

ANEXO 1
INFORMACIÓN PARA
PRESCRIBIR. 0038-08 del 14 de
Junio de 2017

Boehringer Ingelheim GmbH

Global Regulatory Affairs

**INFORMACIÓN FUNDAMENTAL DEL PRODUCTO, DE
USO INTERNO (COMPANY CORE DATA SHEET, CCDS)**

Nro. 0038-08

14 de Junio de 2017

BUSCAPINA®

Ampollas

Composición:

1 ampolla de 1 ml contiene 20 mg

N-butilbromuro de hioscina

Excipientes**: cloruro de sodio, agua estéril.

Indicaciones:

Antiespasmódico, anticolinérgico.

Administración y posología:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años:

Se pueden administrar 1-2 ampollas de BUSCAPINA® (20-40 mg) mediante inyección intravenosa lenta, intramuscular o subcutánea, varias veces al día.

No debe superarse la dosis máxima diaria de 100 mg.

Lactantes y niños:

Boehringer Ingelheim GmbH

Global Regulatory Affairs

En casos graves: 0.3-0.6 mg/kg de peso corporal, para administrar mediante inyección intravenosa lenta, intramuscular o subcutánea varias veces al día.

La dosis diaria máxima de 1.5 mg/kg de peso corporal no debe superarse.

Buscapina® ampollas no se debe administrar de forma diaria continua o por períodos prolongados sin investigar la causa del dolor abdominal.

Contraindicaciones:

Buscapina® ampollas está contraindicado en:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo) - glaucoma de ángulo estrecho no tratado - hipertrofia prostática - retención urinaria por cualquier patología uretro-prostática - estenosis mecánicas del tracto gastrointestinal - estenosis de píloro - íleo paralítico - taquicardia - megacolon - miastenia grave.

Precauciones y advertencias especiales:

La inyección intramuscular de Buscapina® ampollas está contraindicada en pacientes tratados con fármacos anticoagulantes debido al riesgo de hematoma intramuscular. En estos pacientes, pueden usarse la vía subcutánea o intravenosa.

Boehringer Ingelheim GmbH

Global Regulatory Affairs

En caso de dolor intenso, dolor abdominal inexplicable que persiste o empeora, o si este se acompaña de síntomas como fiebre, náuseas, vómitos, cambios en las deposiciones, dolor abdominal, disminución de la presión arterial, desmayos o sangre en las heces, se requerirán medidas de diagnóstico adecuadas para investigar la etiología de los síntomas.

La elevación de la presión intraocular puede ser producida por la administración de agentes anticolinérgicos como la BUSCAPINA® en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no diagnosticado y por lo tanto sin tratamiento. Por lo tanto, los pacientes deben buscar valoración oftalmológica urgente en caso de desarrollar una sensación de dolor o enrojecimiento ocular con pérdida de la visión después de la inyección de BUSCAPINA®.

Después de la administración parenteral de BUSCAPINA®, se han observado casos de anafilaxis, incluyendo episodios de shock. Como sucede con todos los medicamentos que causan tales reacciones, los pacientes que reciban BUSCAPINA® inyectable deben mantenerse bajo observación.

Se requiere precaución en pacientes con afecciones cardíacas bajo tratamiento por vía parenteral con BUSCAPINA®. Se aconseja el seguimiento de estos pacientes.

Interacciones:

BUSCAPINA® puede potenciar la acción anticolinérgica de medicamentos como antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, quinidina, amantadita, disopiramida y

Boehringer Ingelheim GmbH

Global Regulatory Affairs

otros anticolinérgicos (por ejemplo: tiotropio, ipratropio, compuestos similares a la atropina).

El tratamiento concomitante con antagonistas de la dopamina, como p. ej. metoclopramida, puede producir una disminución de la acción de ambos fármacos en el tracto gastrointestinal.

BUSCAPINA® puede aumentar el efecto taquicardizante de los beta-adrenérgicos.

Fertilidad embarazo y lactancia:

Hay datos limitados sobre el uso de butilbromuro de hioscina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (véase "Toxicología").

No hay suficiente información sobre la excreción de Buscapina® y sus metabolitos en la leche humana.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Buscapina® durante el embarazo y la lactancia.

No se han realizado estudios sobre los efectos en la fertilidad humana (por favor, consulte la sección "toxicología").

