

**BUTILBROMURO DE HIOSCINA  
IBUPROFENO**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

BUSCAPINA® FEM

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

1 comprimido recubierto contiene:

Butilbromuro de hioscina.....20mg

Ibuprofeno .....400mg

Excipientes:

Almidón glicolato de sodio, almidón de maíz, talco, dióxido de silicio coloidal, almidón pregelatinizado, Opadry II 85F10164 y agua purificada.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto

**4. DATOS CLÍNICOS**

**4.1. Indicaciones terapéuticas**

Analgésico y antiespasmódico

**4.2. Posología y forma de administración**

A menos que exista prescripción médica en contrario, las dosis recomendadas son las siguientes:

**Comprimidos**

Adultos y niños de más de 12 años de edad: 1 comprimido 3 veces al día.

Los comprimidos deben tragarse enteros, sin masticar, durante las comidas o después de las mismas, con abundante cantidad de líquido.

Los comprimidos no son aptos para niños menores de 12 años (véase la sección “Contraindicaciones”).

Apto para uso por lapsos breves únicamente.

Si la necesidad del uso persiste durante más de 4 días en adultos y por más de 3 días en adolescentes o los síntomas empeoran, debe efectuarse una consulta médica.

**4.3. Contraindicaciones**

- último trimestre de embarazo
- hipersensibilidad a los dos principios activos de BUSCAPINA® FEM (ibuprofeno y butilbromuro de hioscina) o a cualquiera de los demás componentes del producto
- antecedentes de reacciones de hipersensibilidad (p. ej., broncoespasmo, asma, rinitis, angioedema o urticaria) asociadas con la toma de ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- úlcera gastrointestinal, o antecedentes de episodios recurrentes de ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal (dos o más episodios independientes de ulceración o sangrado comprobados).
- antecedentes de asma bronquial, pólipos nasales, angioedema, urticaria o broncoespasmo inducido por salicilatos (p. ej., ácido acetilsalicílico) y otros antiinflamatorios no esteroideos
- miastenia gravis
- Estenosis mecánica en el tracto gastrointestinal.

- Íleo paralítico u obstructivo.
- megacolon
- deterioro severo de la función hepática o renal
- pacientes con pérdida sustancial de líquido (por vómitos, diarrea o falta de ingesta)
- insuficiencia cardíaca severa
- adolescentes con un peso corporal inferior a 40 kg y niños menores de 12 años.
- antecedentes de perforación o sangrado gastrointestinal, en relación con un tratamiento anterior con AINEs
- sangrado cerebrovascular o de otro tipo activo
- alteraciones de la formación de sangre no dilucidadas
- cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).
- Glaucoma

### Ibuprofeno

Hipersensibilidad al ibuprofeno, a los salicilatos o a otros antiinflamatorios no esteroides. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre de embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

## **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

### Generales

El ibuprofeno puede enmascarar los signos de una infección (fiebre, dolor, inflamación).

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso.

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o AINEs.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Adminístrese con precaución a pacientes con desordenes de la coagulación, falla renal o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebro-vascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal leve o moderada.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Los efectos indeseables pueden minimizarse usando la dosis diaria efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

### Trastornos gastrointestinales

Durante el tratamiento con AINEs, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. Pacientes con riesgo o manifestaciones de alteraciones gastrointestinales por el uso de AINEs, pueden presentar reacciones adversas serias o fatales gastrointestinales incluyendo hemorragia. Se debe administrar con precaución y con control médico. Cuando ocurre sangrado gastrointestinal o úlceras, en pacientes que reciben ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento y consultar a su médico.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (por ejemplo, Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (cox-2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

BUSCAPINA® FEM y los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, lo que incluye enfermedad intestinal inflamatoria (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa). Puede producirse toxicidad gastrointestinal grave, como ser sangrado, ulceración y perforación, con desenlace potencialmente fatal, en cualquier momento, con o sin signos de advertencia o antecedentes de eventos gastrointestinales graves, en los pacientes que reciben tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroideos. Debe suspenderse la administración de BUSCAPINA® FEM ante la aparición de signos de sangrado o ulceración gastrointestinal.

