurito, urticaria, exantema, eritema, náusea, disminución de la tensión arterial incluyendo choque, erupción inducida por medicamentos.

Se han reportado casos muy raros de reacciones graves en la piel (tales como Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda) con el paracetamol.

Trastornos cardíacos: Taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Broncoespasmo (en especial en pacientes con antecedente de asma bronquial o alergia).

Trastornos gastrointestinales: Boca seca.

Trastornos hepato-biliares: Incremento de las transaminasas.

Trastornos renales y urinarios: Retención urinaria.

### **Posología y método de administración:**

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

Buscapina® Compositum N no debe utilizarse durante periodos prolongados (por más de 3 días) sin prescripción médica.

Se recomiendan las siguientes dosis:

Adultos: 1-2 comprimidos 3 veces al día. No debe rebasarse la dosis diaria de 6 comprimidos. Los comprimidos deben ingerirse sin masticar con una suficiente cantidad de líquido.

Se puede administrar Buscapina® Compositum N comprimidos a niños mayores de 10 años si se requiere. No se recomienda Buscapina® Compositum N comprimidos a niños menores de 10 años.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Dosis inocuas de paracetamol pueden causar daño hepático si se toman junto con fármacos que lleven a una inducción enzimática tales como ciertos hipnóticos y anti-epilépticos (p. ej. glutetimida, fenobarbital, fenitoína, carbamacepina) así como la rifampicina. Lo mismo aplica para sustancias potencialmente hepatotóxicas y el abuso del alcohol.

La combinación con el cloramfenicol puede prolongar la vida media del cloramfenicol con el riesgo de un aumento en la toxicidad.

La relevancia clínica de las interacciones entre el paracetamol y la warfarina así como los derivados de la cumarina, aún no pueden evaluarse. Por lo tanto, el uso a largo plazo del paracetamol en pacientes que están siendo tratados con anticoagulantes orales, sólo es aconsejable bajo supervisión médica.

El uso concomitante del paracetamol y zidovudina (AZT o retrovir) incrementa la tendencia hacia la reducción de leucocitos (neutropenia). Por lo tanto, Buscapina® Compositum N sólo debe tomarse junto con la zidovudina en caso de que el médico así lo indique.

La ingesta de probenecid inhibe la unión del paracetamol al ácido glucurónico, reduciendo así la eliminación del paracetamol por un factor de casi 2. Por lo tanto, la dosis de paracetamol debe reducirse durante la administración concomitante con probenecid.

La colestiramina reduce la absorción del paracetamol.

La ingesta de paracetamol puede impactar la determinación en el laboratorio del ácido úrico por el ácido fosfotúngstico y de la glucosa sanguínea por la glucosa oxidasa-peroxidasa.

El efecto anticolinérgico de los fármacos tales como los antidepresivos tri y tetracíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, quinidina, amantadina, disopiramida y otros anticolinérgicos

(p. ej. tiotropio, ipratropio, compuestos similares a la atropina) puede intensificarse por Buscapina® Compositum N.

El tratamiento concomitante con los antagonistas de la dopamina tales como la metoclopramida puede dar como resultado una disminución de los efectos de ambos medicamentos en el tracto gastrointestinal.

Los efectos de taquicardia de los agentes beta-adrenérgicos pueden verse incrementados por Buscapina® Compositum N. Además para la administración oral: Cuando el vaciado gástrico se ve disminuido, como por ejemplo con la propantelina, la tasa de absorción del paracetamol puede verse reducida con el resultado de que el inicio de acción se retrasa. La aceleración del vaciado gástrico, por ejemplo después de la administración de la metoclopramida, lleva a un incremento en la tasa de absorción del paracetamol.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

#### **Embarazo**

No existen datos adecuados sobre el uso del Buscapina® Compositum N durante el embarazo. La amplia experiencia con los activos por separado ha mostrado evidencia insuficiente de eventos adversos durante el embarazo en humanos. Después de utilizar el bromuro de butilhioscina, los estudios preclínicos en ratas y conejos no mostraron efectos teratogénicos o embriotóxicos. Durante el embarazo los datos prospectivos de sobredosis con paracetamol no mostraron un aumento en el riesgo de malformaciones. Los estudios sobre la reproducción para investigar el uso oral, no mostraron signos que sugirieran malformaciones de fetotoxicidad. Bajo condiciones normales de uso, el paracetamol puede usarse durante todo el embarazo después de valorar cuidadosamente el riesgo-beneficio. Durante el embarazo, el paracetamol no deberá tomarse por períodos prolongados, en dosis altas o en combinación con otros productos medicinales ya que su seguridad no se ha confirmado en dichos casos. Por lo tanto, Buscapina® Compositum N no se recomienda durante el embarazo.

#### **Lactancia**

La seguridad para el bromuro de butilhioscina durante la lactancia no ha sido establecida. Sin embargo, no se han reportado eventos adversos en los neonatos. El paracetamol penetra la leche materna, pero no es probable que afecte al lactante cuando se utilizan dosis terapéuticas.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se han realizado estudios sobre la capacidad de manejar y operar maquinaria.

