



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 7816

BUENOS AIRES, 18 NOV 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000538-10-2 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. representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, solicita la aprobación de nuevos proyectos prospectos para el producto BUSCAPINA COMPOSITUM N / HIOSCINA BUTILBROMURO - PARACETAMOL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN (GOTAS), HIOSCINA BUTILBROMURO 200 mg - PARACETAMOL 10 g; 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 Nros.: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 44 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.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 7816

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 15 a 32, desglosando de fojas 15 a 20, para la Especialidad Medicinal denominada BUSCAPINA COMPOSITUM N / HIOSCINA BUTILBROMURO - PARACETAMOL, propiedad de la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, 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; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-000538-10-2

DISPOSICIÓN N°

js

7816

Dr. 
SÚB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO
PROSPECTO DE ENVASE
BUSCAPINA® COMPOSITUM N
HIOSCINA BUTILBROMURO
PARACETAMOL

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 contenida 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 amonio cuaternario, butilbromuro de hioscina no ingresa al sistema nervioso central. Por lo tanto, no ocurren efectos adversos anticolinérgicos en sistema nervioso central. 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

Luego de su administración oral, el N-butilbromuro de hioscina es sólo parcialmente absorbida. Concentraciones pico en plasma se alcanzan alrededor de 2 horas de administración oral. Debido al metabolismo de primer paso la biodisponibilidad absoluta luego de la administración oral es sólo alrededor de 0.3 – 0.8%.

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 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

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
CLAUDIO E. MARTINEZ
APODERADO

Farm. ANDREA VIOLANTE
Directora Técnica
Mat 1 de N° 11414



autoradiografías confirman que butilbromuro de hioscina no pasa la barrera hematoencefálica. El 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.

Paracetamol

Absorción

Luego de su administración oral, paracetamol es rápida y casi completamente absorbida desde el intestino delgado con 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 relativa de 65 – 80% y concentraciones plasmáticas pico 3 -4 horas luego de la administración rectal.

Distribución

La droga es rápida y uniformemente distribuida en los tejidos y cruza la barrera hematoencefálica. La biodisponibilidad absoluta oscila entre 65% y 89% 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 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 supratrapéuticas, 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. Luego de sobredosis masiva, sin embargo, los niveles de NAPQI están incrementados.

Eliminación

Los conjugados glucuronidos y sulfatos son completamente excretados a través de la orina dentro de 24 horas. Menos de 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 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 desde 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.

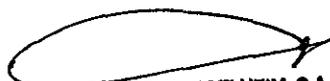
DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:

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.


BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
CLAUDIO E. MARTINEZ
APODERADO


Firma: ANDRES VIOLANTE
Directora Técnica
Mat. Nac. N° 11414
2 de 6 páginas.

7816**Boehringer
Ingelheim**

La dosis diaria total no debe exceder las 10 gotas por Kg. de peso corporal, equivalente a 301 mg de paracetamol y 1 mg de N-butilbromuro de hioscina por Kg. de peso corporal. BUSCAPINA Compositum N no debe ser administrada por períodos de tiempo prolongados 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 ≥ 9).

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:

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 < 9).

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.

Extensivo uso de analgésicos, especialmente a altas dosis, puede inducir dolores de cabeza que no deben ser tratadas con dosis incrementadas de las drogas.

Reacciones de hipersensibilidad agudas severas (por ej. shock anafiláctico) son muy infrecuentemente observados. El tratamiento debe ser discontinuado con los primeros signos de reacción de hipersensibilidad luego de la administración de Buscapina Compositum N.

Daño hepático puede resultar si las dosis recomendadas es excedida (ver sección sobredosificación).

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 a 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 rara 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 cloramfenicol puede prolongar la vida media del 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. La dosis de paracetamol debe ser por lo tanto reducida durante la administración concurrente con probenecid.

Colestiramina reduce la absorción de paracetamol.

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

El efecto anticolinérgico de drogas tales como antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, quinidina, amantadina, disopiramida y otros anticolinérgicos (por ej. tiotropio, ipratropio) 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.