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de CROHN, pues podrían exacerbar dicha patología.

Los pacientes con antecedentes de eventos gastrointestinales graves y otros factores de riesgo con una asociación comprobada con enfermedad de úlcera péptica, como ser el alcoholismo, el tabaquismo, etc., pueden tener un mayor riesgo de desarrollar ulceración péptica y sangrado digestivo.

No se recomienda el uso de ibuprofeno en pacientes con consumo habitual de alcohol moderado (3 o más bebidas al día). Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

Debe tenerse precaución en el uso de BUSCAPINA® FEM en pacientes de edad avanzada, en pacientes que estén recibiendo tratamiento con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), lo cual incluye a los salicilatos (véase la sección "Interacciones"), y en pacientes con defectos de coagulación intrínsecos o en tratamiento con anticoagulantes, ya que dichos pacientes pueden experimentar eventos gastrointestinales de mayor gravedad (véase la sección "Interacciones"). Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

Al igual que con todos los AINEs, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

Se debe tener una precaución especial con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos (por ejemplo warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). No se debe sobrepasar la dosis máxima de 1200 mg.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetilsalicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

Debe indicarse al paciente que, en el caso de que un cuadro severo e inexplicable de dolor abdominal persista o empeore, o se presente en asociación con síntomas tales como fiebre, náuseas, vómitos, cambios en los movimientos intestinales, dolor a la palpación abdominal, descenso de la presión arterial, desmayos o sangre en heces, debe efectuar una consulta médica sin demora.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad aguda severas (p. ej. shock anafiláctico) se han observado en casos muy raros. Ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad tras la toma/administración de los comprimidos de BUSCAPINA® FEM, debe suspenderse el tratamiento. Personal especializado debe iniciar las medidas que sean médicamente necesarias en función de los síntomas del paciente.

Se debe utilizar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas.

Los pacientes con asma bronquial, rinitis alérgica, pólipos nasales preexistentes, inflamación crónica de las mucosas o cuadros crónicos de infección u obstrucciones de las vías aéreas tienen un mayor riesgo de hipersensibilidad al ibuprofeno (intolerancia a analgésicos / asma inducido por analgésicos).

#### Reacciones cutáneas

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de AINEs, más frecuentes al inicio del tratamiento. Si se sospecha dichas reacciones se debe suspender de inmediato y consultar.

El uso de BUSCAPINA® FEM debe suspenderse ante la primera aparición de exantema, lesiones de la mucosa o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

#### Angioedema / meningitis aséptica / cambios en la hematopoyesis

Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución.

Puede producirse un cuadro de angioedema, manifestado como hinchazón del rostro, la lengua o la garganta, con constricción de las vías aéreas, y disnea. La presencia de fiebre, dolor de garganta, lesiones superficiales en la boca, signos y síntomas gripales, fatiga severa, sangrado nasal y equimosis puede indicar cambios en la hematopoyesis. Un cuadro severo de cefalea, náuseas, vómitos, insomnio y rigidez de nuca pueden ser indicadores de una meningitis aséptica.

En el caso de sospecha de angioedema, cambio en la hematopoyesis o meningitis aséptica, debe interrumpirse el tratamiento y el paciente debe recibir asistencia médica de inmediato.

### Insuficiencia hepática / insuficiencia renal

Se requiere precaución en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada, puesto que los síntomas pueden empeorar durante el tratamiento con BUSCAPINA® FEM.

Pueden producirse elevaciones en las concentraciones séricas de aminotransferasas y de otros marcadores bioquímicos de la función hepática en pacientes sin evidencia previa de alteraciones de la función hepática. Los AINEs pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática. Generalmente se trata de incrementos relativamente reducidos y transitorios a valores superiores al rango normal. Si estas anomalías son clínicamente significativas, o son persistentes, debe suspenderse la administración de BUSCAPINA® FEM y debe controlarse adecuadamente la respuesta a la interrupción del tratamiento.

En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, el ibuprofeno puede actuar como factor desencadenante de una insuficiencia renal, por ejemplo debida a diarrea. Existe riesgo de insuficiencia renal especialmente en niños y adolescentes deshidratados.

