



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N°

0141

BUENOS AIRES, **08 ENE 2013**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022317-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto BUSCAPINA COMPOSITUM N / HIOSCINA BUTILBROMURO - PARACETAMOL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN ORAL, 200 mg/100 ml - 10 g/100 ml, autorizado por el Certificado N° 23.128.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 105 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Handwritten initials



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

01411

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 87 a 104, desglosando de fojas 87 a 92, para la Especialidad Medicinal denominada BUSCAPINA COMPOSITUM N / HIOSCINA BUTILBROMURO - PARACETAMOL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN ORAL, 200 mg/100 ml - 10 g/100 ml, propiedad de la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 23.128 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

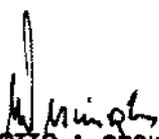
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-022317-11-7

DISPOSICIÓN N°

01411

nc

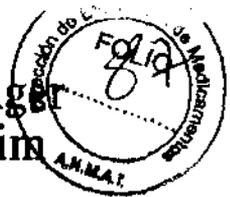

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Handwritten marks: a circle and the number 4.

ORIGINAL



Boehringer
Ingelheim



**PROYECTO
PROSPECTO DE ENVASE**

**BUSCAPINA® COMPOSITUM N
HIOSCINA BUTILBROMURO
PARACETAMOL
SOLUCIÓN ORAL**

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA BRASILEÑA

Cada 100 ml de solución contienen:

Hioscina butilbromuro 200 mg

Paracetamol = 4-(acetilamino) fenol 10 g

en un excipiente de Polietilenglicol 600, metil y propilparahidroxibenzoatos, ácido acético, acetato de sodio, sacarina, glicerol, sorbitol 70 %, edetato sódico, metabisulfito sódico y agua desmineralizada, c.s.

ACCION TERAPEUTICA:

Antiespasmódico - Analgésico.

INDICACIONES:

Espasmos dolorosos gastrointestinales y genitourinarios en adultos y niños mayores de 6 años.

ACCION FARMACOLOGICA:

El N-butilbromuro de hioscina contenido en Buscapina compositum N ejerce una acción espasmolítica en los músculos lisos del tracto gastrointestinal, las vías biliares y el tracto genito-urinario.

Al tratarse de un derivado de amonio cuaternario, butilbromuro de hioscina no ingresa al sistema nervioso central, por lo tanto, no ocurren efectos adversos anticolinérgicos en ese nivel. La acción anticolinérgica periférica resulta tanto de la acción de bloqueo ganglionar dentro de la pared visceral como de una actividad antimuscarínica.

El paracetamol contenido en Buscapina compositum N posee acción analgésica y antipirética, junto con un muy débil efecto antiinflamatorio. Su mecanismo de acción no está totalmente comprendido. Inhibe fuertemente la síntesis de prostaglandinas a nivel central pero sólo inhibe débilmente la síntesis periférica de prostaglandinas. También inhibe el efecto de pirógenos endógenos sobre el centro regulador de la temperatura en el hipotálamo.

FARMACOCINETICA:

Butilbromuro de hioscina

Absorción

Al ser un compuesto de amonio cuaternario, el butilbromuro de hioscina es altamente polar y por lo tanto sólo se absorbe parcialmente tras las administración oral (8%) o rectal (3%). Tras la administración oral de dosis únicas de butilbromuro de hioscina en el rango de 20 a 400 mg, las concentraciones plasmáticas máximas encontradas al cabo de 2 hs fueron aproximadamente entre 0,11 ng / ml y 2,04 ng / mL. En el mismo rango de dosis, la media de los valores observados en el AUC₀₋₁₂ variaron desde 0,37 hasta 10,7 ng h/ml. La biodisponibilidad absoluta media de las diferentes formas farmacéuticas, es decir, comprimidos recubiertos, supositorios y solución oral, que contienen 100 mg de butilbromuro de hioscina, cada una fue menor del 1%.