### **Sobredosis:**

Debido a la sobredosis por paracetamol, los pacientes ancianos, los niños, los pacientes con trastornos hepáticos, pacientes con consumo crónico de alcohol o desnutrición crónica, así como los pacientes a los que se les co-administraron fármacos inductores de enzimas, tienen un mayor riesgo de intoxicación, incluyendo consecuencias fatales.

Síntomas Bromuro de butilhioscina. En caso de sobredosis, se han observado efectos anticolinérgicos. Paracetamol. Los síntomas se presentan normalmente durante las primeras 24 horas e incluyen, náusea, palidez, vómito, anorexia y dolor abdominal. Los pacientes pueden experimentar una mejoría temporal subjetiva, pero un ligero dolor abdominal puede persistir, y puede ser indicativo de daño hepático. Una dosis única de paracetamol de aproximadamente 6 g o más en adultos, o 140 mg/kg en niños, puede causar necrosis hepatocelular. Esto puede llevar a una necrosis completa e irreversible y de forma subsecuente a insuficiencia hepatocelular, acidosis metabólica y encefalopatía, que a su vez pueden progresar a coma y muerte. Se han observado incrementos concurrentes en las transaminasas hepáticas (TGO, TGP), lactato deshidrogenasa y bilirrubina; y un incremento en el tiempo de protrombina, que se presenta de 12 - 48 horas

después de la ingestión. Los síntomas clínicos de daño hepático son normalmente aparentes después de 2 días y alcanzan un máximo después de 4 - 6 días. La falla renal aguda con necrosis tubular aguda puede desarrollarse incluso, en ausencia de daño hepático severo. Otros síntomas no hepáticos tales como anormalidades del miocardio y pancreatitis también se han reportado después de una sobredosis de paracetamol. Tratamiento.

**Bromuro de butilhioscina** En caso de ser necesario, se deberán administrar fármacos parasimpáticomiméticos. Se debe buscar atención oftalmológica urgente en caso de glaucoma. Las complicaciones cardiovasculares deben tratarse de acuerdo a los principios terapéuticos usuales. En caso de parálisis respiratoria: debe considerarse la intubación y respiración artificial. Tal vez pueda requerirse una cateterización en caso de retención urinaria. Además, debe usarse medidas apropiadas de apoyo según se requieran.

**Paracetamol** Cuando se sospeche de intoxicación por paracetamol, está indicada la administración intravenosa de donadores de grupos SH tales como la N-acetilcisteína dentro de las primeras 10 horas después de la ingestión. Aunque la N-acetilcisteína es más efectiva si se inicia dentro de este periodo, aún puede ofrecer cierto grado de protección si se administra a más tardar 48 horas después de la ingestión; en este caso, se toma durante más tiempo. La concentración plasmática de paracetamol puede reducirse con diálisis. Se recomiendan determinaciones de la concentración plasmática de paracetamol. Las medidas ulteriores dependerán de la severidad, naturaleza y curso de los síntomas clínicos de la intoxicación por paracetamol y debe seguir los protocolos estándar de cuidados intensivos.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

El bromuro de butilhioscina que contiene Buscapina® Compositum N ejerce una acción espasmolítica sobre el músculo liso de los tractos gastrointestinal, biliar y genito urinario. Como un derivado de amonio cuaternario, el bromuro de butilhioscina no entra al sistema nervioso central. Por lo tanto, no se presentan los efectos secundarios anticolinérgicos en el sistema nervioso central. La acción anticolinérgica periférica resulta de una acción de bloqueo ganglionar dentro de la pared visceral así como de una actividad anti-muscarínica. El paracetamol que contiene Buscapina® Compositum N tiene acciones analgésicas y antipiréticas, junto con un efecto anti-inflamatorio muy débil. Su mecanismo de acción no se conoce por completo. Inhibe fuertemente la síntesis central de prostaglandinas aunque solo inhibe ligeramente su síntesis periférica. También inhibe el efecto de los pirógenos endógenos sobre el centro de regulación de temperatura en el hipotálamo.

### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Bromuro de butilhioscina.

Absorción.

El bromuro de butilhioscina, como amonio cuaternario, es un compuesto altamente polar y por tanto solo se absorbe parcialmente después de la administración oral (8%) o rectal (3%). Después de la administración de dosis únicas de bromuro de butilhioscina en el rango de 20 a 400 mg, las concentraciones plasmáticas máximas promedio entre 0.11 ng/mL y 2.04 ng/mL se encontraron en aproximadamente 2 horas. En el mismo rango de dosis, los valores promedio observados del AUC<sub>0-tz</sub> variaron entre 0.37 a 10.7 ng h/mL. La biodisponibilidad media absoluta de las diferentes formas farmacéuticas, p. ej. Comprimidos, supositorios y solución oral, con 100mg de bromuro de butilhioscina cada una, fue menor al 1%.