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

Se ha observado en algunos casos retención de líquidos tras la administración de ibuprofeno por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.

Como con otros AINEs, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dosis-dependiente en la formación de prostaglandinas y secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo cual puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con el mayor riesgo a esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, disfunción hepática, aquellos que loman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante la suspensión del tratamiento con AINEs, usualmente se presenta la recuperación del estado pretratamiento.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico.

En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la coadministración de un inhibidor de la ECA, de bloqueantes de los receptores beta o de antagonistas de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede conducir a un deterioro aún mayor de la función renal, lo que incluye una posible falla renal aguda, que usualmente es reversible (véase la sección "Interacciones"). Por ende, la combinación con ibuprofeno debe administrarse con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse el monitoreo de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante, y posteriormente a intervalos periódicos.

La toma habitual de analgésicos durante lapsos prolongados puede conducir a un daño renal persistente, lo que incluye insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos). Si el médico tratante considera que es necesario un tratamiento a largo plazo, deberá controlarse la función hepática y la función renal, y también los valores del hemograma.

### Trastornos cardiovasculares

Se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha informado retención de líquidos, hipertensión y edema en

asociación con el tratamiento con AINES. Asimismo, puede producirse un deterioro de la función renal en los pacientes con hipertensión y/o un deterioro de la función cardíaca.

No administrar dosis altas de Ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association- NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.

Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con Ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo sí se requiere dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular únicamente pueden ser tratados con BUSCAPINA® FEM tras un cuidadoso análisis de su caso particular. Similares consideraciones caben antes de iniciar un tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Los datos obtenidos a partir de ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diarios) y en un régimen de tratamiento prolongado, puede estar asociado con un pequeño incremento en el riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla de miocardio o accidente cerebrovascular). Por lo tanto, los pacientes con trastornos plaquetarios deben ser controlados cuidadosamente. No obstante, los estudios epidemiológicos no sugieren que una dosis baja de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg diarios) esté asociada con un riesgo incrementado de infarto de miocardio.

Se debe evaluar riesgo beneficia en caso de presentar hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

#### Uso excesivo de medicamentos

El uso indiscriminado de los analgésicos, especialmente en dosis altas, puede inducir cefaleas. Ante la sospecha o la confirmación de que éste es el caso, debe suspenderse el tratamiento y efectuarse una consulta con un profesional médico. Debe sospecharse el posible diagnóstico de cefalea por uso excesivo de medicación en los pacientes que tienen cefalea con frecuencia o a diario a pesar del (o bien, debido al) uso periódico de medicamentos para el dolor de cabeza.

#### Fertilidad

El ibuprofeno, al igual que cualquier fármaco que tenga como efecto conocido la inhibición de la síntesis de prostaglandinas/ciclooxigenasas, puede afectar negativamente la fertilidad y su uso no está recomendado en las mujeres que estén tratando de concebir (véase la sección "Fertilidad, embarazo y lactancia").

#### Porfiria

El ibuprofeno debe administrarse con precaución en los pacientes con trastornos del metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda).

En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio.

#### Trastornos de la visión

Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas (visión borrosa y/o visión disminuida, escotoma y/o cambios en la visión cromática) tras el uso de ibuprofeno. Se recomienda en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

En el caso de que el paciente desarrolle tales eventos durante el tratamiento con BUSCAPINA® FEM, debe suspenderse la administración del fármaco y debe asistir al médico quien debe realizar un examen oftalmológico que incluya pruebas de campos visuales centrales y visión cromática.

#### Síntomas anticolinérgicos

En vista del potencial riesgo de complicaciones relacionadas con efectos anticolinérgicos, este medicamento debe ser administrado con precaución en los pacientes con propensión al glaucoma y también en los pacientes susceptibles a obstrucciones intestinales o de las vías urinarias bajas y en los pacientes con tendencia a la taquiarritmia.