Distribución

Luego de la administración intravenosa, la sustancia es rápidamente depurada desde el plasma durante los primeros 10 minutos con una vida media de 2 – 3 minutos. El volumen de

Marta Cecilia Sánchez
Boehringer Ingelheim S.A.
Aduerada

Farm. Ana María L. Barone
C.E. de Análisis Técnica
17 de Mayo de 2014
Boehringer Ingelheim S.A.

ORIGINAL

0141



Boehringer
Ingelheim



distribución (VD) es de 128 l. Luego de la administración oral e intravenosa, butilbromuro de hioscina se concentra en el tejido del tracto gastrointestinal, hígado y riñones. A pesar de las brevemente medibles y extremadamente bajas concentraciones en sangre, butilbromuro de hioscina permanece disponible en el sitio de acción debido a su alta afinidad tisular. Las autoradiografías confirman que butilbromuro de hioscina no pasa la barrera hematoencefálica. Butilbromuro de hioscina tiene baja unión a proteínas plasmáticas.

Metabolismo y eliminación

El clearance total promedio luego de la administración intravenosa es aproximadamente 1.2 l/min, siendo renal aproximadamente la mitad del mismo. La vida media de eliminación terminal es aproximadamente 5 horas.

Tras la administración oral de dosis única en el rango de 100 a 400 mg, la vida media de eliminación está en el rango de 6,2 hasta 10,6 horas. La principal vía metabólica es la ruptura hidrolítica del enlace éster. Administrado por vía oral butilbromuro de hioscina se excreta en las heces y la orina. Los estudios demuestran en el hombre que del 2 al 5% de la dosis radiactiva se elimina por vía renal tras la administración oral, y un 0,7 a un 1,6% tras la administración rectal. Aproximadamente el 90% de la radiactividad recuperada se puede encontrar en las heces tras la administración oral. La excreción urinaria de butilbromuro de hioscina es inferior al 0,1% de la dosis. La media del clearance por vía oral después de dosis orales en el rango de 100 a 400 mg es de 881 a 1420 l / min, mientras que los correspondientes volúmenes de distribución varían desde 6,13 hasta 11,3 x 10⁵ l, probablemente debido a la baja disponibilidad sistémica. Los metabolitos que se excretan a través de la vía renal se unen pobremente a los receptores muscarínicos y por tanto no considera que contribuyen al efecto del butilbromuro de hioscina.

Paracetamol

Absorción y distribución

Luego de su administración oral, paracetamol es rápida y casi completamente absorbido desde el intestino delgado, llegando a concentraciones plasmáticas pico alrededor de 0,5 a 2 horas luego de la ingestión. Luego de la administración rectal la absorción de paracetamol es menor y más lenta que luego de la administración oral, con una biodisponibilidad absoluta entre 30 y 40% y concentraciones plasmáticas pico en 1,3 a 3,5 horas

La droga es rápida y uniformemente distribuida en los tejidos y cruza la barrera hematoencefálica. La biodisponibilidad absoluta oscila entre 65% y 89% luego de su administración oral indicando un efecto de primer paso de alrededor de 20 - 40%. El ayuno acelera la absorción pero no influye sobre la biodisponibilidad.

La unión a proteínas plasmáticas es baja (alrededor de 5% a 20%) a las dosis terapéuticas.

Metabolismo

Paracetamol es extensamente metabolizado en el hígado principalmente a conjugados inactivos del ácido glucurónico (alrededor de 60%) y ácido sulfúrico (alrededor de 35%). A las dosis supraterapéuticas, la última ruta se satura rápidamente. Una pequeña cantidad es metabolizada por isoenzimas del citocromo P450, (principalmente CYP2E1), llevando a la formación de un metabolito tóxico, N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), la cual normalmente es rápidamente detoxificada por glutatión y excretada como conjugados de mercaptopurina y cisteína. Sin embargo, luego de sobredosis masiva, los niveles de NAPQI están incrementados.

Eliminación

Los conjugados glucurónidos y sulfatos son completamente excretados a través de la orina dentro de las 24 horas. Menos del 5% de la dosis es excretado como el compuesto original inalterado. El clearance total es alrededor de 350 ml/min.