Distribución

Después de la administración intravenosa, la sustancia se elimina rápidamente del plasma durante los primeros 10 minutos con una vida media de 2 - 3 minutos. El volumen de distribución (Vss) es de 128 L. Después de la administración oral e intravenosa, el bromuro de butilhioscina se concentra en el tejido del tracto gastrointestinal, hígado y riñones. A pesar de los niveles de sangre extremadamente bajos y brevemente medibles, el bromuro de butilhioscina permanece disponible en el sitio de acción debido a su alta afinidad tisular. La autoradiografía confirma que el bromuro de butilhioscina no atraviesa la barrera hemato-encefálica. El bromuro de butilhioscina tiene una baja unión a proteínas plasmáticas.

#### Metabolismo y Eliminación

La eliminación media total después de la administración intravenosa es de aproximadamente 1.2 L/min, de la cual alrededor de la mitad es renal. La vida media de eliminación terminal es aproximadamente de 5 horas. Después de la administración oral de dosis púnicas en el rango de 100 a 400 mg, la vida media terminal osciló de 6.2 a 10.6 horas. La vía metabólica principal es la unión hidrolítica de la unión éster. El bromuro de butilhioscina administrado por vía oral es excretado en las heces y en la orina. Los estudios en hombres muestran que 2 a 5% de la dosis radioactiva es eliminada renalmente después de la administración oral, y de 0.7 a 1.6% después de la administración rectal. Aproximadamente el 90% de la radioactividad recuperada puede encontrarse en las heces después de la administración oral. La excreción urinaria del bromuro de butilhioscina es menor al 0.1% de la dosis. El aclaramiento promedio aparente después de dosis orales de entre 100 y 400 mg osciló entre 881 a 1,420 L/min, mientras que los volúmenes de distribución correspondientes para el mismo rango variaron entre 6.13 y 11.3 x 10<sup>5</sup> L, probablemente debido a la baja disponibilidad sistémica. Los metabolitos excretados por la vía renal se unen pobremente a los receptores muscarínicos y por lo tanto no se considera que contribuyan al efecto del bromuro de butilhioscina.

#### Paracetamol.

##### Absorción y Distribución.

Después de la administración oral el paracetamol se absorbe rápida y casi completamente del intestino delgado, con concentraciones plasmáticas máximas que se presentan entre 0.5 a 2 h después de la ingestión. Después de la administración rectal la absorción del paracetamol es menor y más lenta que después de la administración oral, con una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 30 - 40% y concentraciones plasmáticas máximas de 1.3 – 3.5 h. El fármaco se distribuye de forma rápida y equitativa en los tejidos y atraviesa la barrera hemato encefálica. La biodisponibilidad absoluta después de la administración oral varía entre 65% y 89%, indicando un efecto de primer paso de alrededor de 20 – 40 %. El ayuno acelera la absorción pero no tiene influencia sobre la biodisponibilidad. La unión a proteínas plasmáticas es bajo (alrededor de 5 a 20%) a dosis terapéuticas.

##### Metabolismo

El paracetamol se metaboliza de manera extensa en el hígado principalmente a conjugados inactivos de ácido glucurónico (alrededor de 60%) y de ácido sulfúrico (alrededor de 35%). A dosis supra terapéuticas, la vía mencionada se satura rápidamente. Una pequeña cantidad es metabolizada por las isoenzimas del citocromo P450 (principalmente CYP2E1), lo que lleva a la formación de un metabolito tóxico, el N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), que normalmente se desintoxica rápidamente por el glutatión y se excreta como conjugados de mercaptopurina y cisteína. Sin embargo, después de una sobredosis masiva, los niveles de NAPQI se incrementan.

##### Eliminación

Los conjugados de glucurónido y sulfato se excretan totalmente a través de la orina en 24 horas. Menos del 5 % de la dosis se excreta como el compuesto original sin cambios. La

eliminación total es alrededor de 350 mL/min. La vida media plasmática es de 1.5 – 3 horas a dosis terapéuticas. En niños pequeños la vida media se prolonga y la ruta metabólica dominante es la conjugación del sulfato. La vida media del paracetamol en plasma también se prolonga en caso de enfermedad hepática crónica y en pacientes con disfunción renal severa.

Biodisponibilidad de una combinación de bromuro de butilhioscina y paracetamol. Un estudio en voluntarios sanos sobre la biodisponibilidad del bromuro de butilhioscina y paracetamol a partir de tres diferentes formulaciones de Buscapina® Compositum N (comprimidos, supositorios, solución oral) mostró que la biodisponibilidad de los dos compuestos fue comparable con los resultados obtenidos en estudios previos con los compuestos únicos respectivos y que no se pudo observar un efecto relevante sobre la biodisponibilidad debido a la administración combinada.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 23 de noviembre de 2015.