#### Interferencias con pruebas diagnósticas

- a) Tiempo de hemorragia: hasta 1 día después de suspender el tratamiento.
- b) Concentración de glucosa en sangre: puede disminuir
- c) Aclaramiento de creatinina: puede disminuir
- d) Hematocrito o hemoglobina: puede disminuir
- e) Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico, creatinina y potasio: pueden aumentar.
- f) Pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.
- g) Sorbitol: los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### **Interacciones asociadas con el ibuprofeno**

##### AINEs

El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas, si se requiere debe ser bajo estricto control médico.

La administración concurrente de BUSCAPINA® FEM y otros AINEs puede potenciar los efectos adversos gastrointestinales, como úlceras pépticas, sangrado y/o perforación gastrointestinal. Esto no aplica a los AINEs tópicos. (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales”).

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, incluidos los IECAS o betabloqueantes. El tratamiento conjunto con Inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda.

##### Ácido acetilsalicílico

El tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico reduce la concentración plasmática del ibuprofeno. Existe un riesgo teórico de una toxicidad renal y gastrointestinal excesiva con el uso concurrente de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico. En pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, la administración concomitante de ibuprofeno puede limitar los efectos cardiovasculares beneficiosos del ácido acetilsalicílico. Estos dos fármacos no deben administrarse en forma concomitante a menos que sea por indicación de un médico.

##### Antiplaquetarios / inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

La administración concurrente con antiplaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) incrementa el riesgo de que se produzca un sangrado gastrointestinal.

El ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetil salicílico sobre la agregación plaquetaria en uso concomitante, sin embargo no se ha concluido.

##### Diuréticos / antihipertensivos

Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos y otros productos medicinales antihipertensivos (betabloqueantes, inhibidores de la ECA, vasodilatadores) que pueden resultar reducidos. Los diuréticos pueden incrementar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINEs. En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la coadministración de un inhibidor de la ECA, bloqueadores de los

receptores beta o de antagonistas de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede conducir a un deterioro aún mayor de la función renal, lo que incluye una posible falla renal aguda, que usualmente es reversible. Por ende, la combinación con ibuprofeno debe administrarse con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse el monitoreo de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante, y luego a intervalos periódicos.

La administración simultánea de diuréticos ahorradores de potasio puede conducir a un cuadro de hiperpotasemia.

El ibuprofeno puede reducir la eficacia de los diuréticos tiazídicos y la furosemida, debido a una inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, por lo que se debe tener precaución en la terapia combinada.

#### Corticoesteroides

El uso concomitante de corticoesteroides y AINEs incrementa el riesgo de reacciones adversas, especialmente del aparato gastrointestinal (ulceración o sangrado gastrointestinal).

#### Probenecid / sulfinpirazona

La administración conjunta con probenecid o sulfinpirazona podría provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, podría requerir ajuste de dosis.

Los medicamentos que contienen probenecid o sulfinpirazona pueden retardar la excreción del ibuprofeno. Puede reducirse el efecto uricosúrico de la sulfinpirazona.

#### Metotrexato

El ibuprofeno puede en ocasiones aumentar la toxicidad del metotrexato.

La administración de ibuprofeno dentro de las 24 horas anteriores o posteriores a la administración del metotrexato puede exacerbar los efectos tóxicos como consecuencia de una menor eliminación del metotrexato.

#### Tacrolimus

La toma concomitante con tacrolimus puede potenciar los efectos secundarios, como ser la nefrotoxicidad.

La administración con tacrolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

#### Zidovudina

La administración concurrente de ibuprofeno con zidovudina (AZT) en los pacientes VIH positivos puede dar lugar a un mayor riesgo de sangrado o diátesis hemorrágicas.

En manejo conjunto con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos en reticulocitos, generando anemia grave una semana después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.

#### Digoxina / fenitoina / litio

Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides, se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina, fenitoina y litio con la administración conjunta. No es necesario controlar los valores de digoxina en suero como un procedimiento obligatorio de rutina si el fármaco se usa de acuerdo con las recomendaciones de uso correcto (durante un máximo de 4 días).

#### Antidiabéticos

Si bien no se han informado interacciones con los antidiabéticos, debe controlarse la glucosa sérica en dichos casos.



### Anticoagulantes

Debe efectuarse un estrecho control de los efectos de los anticoagulantes orales ya que sus efectos pueden resultar potenciados.