La vida media plasmática es 1,5 - 3 horas a dosis terapéuticas. En niños pequeños la vida media es prolongada y la conjugación con sulfato es la ruta metabólica dominante. La vida

ORIGINAL

0114



**Boehringer
Ingelheim**



media plasmática de paracetamol es también prolongada en la enfermedad hepática crónica y en pacientes con función renal limitada.

Biodisponibilidad de una combinación de Butilbromuro de hioscina y paracetamol

Un estudio en voluntarios sanos sobre la biodisponibilidad de butilbromuro de hioscina y paracetamol de 3 formulaciones diferentes de Buscapina compositum N (comprimidos, supositorios, solución oral) mostró que la biodisponibilidad de los 2 compuestos era comparable a los resultados obtenidos en estudios previos con el compuesto simple respectivo y que no pudo observarse un efecto relevante sobre la biodisponibilidad debido a la administración combinada.

DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:

1 ml = 20 gotas

Salvo otra indicación médica:

6 a 7 años: 48 gotas hasta 4 veces por día.

8 a 10 años: 64 gotas hasta 4 veces por día.

La dosis diaria total no debe exceder las 10 gotas por Kg. de peso corporal, equivalente a 50 mg de paracetamol y 1 mg de N-butilbromuro de hioscina por Kg. de peso corporal.

BUSCAPINA Compositum N no debe ser administrada por periodos de tiempo prolongados o en dosis más altas sin indicación médica.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida al N-butilbromuro de hioscina, al paracetamol o a otros componentes del producto. Miastenia Gravis. Megacolon. Insuficiencia hepatocelular severa (índice de Child-Pugh C)

En casos de condiciones hereditarias raras, que pueden ser incompatibles con algún excipiente del producto, el uso del mismo está contraindicado (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

ADVERTENCIAS:

En el caso de dolor abdominal intenso y sin explicación que persiste o empeora, o si ocurre junto con síntomas como fiebre, náuseas, vómitos, cambios en las deposiciones, dolor abdominal, disminución de la presión arterial, desmayos o sangre en las heces, inmediatamente debe ser consultado un médico.

Para prevenir sobredosis, debe asegurarse que cualquier otra droga que se administre en forma concurrente no contenga paracetamol, uno de los componentes activos de Buscapina Compositum N.

BUSCAPINA Compositum N debe ser utilizada con prudencia y bajo estricto control médico en caso de deficiencia de glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa, trastornos de la función hepática (causada por alcoholismo, hepatitis, etc.), trastornos de la función renal, síndrome de Gilbert e insuficiencia hepatocelular (índice de Child-Pugh A/B).

En dichos casos, BUSCAPINA Compositum N debe ser administrada bajo prescripción médica y, si es necesario, la dosis reducida o los intervalos entre dosis prolongados.

El hemograma y la función renal y hepática deben ser monitoreados luego de uso prolongado.

El extensivo uso de analgésicos, especialmente a altas dosis, puede inducir dolores de cabeza, los que no deben ser tratados con dosis incrementadas de las drogas.

Son muy infrecuentemente observadas reacciones de hipersensibilidad agudas severas (por ej. shock anafiláctico). Con los primeros signos de hipersensibilidad luego de la administración de Buscapina Compositum N, el tratamiento debe ser discontinuado.

Si las dosis recomendadas son excedidas puede resultar daño hepático.

ORIGINAL 0141



Boehringer
Ingelheim



La discontinuación abrupta de analgésicos luego de un uso prolongado a altas dosis puede inducir síndrome de abstinencia (por ej. dolores de cabeza, cansancio, nerviosismo) que típicamente se resuelven dentro de pocos días. La re-administración de los analgésicos debe estar supeditado al consejo médico y a la disminución del síndrome de abstinencia.

Buscapina Compositum N no debe ser tomado por más de 3 días excepto bajo indicación médica. Si el dolor persiste o empeora, si nuevos síntomas ocurren, o si se presenta enrojecimiento o hinchazón, debe consultarse a un médico porque pueden ser signos de una condición seria.

Debido al riesgo potencial de complicaciones anticolinérgicas debe usarse con prudencia en pacientes propensos a glaucoma de ángulo estrecho al igual que en pacientes susceptibles de padecer obstrucción intestinal o urinaria, y taquiarritmias.