Además en el caso de la administración oral:

En los casos en que la evacuación gástrica está retardada como por ej. cuando se administra propantelina, 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 aumentan el pH y disminuye la absorción de los suplementos orales de potasio.

Embarazo y Lactancia:

Embarazo: No hay datos adecuados del uso de Buscapina compositum N durante el embarazo. La experiencia a largo plazo con las mono sustancias 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: Para N-butilbromuro de hioscina la seguridad durante la lactancia no ha sido aún determinada. No obstante, efectos adversos en el recién nacido no han sido reportados.

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

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, 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.

SOBREDOSIFICACION:

Por sobredosis de paracetamol, las personas mayores, niños pequeños, pacientes con trastorno hepático, consumo de alcohol crónico o malnutrición crónica, así como pacientes co-administrados con drogas inductoras de enzimas, están en riesgo incrementado de intoxicación, incluso desenlaces fatales.

Síntomas:

Butilbromuro de hioscina:

En el caso de sobredosis, han sido observados efectos anticolinérgicos.

Paracetamol:

Los síntomas ocurren normalmente durante las primeras 24 horas e incluyen palidez, náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal. Los pacientes pueden experimentar entonces una mejora subjetiva temporaria salvo por un leve dolor abdominal indicativo de que el daño hepático persiste.

Una dosis única de paracetamol de aprox. 6 g o más en adultos o de 140 mg/kg en niños, causa necrosis hepatocelular. Esto puede llevar a necrosis completa irreversible y subsecuentemente a insuficiencia hepatocelular, acidosis metabólica y encefalopatía, que puede sucesivamente progresar a coma y muerte. Han sido observados aumentos concomitantes en transaminasas hepáticas (AST, ALT), lactato deshidrogenasa y bilirrubina y un incremento en el tiempo de protrombina, ocurridos 12 – 48 horas luego de la ingestión.

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
CLAUDIO E. MARTINEZ
APODERADO

Farm. ANTESA VOLANTE
Dirección Técnica
Mat. Rec. N° 11414



Síntomas clínicos del daño hepático son normalmente evidentes luego de 2 días y alcanzan su máximo luego de 4 – 6 días.

Falla renal aguda con necrosis tubular agudo puede desarrollarse aún en ausencia de daño hepático severo. Otros síntomas no hepáticos como anomalías miocárdicas y pancreatitis han sido también reportadas luego de sobredosis con paracetamol.

Terapia

Butilbromuro de hioscina

En caso requerido, drogas parasimpaticomiméticas deben ser administradas. En caso de glaucoma, se debe buscar consulta oftalmológica en forma urgente. Complicaciones cardiovasculares deben ser tratados de acuerdo a principios terapéuticos usuales. En caso de parálisis respiratoria: intubación, respiración artificial deben ser considerados. Por retención urinaria, se puede requerir cateterización. Además, podrían ser usadas medidas de soporte apropiadas según sean requeridas.

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, en este caso, se administra por más tiempo. La concentración plasmática de paracetamol puede ser disminuída por diálisis. Son recomendadas determinaciones de la concentración plasmática de paracetamol. 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 - Itapeceirica da Serra - SP. Técn. resp.: Farm. Laura M. Spinosa Ramos - CRF-SP N° 6870 - CNPJ/MF N° 60.831.658/0021-10.

Importado por:

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Av. Del Libertador 7208, Buenos Aires.

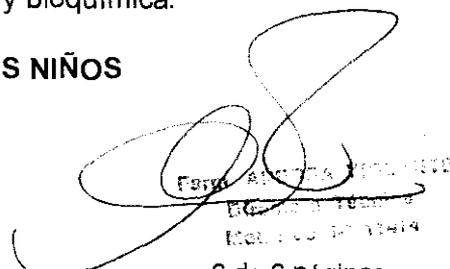
Tel. 4704-8333

Directora Técnica: Dra. Andrea M. Violante, Farmacéutica y bioquímica.

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:


BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
CLAUDIO E. MARTINEZ
APODERADO


FORM. ARGENTINA, 1998
Escriba el nombre
del producto en este espacio
6 de 6 páginas.