El ibuprofeno al igual que otros AINEs puede prolongar el tiempo de hemorragia por lo que debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones de la coagulación sanguínea o en tratamiento con anticoagulantes.

Debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

### Antibióticos quinolónicos

El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones.

Los antiinflamatorios no esteroideos pueden incrementar los efectos adversos sobre el sistema nervioso central de los antibióticos quinolónicos, lo que puede dar lugar a convulsiones.

### Ciclosporina

El uso concomitante de ibuprofeno con ciclosporina puede hacer que el riesgo de un efecto nocivo/renal como consecuencia de la ciclosporina resulte incrementado por la administración concomitante de ciertos antiinflamatorios no esteroideos. Este efecto tampoco puede descartarse en el caso de una combinación de ciclosporina con ibuprofeno.

La administración con ciclosporina puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal.

### Sulfonilureas

Las investigaciones clínicas han demostrado interacciones entre los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y los antidiabéticos (sulfonilureas). Si bien hasta la fecha no se han descrito interacciones entre el ibuprofeno y las sulfonilureas, se recomienda efectuar un control de los valores de glucemia como medida de precaución en los casos de administración concomitante.

### Inhibidores de CYP2C9

La administración concomitante de ibuprofeno con inhibidores de CYP2C9 puede aumentar la exposición a ibuprofeno (sustrato CYP2C9). En un estudio con voriconazol y fluconazol (inhibidores de CYP2C9), se ha demostrado una exposición aumentada de S (+) - ibuprofeno en aproximadamente 80 a 100%. Debe tenerse en cuenta la reducción de la dosis de ibuprofeno cuando se administran potentes inhibidores de CYP2C9 concomitantemente, particularmente cuando se administra ibuprofeno de dosis alta (2400 mg / día) con voriconazol o fluconazol.

### Baclofeno

El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno.

### Resinas de intercambio iónico

La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción del ibuprofeno con posible disminución de su efecto

### Pentoxifilina

En pacientes con tratamiento en combinación con Pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, se recomienda monitorización.

### Tacrina

El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.

### Trombolíticos

La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar la hemorragia.

#### Alcohol

El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

#### Extractos de hierbas

Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los AINEs.

#### Mifepristona

Los AINEs como el ibuprofeno no deben utilizarse durante 8-12 días después de la administración de mifepristona ya que los AINEs pueden reducir el efecto y teóricamente la eficacia de la mifepristona.

### **Interacciones asociadas con el butilbromuro de hioscina**

BUSCAPINA® FEM puede potenciar el efecto anticolinérgico de medicamentos como los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos, los antihistamínicos, antipsicóticos, quinidina, amantadina, disopiramida y otros anticolinérgicos (por ejemplo, tiotropio, ipratropio y compuestos similares a atropina).

#### Antagonistas de la dopamina

El tratamiento concomitante con antagonistas dopaminérgicos, tales como la metoclopramida, puede dar como resultado la disminución del efecto de ambos fármacos sobre el tracto gastrointestinal.

#### Betaadrenérgicos

BUSCAPINA® FEM puede potenciar los efectos taquicárdicos de los fármacos beta-adrenérgicos y alterar el efecto de otros fármacos, como la digoxina. El efecto sedante de hioscina puede ser mejorado por el alcohol u otros depresores del SNC.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### **Embarazo**

BUSCAPINA® FEM está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo (véase la sección “Contraindicaciones”).

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas provocada por el ibuprofeno puede repercutir negativamente sobre el embarazo y/o el desarrollo embrionario. Los datos obtenidos a partir de estudios epidemiológicos sugieren un riesgo incrementado de aborto espontáneo y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas en las etapas iniciales del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó de menos del 1 % a aproximadamente un 1,5 %. Se cree que este riesgo se incrementa conforme mayor es la dosis y la duración del tratamiento. En los animales, se ha comprobado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas conduce a mayores tasas de pérdidas pre- y posimplantación y de letalidad embrionario. Asimismo, se han informado mayores incidencias de diversas malformaciones, entre ellas cardiovasculares, en los animales tratados con un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período de organogénesis (sírvase consultar la sección “Toxicología”). BUSCAPINA® FEM no debe administrarse durante el primer y el segundo trimestre del embarazo, a menos que sea claramente necesario. En el caso de uso de BUSCAPINA® FEM en una paciente que esté tratando de lograr el embarazo, o durante el primer o segundo trimestre del embarazo, debe reducirse lo máximo posible tanto la dosis diaria total como la duración del tratamiento.

Puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Primer y segundo trimestre de la gestación

Existe riesgo aumentado de aborto y malformaciones cardiacas, gastrosquisis, riesgo que aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se debe evaluar estricto riesgo beneficio, y la dosis debe reducirse lo máximo posible.

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar);
- disfunción renal, que puede evolucionar a insuficiencia renal con oligohidroamniosis; a la madre y al neonato, hacia el final del embarazo, a:
- posible prolongación del tiempo de sangrado, efecto antiagregante éste que puede producirse incluso con dosis muy bajas;
- inhibición de las contracciones uterinas, lo que puede conducir a un retardo en el inicio o una prolongación del trabajo de parto.

Por lo tanto, BUSCAPINA® FEM está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

La experiencia de larga data sobre el butilbromuro de hioscina no ha revelado ninguna evidencia de efectos adversos durante el embarazo en los seres humanos. Luego del uso de butilbromuro de hioscina, los estudios preclínicos en ratas y en conejos no arrojaron evidencia de efectos embriotóxicos ni teratogénicos (véase la sección "Toxicología").

#### **Lactancia**

El ibuprofeno aparece en muy pequeñas concentración en leche materna, se debe evaluar riesgo beneficio.

No se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

La seguridad del butilbromuro de hioscina durante la lactancia aún no ha sido establecida. Sin embargo, no se han informado efectos adversos en los neonatos.

#### **Fertilidad**

No se han realizado estudios sobre los efectos de este fármaco en la fertilidad en los seres humanos.

El ibuprofeno, al igual que cualquier fármaco que tenga como efecto conocido la inhibición de la síntesis de prostaglandinas/ciclooxigenasas, puede afectar negativamente la fertilidad y su uso no está recomendado en las mujeres que estén tratando de concebir.

Se han llevado a cabo estudios de fertilidad preclínicos en relación con el butilbromuro de hioscina y el ibuprofeno (véase la sección "Toxicología").

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han llevado a cabo estudios en torno a los efectos de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Sin embargo, debe indicarse a los pacientes que pueden tener efectos indeseables tales como estado confusional, mareos, fatiga, deterioro visual (incluyendo visión borrosa) y deterioro auditivo durante el tratamiento con BUSCAPINA® FEM. Por lo tanto, debe recomendarse precaución al conducir vehículos u operar maquinaria. En el caso de experimentar los efectos indeseables antes mencionados, los pacientes deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas, como conducir vehículos u operar

maquinaria. Esto aplica más aún en el caso de la combinación de este producto con el consumo de alcohol.

Los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Debe ser utilizado con precaución en pacientes que requieran atención, y se haya observado somnolencia, vértigo o depresión durante el tratamiento.

#### **4.8 Efectos secundarios**

Debido al contenido de butilbromuro de hioscina, pueden producirse efectos secundarios anticolinérgicos tales como boca seca, taquicardia y retención urinaria, pero en general son leves y autolimitados. Los efectos secundarios del ibuprofeno, en particular las complicaciones gastrointestinales, aumentan conforme mayor es la dosis y la duración del tratamiento.