Buscapina Compositum N solución contiene el excipiente metil-parahidroxibenzoato y propil-parahidroxibenzoato, que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Una gota contiene 6.88 mg de sorbitol resultando en 1761 mg de sorbitol por dosis máxima diaria recomendada para niños entre 8 y 10 años. Los pacientes con raras condiciones hereditarias de intolerancia a la fructosa, no deben tomar esta medicación.

PRECAUCIONES:

El butilbromuro de hioscina se ha asociado a exacerbaciones de porfiria.

El uso prolongado de paracetamol (y otros analgésicos) puede provocar lesiones renales definitivas que llevan a la insuficiencia renal (nefropatía intersticial por analgésicos).

Pacientes que han desarrollado reacciones de hipersensibilidad con cualquier antiinflamatorio no esteroide poseen riesgo de generar estas reacciones con el consumo de paracetamol.

Interacciones:

Dosis habitualmente inocuas de paracetamol, pueden causar toxicidad hepática si se ingieren junto con medicamentos inductores de las enzimas hepáticas tales como algunos hipnóticos, antiepilépticos (por ej. glutetimida, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) al igual que con rifampicina. Lo mismo vale cuando se administran sustancias potencialmente hepatotóxicas y a pacientes que abusan del alcohol.

La administración simultánea de paracetamol con cloranfenicol puede prolongar la vida media de este último, con el riesgo de un aumento en su toxicidad.

No se ha determinado aún la importancia clínica de interacciones entre paracetamol y warfarina al igual que los derivados cumarínicos. Por lo tanto el tratamiento a largo plazo con paracetamol en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales, es aconsejable sólo bajo supervisión médica.

La administración concomitante de paracetamol y zidovudina (AZT) aumenta la tendencia de reducción de los leucocitos (neutropenia). Por lo tanto, BUSCAPINA Compositum N debe ser indicada junto con zidovudina bajo control médico.

La ingestión de probenecid inhibe la unión de paracetamol al ácido glucurónico, de ese modo el clearance de paracetamol se reduce aproximadamente por un factor de 2, por lo tanto la dosis de paracetamol debe ser reducida durante la administración concurrente con probenecid.

La Colestiramina reduce la absorción de paracetamol.

La ingestión de paracetamol puede influir en la determinación de laboratorio de ácido úrico por ácido fosfotúngstico y de la glucosa en sangre por la glucosa oxidasa-peroxidasa.

El efecto anticolinérgico de drogas tales como antidepressivos tri y tetracíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, quinidina, amantadina, disopiramida y otros anticolinérgicos (por ej. tiotropio, ipratropio y otros compuestos simil atropina) puede ser intensificado por BUSCAPINA Compositum N.

El tratamiento concomitante con antagonistas de la dopamina, tales como la metoclopramida puede disminuir el efecto de ambos fármacos sobre el tracto gastrointestinal.

El efecto taquicardizante de los fármacos beta adrenérgicos puede ser incrementado por BUSCAPINA Compositum N.

María Cecilia Sánchez
Boehringer Ingelheim S.A.
Apoderada

Farm. Mariana L. Barone
Coordinadora Técnica
Boehringer Ingelheim S.A.

ORIGINAL

0 1 4 Boehringer
Ingelheim



Además en el caso de la administración oral:

En los casos en que la evacuación gástrica está retardada como por ejemplo cuando se administra propanetelina, la velocidad de absorción del paracetamol puede estar disminuida con la consecuente demora en su comienzo de acción.

Cuando la velocidad de evacuación gástrica se encuentra aumentada, por ej. luego de la administración de metoclopramida, la velocidad de absorción del paracetamol aumenta.

Con otras medicaciones que tengan efecto antimuscarínico o con analgésicos opioides: constipación severa, e incluso íleo paralítico.

Al inhibir la secreción ácida gástrica, aumenta el pH y disminuye la absorción de los suplementos orales de potasio.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo: No hay datos adecuados del uso de Buscapina compositum N durante el embarazo.