Efectos sobre la habilidad para conducir y usar maquinaria:

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

Boehringer Ingelheim GmbH

Global Regulatory Affairs

Sin embargo, los pacientes deben ser informados de que pueden sufrir alguna reacción adversa, tales como trastornos de la acomodación o mareos durante el tratamiento con Buscapina® ampollas. Por lo tanto, debe recomendarse precaución al conducir un automóvil u operar maquinaria. Si el paciente experimenta trastornos de la acomodación o mareos, debe evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o manejar maquinaria.

Efectos secundarios:

Muchos de los efectos indeseables listados se pueden asignar a las propiedades anticolinérgicas de BUSCAPINA®. Los efectos secundarios anticolinérgicos de BUSCAPINA® son generalmente leves y auto-limitados.

Desórdenes del Sistema Inmune

Reacciones anafilácticas con episodios de disnea y shock anafiláctico, reacciones de la piel (por ejemplo: urticaria, rash, eritema, prurito) y otros tipos de hipersensibilidad.

Desórdenes visuales

Desórdenes de acomodación, midriasis, presión intraocular aumentada.

Desórdenes Cardíacos

Taquicardia

Desórdenes Vasculares

Disminución de presión sanguínea, vértigos, enrojecimiento facial.

Boehringer Ingelheim GmbH

Global Regulatory Affairs

Desórdenes Gastrointestinales

Boca seca.

Desórdenes de Piel y subcutáneos

Dishidrosis

Desórdenes Renales y Urinarios

Retención urinaria

Sobredosificación:Síntomas

En caso de sobre dosificación, pueden presentarse síntomas anticolinérgicos.

Tratamiento

Si se requiere, deben ser administrados medicamentos parasimpaticomiméticos. Se debe buscar ayuda oftalmológica inmediata en caso de glaucoma. Complicaciones cardiovasculares se deben tratar de acuerdo a los principios terapéuticos usuales. En caso de paro respiratorio: intubación y ventilación mecánica deben ser considerados. Puede requerirse cateterismo en caso de retención urinaria. Adicionalmente, debe aplicarse medidas apropiadas de soporte si se requieren.

Boehringer Ingelheim GmbH

Global Regulatory Affairs

Propiedades:

BUSCAPINA® ejerce una acción espasmolítica sobre la musculatura lisa del tracto gastrointestinal, biliar y genitourinario. Como derivado del amonio cuaternario, el N-butilbromuro de hioscina no ingresa al sistema nervioso central. Por consiguiente, no se presentan efectos secundarios anticolinérgicos en el sistema nervioso central. La acción anticolinérgica periférica resulta tanto de una acción que bloquea los ganglios de la pared visceral como a su actividad antimuscarínica.

Farmacocinética:**Absorción y distribución**

Después de la administración intravenosa el butilbromuro de hioscina se distribuye rápidamente ($t_{1/2 \alpha} = 4$ min, $t_{1/2 \beta} = 29$ min) en los tejidos. El volumen de distribución (Vd) es de 128 L (correspondiente a aprox. 1,7 l / kg). Debido a su alta afinidad por los receptores muscarínicos y los receptores nicotínicos, butilbromuro de hioscina se distribuye principalmente en las células musculares de la zona abdominal y pélvica, así como en los ganglios intramurales de los órganos abdominales. La unión a proteínas plasmáticas (albúmina) del butilbromuro de hioscina es de aproximadamente 4,4%. Los estudios en animales demuestran que butilbromuro de hioscina no atraviesa la barrera hematoencefálica, pero no hay información clínica disponible para confirmarlo. Se ha observado que el Butilbromuro de hioscina (1 mM) interactúa in vitro con el transportador de colina (1,4 nM) en las células epiteliales de la placenta humana.

Boehringer Ingelheim GmbH

Global Regulatory Affairs

Metabolismo y eliminación

La principal vía metabólica es la ruptura hidrolítica del enlace éster. La vida media en la fase terminal de eliminación es de aproximadamente 5 horas. El aclaramiento total es de 1,2 L / min. Los estudios clínicos con butilbromuro de hioscina radiomarcado muestran que después de la inyección intravenosa se excreta 42 a 61% de la dosis radioactiva por vía renal y el 28,3 al 37% con heces.

La porción de ingrediente activo inalterado excretado en la orina es de aproximadamente 50%. Los metabolitos se excretan vía renal, se fijan mal a los receptores muscarínicos y no se considera por lo tanto que contribuyan al efecto del butilbromuro de hioscina.