Los efectos secundarios se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación por sistemas orgánicos</b>	<b>Efecto secundario</b>
<u>Trastornos hematológicos y del sistema linfático</u>	
Raras	Leucopenia
Muy raras	Agranulocitosis (véase la sección "Advertencias y precauciones especiales"). Fallo medular (incluyendo pancitopenia, anemia aplásica, trombocitopenia) (véase la sección "Advertencias y precauciones especiales"). Anemia (incluyendo anemia hemolítica) (véase la sección "Advertencias y precauciones especiales")
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	
Frecuentes	Hipersensibilidad (incluyendo exantema, prurito, pirexia)
Poco frecuentes	Asma, , rinitis, urticaria, púrpura (incluyendo púrpura alérgico) y reacciones alérgicas
Raras	Broncoespasmo en pacientes predispuestos, disnea, angioedema (véase la sección "Advertencias y precauciones especiales")
Muy raras	Reacción anafiláctica, shock anafiláctico (véase la sección "Advertencias y precauciones especiales"). Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Frecuencia no conocida	Meningitis aséptica (incluyendo pirexia y coma) (véase la sección "Advertencias y precauciones especiales")
<u>Psiquiátricos</u>	
Poco frecuentes	Somnolencia, insomnio, ligera inquietud
Raras	Reacciones psicóticas, depresión
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	
Frecuentes	Mareos, dolor de cabeza, fatiga
Poco frecuentes	Insomnio, inquietud
Raras	Estado confusional, irritabilidad, nerviosismo
Muy raras	Meningitis aséptica
<u>Trastornos oculares</u>	
Poco frecuentes	Deterioro visual (incluyendo visión borrosa) (véase la sección "Advertencias y precauciones especiales"), ceguera cromática
Raras	Anisocoria, ambliopía tóxica

<u>Trastornos del oído</u>	
Frecuentes	Tinnitus
Poco frecuente	Deterioro de la audición, acúfenos
<u>Trastornos cardíacos</u>	
Poco frecuentes	Hipertensión, infarto de miocardio,
Muy raras	Hipotensión (incluyendo shock), taquicardia, palpitaciones, insuficiencia cardíaca (en pacientes con predisposición)
<u>Trastornos vasculares</u>	
Raras	Edema
Muy raras	Hipertensión arterial
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	
Frecuentes	Dispepsia, pirosis, náuseas, diarrea, vómitos
Poco frecuentes	Dolor abdominal, boca seca, hemorragia gastrointestinal (incluyendo hematemesis y melena), Úlcera gastrointestinal
Raras	Flatulencia, estreñimiento, esofagitis, perforación gastrointestinal
Muy raras	Incluyendo desenlaces fatales (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales”), pancreatitis
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	
Raras	Hepatotoxicidad, elevación de las transaminasas (ictericia), alteración de la función
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	
Poco frecuentes	Dishidrosis
Muy raras	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales”). Eritema multiforme (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales”), alopecia, eritema cutáneo
Frecuencia no conocida	Exantema
<u>Trastornos renales y urinarios</u>	
Raras	Disminución de la diuresis, retención urinaria, toxicidad renal, proteinuria, hematuria
Muy raras	Insuficiencia renal aguda, nefritis tubulointersticial, síndrome nefrótico, Necrosis papilar renal, elevación de la urea en sangre, retención de líquidos (incluyendo edema periférico), elevación de la creatinina en sangre
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	
Raras	Rigidez de cuello.
<u>Trastornos Neurológicos</u>	
Raras	Aumento del riesgo de convulsiones en pacientes epilépticos

Otros efectos secundarios observados con el tratamiento con AINEs comprenden estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y gastritis.

Las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.

Los datos obtenidos a partir de estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente en dosis elevadas (2400 mg diarios) y en un régimen de tratamiento prolongado puede estar asociado con un pequeño riesgo incrementado de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales”).

#### 4.8. Sobredosis

##### Síntomas

La sobredosis de butilbromuro de hioscina puede traer aparejados efectos anticolinérgicos. Los signos y síntomas clínicos de la sobredosis de ibuprofeno varían de un paciente a otro.

Los síntomas típicos de la sobredosis de ibuprofeno incluyen náuseas, vómitos, dolor epigástrico y diarrea. Una intoxicación más grave con ibuprofeno puede comprender toxicidad del sistema nervioso

central (incluyendo excitación, coma o convulsiones). Puede producirse acidosis metabólica y puede prolongarse el tiempo de protrombina/la RIN, probablemente debido a la interferencia con las acciones de los factores de coagulación circulantes. Es posible el acaecimiento de insuficiencia renal aguda, incluyendo necrosis papilar, daño hepático, hipotensión, depresión respiratoria y cianosis. Existe la posibilidad de que se produzca una exacerbación del asma en los pacientes con asma bronquial.