La experiencia a largo plazo con las sustancias individuales no ha demostrado evidencia de efectos adversos durante el embarazo. Luego del uso de butilbromuro de hioscina, estudios preclínicos en ratas y conejos no mostraron efectos embriotóxicos o teratogénicos.

Durante el embarazo datos prospectivos de la sobredosis de paracetamol han mostrado que no hay incremento en el riesgo de malformaciones. Estudios reproductivos para investigar el uso oral no mostraron signos que sugieran malformaciones o fototoxicidad. Bajo condiciones normales de uso, paracetamol puede ser usado durante el embarazo luego de una cuidadosa revisión de la relación riesgo – beneficio.

Durante el embarazo, paracetamol no debe ser tomado por períodos prolongados, en altas dosis, o en combinación con otro producto medicinal ya que la seguridad no ha sido confirmada en estos casos. Por lo tanto, Buscapina Compositum N no está recomendado durante el embarazo.

Lactancia: Si bien no han sido reportados efectos adversos en el recién nacido la seguridad durante la lactancia no ha sido aún determinada para N-butilbromuro de hioscina .

El paracetamol difunde hacia la leche materna pero aparentemente no afecta al lactante cuando se administra en dosis terapéuticas.

Fertilidad: no se han llevado a cabo estudios de fertilidad en humanos.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas: No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

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

Trastornos del sistema inmune, trastornos de la piel y tejidos subcutáneos: shock anafiláctico, reacciones anafilácticas, disnea, dishidrosis, reacciones cutáneas, prurito, hipersensibilidades (angioedema, urticaria, exantema, eritema, náuseas, disminución de la presión sanguínea incluyendo shock).

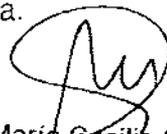
Trastornos cardíacos: taquicardia.

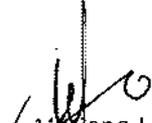
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: broncoespasmo (especialmente en pacientes con antecedentes de asma bronquial o alergia).

Trastornos gastro-intestinales: sequedad bucal.

Trastornos hepato-biliares: transaminasas aumentadas.

Trastornos renales y urinarios: retención urinaria.


María Cecilia Sánchez
Boehringer Ingelheim S.A.
Apoderada


Fernando L. Barone
Coordinador Técnico
N.º 16031
Boehringer Ingelheim S.A.
5 de 6 páginas

ORIGINAL



**Boehringer
Ingelheim**



SOBREDOSIFICACION:

La intoxicación aguda con Paracetamol ha sido descripta en seres humanos. La dosis letal en los mismos es aproximadamente 10 gramos (hepatotoxicidad).

Terapia

Paracetamol

Cuando se sospecha de la intoxicación con paracetamol, está indicada la administración intravenosa de donadores de grupos SH como la N-acetilcisteína dentro de las primeras 10 horas luego de la ingestión. Aunque la N-acetilcisteína es más efectiva si es iniciada dentro de este período, puede ofrecer algún grado de protección si es dada hasta 48 horas luego de la ingestión, administrándose en este caso, por más tiempo. La concentración plasmática de paracetamol puede ser disminuída por diálisis. Son recomendadas las determinaciones de concentración plasmática de paracetamol. Las medidas adicionales dependerán de la severidad, naturaleza y curso de los síntomas clínicos de la intoxicación con paracetamol y deben seguir protocolos estándares de cuidados intensivos.

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original. No almacenar a temperatura superior a 25° C.

PRESENTACION:

Envase con 20 ml.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 23.128.

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Do Brasil Química e Farmacéutica Ltda. - Rod. Regis Bittencourt (BR 116), Km 286 - Itapeverica da Serra - SP.- CNPJ/MF N° 60.831.658/0021-10.

Importado por:

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Av. Del Libertador 7208, Buenos Aires.

Tel. 4704-8333

Directora Técnica: Romina Farrú, Farmacéutica

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:


María Cecilia Sánchez
Boehringer Ingelheim S.A
Apoderada


Farm. Mariana L. Barone
Co-Directora Técnica
M.N. 15031
Boehringer Ingelheim S.A.
6 de 6 páginas.