Toxicología:

El N-butilbromuro de hioscina posee un bajo índice de toxicidad aguda: los valores de DL50 oral fueron 1000 - 3000 mg/kg en ratones, 1040 - 3300 mg/kg en ratas y 600 mg/kg en perros. Como manifestaciones tóxicas se presentaron ataxia y un descenso del tono muscular, adicionalmente, en ratones temblor y convulsiones, en perros midriasis, membranas mucosas secas y taquicardia. El fallecimiento debido a paro respiratorio se presentó dentro de 24 horas. Los valores de DL50 fueron 10 - 23 mg/kg en ratones y 18 mg/kg en ratas.

En ensayos sobre toxicidad con dosis oral repetida durante 4 semanas, las ratas toleraron 500 mg/kg = "nivel de no observar efectos adversos (NOAEL)". A 2000 mg/kg, el N-butilbromuro de hioscina paralizó, mediante acción sobre los ganglios parasimpáticos del área visceral, la función gastrointestinal, produciendo estreñimiento. Once

Boehringer Ingelheim GmbH

Global Regulatory Affairs

de las 50 ratas fallecieron. Los datos de laboratorio no mostraron variaciones relacionadas con la dosis.

Durante 26 semanas, las ratas toleraron 200 mg/kg, mientras que a 250 y 1000 mg/kg disminuyó la función gastrointestinal y se presentaron muertes. El NOAEL de la semana 39 por vía oral (cápsulas) estudiado en perros fue de 30 mg / kg. La mayoría de los hallazgos clínicos se debieron a los efectos agudos del butilbromuro de hioscina en dosis altas (200 mg / kg). No hubo hallazgos histopatológicos adversos.

Una dosis intravenosa repetida de 1mg/kg intravenoso fue bien tolerada por ratas en un estudio de 4 semanas. Con la administración de 3 mg/kg se presentaron convulsiones inmediatamente después de la inyección. Con una dosis de 9 mg/kg las ratas morían por paro respiratorio. Todos los perros tratados por vía endovenosa durante 5 semanas con 2 x 1, 2 x 3 o 2 x 9 mg/kg mostraron una midriasis dosis dependiente, y con 2 x 9 mg/kg se observó adicionalmente ataxia, salivación, disminución del peso corporal y de la ingesta de alimentos. Las soluciones fueron bien toleradas localmente.

Después de inyecciones intramusculares repetidas la dosis de 10 mg/kg fue sistémicamente bien tolerada, pero las lesiones de la musculatura en el sitio de inyección fueron mayores que en las ratas de control. Con 60 mg/kg y 120 mg/kg la mortalidad fue alta y aumentaron las lesiones locales de forma dosis-dependiente. N-butilbromuro de hioscina no fue embriotóxico ni teratogénico en estudios con dosis orales en la dieta hasta 200 mg/kg en la rata y de 200 mg/kg con la administración oral directa o 50 mg/kg con la administración subcutánea en conejos (conejo). No se presentaron alteraciones de la fertilidad en estudios hasta dosis de 200 mg/kg vía oral.

Boehringer Ingelheim GmbH

Global Regulatory Affairs

Al igual que otros fármacos catiónicos, butilbromuro de hioscina interactúa con el sistema de transporte de la colina de las células epiteliales de la placenta in vitro. La transferencia de butilbromuro de hioscina hacia el compartimiento fetal no ha sido probada.

En estudios especiales sobre la tolerabilidad local se aplicaron 15 mg/kg de BUSCAPINA® por vía intramuscular durante 28 días mediante inyecciones repetidas en perros y en conejos. Sólo en los perros se observaron pequeñas necrosis focales en el sitio de la inyección. La BUSCAPINA® fue bien tolerada por las arterias y venas de la oreja del conejo. In vitro la solución inyectable de BUSCAPINA® al 2% al mezclarse con 0.1 ml de sangre humana no mostró actividad hemolítica.

N-butilbromuro de hioscina no mostró potencial mutagénico ni clasto génico en el test de Ames, ni en la prueba de mutación de genes in Vitro en células V79 de mamíferos (test HPRT), ni en una prueba de aberraciones cromosomales in Vitro realizada en linfocitos humanos periféricos. En vivo, butilbromuro de hioscina fue negativo en el ensayo de micronúcleos de médula ósea de ratas

No existen ensayos in vivo sobre carcinogénesis. No obstante, el N-butilbromuro de hioscina no mostró potencial tumorigénico en dos ensayos orales durante 26 semanas en ratas que recibieron hasta 1000 mg/kg.

¡Almacenar en un lugar seguro; fuera del alcance de los niños!