### **Tratamiento**

El tratamiento debe ser sintomático, incluyendo fármacos parasimpaticomiméticos de ser necesario. Debe consultarse con urgencia a un oftalmólogo en los casos de glaucoma. Debe considerarse la administración por vía oral de carbón activado en el caso de que el paciente se presente dentro del lapso de 1 hora posterior a la ingesta de una cantidad potencialmente tóxica.

No existe un antídoto específico para el ibuprofeno.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antiespasmódicos en combinación con analgésicos

Código ATC: A03DB04

BUSCAPINA® FEM es un producto combinado que contiene un antiespasmódico (butilbromuro de hioscina) y un inhibidor de la prostaglandina sintetasa con eficacia analgésica (ibuprofeno). Su uso está indicado en los cuadros de dolor espasmódico.

El butilbromuro de hioscina presente en el producto BUSCAPINA® FEM ejerce una acción espasmolítica sobre la musculatura lisa del aparato gastrointestinal, biliar y urogenital. Por ser un derivado del amonio cuaternario, el butilbromuro de hioscina no ingresa al sistema nervioso central. Por lo tanto, no se producen efectos secundarios anticolinérgicos a nivel del sistema nervioso central. La acción anticolinérgica periférica se produce a través de una acción de bloqueo ganglionar dentro de la pared visceral y también de una actividad antimuscarínica.

El ibuprofeno, un derivado del ácido propiónico, es un antiinflamatorio no esteroideo con efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. En el ser humano, el ibuprofeno alivia los cuadros de dolor, edema y fiebre asociados con inflamación. Su modo de acción, al igual que el de otros antiinflamatorios no esteroideos, está relacionado con la inhibición de la prostaglandina sintetasa. En estudios clínicos en los que se usaron dosis terapéuticamente equivalentes de otros analgésicos y antiflogísticos, el ibuprofeno estuvo asociado con una reducción significativa de los efectos secundarios gastrointestinales. En los pacientes con dismenorrea primaria, el ibuprofeno redujo los niveles elevados de actividad de las prostaglandinas en el flujo menstrual y redujo la presión intrauterina y la frecuencia de las contracciones uterinas. El probable mecanismo de acción de este fármaco es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, más que una simple analgesia.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

#### **Butilbromuro de hioscina**

##### Absorción:

Tras la administración por vía oral, el butilbromuro de hioscina sólo se absorbe parcialmente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 2 horas después de la administración por vía oral. Debido al metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad absoluta luego de la administración por vía oral es de apenas un 0,3 - 0,8 % aproximadamente.

##### Distribución:

Luego de la administración por vía 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 (V<sub>ss</sub>) de este medicamento es de 128 L. Luego de la administración por vía oral e intravenosa, el butilbromuro de hioscina se concentra en el tejido del aparato gastrointestinal, el hígado y los riñones. A pesar de los niveles en sangre extremadamente bajos y brevemente mensurables que presenta, el butilbromuro de hioscina continúa disponible en el lugar de acción gracias a su elevada afinidad con los tejidos. Las evaluaciones por autorradiografía confirman que el butilbromuro de hioscina no atraviesa la barrera hematoencefálica. El butilbromuro de hioscina tiene un bajo índice de unión a las proteínas plasmáticas (8 - 13 % en el plasma humano) .

#### Metabolismo y eliminación:

La depuración total media luego de la administración intravenosa es de alrededor de 1,2 L/min, y aproximadamente la mitad de dicha depuración se produce por vía renal. La vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 5 horas.

### **Ibuprofeno**

#### Absorción:

Luego de la administración por vía oral, el ibuprofeno se absorbe rápidamente y en forma casi completa (> 80 %) en el aparato gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 1 y 2 horas después de la administración.

#### Distribución:

El ibuprofeno tiene un alto índice de unión (> 98 %) a las proteínas plasmáticas (principalmente a la albúmina) y tiene un volumen de distribución de 6,35 L.

Las concentraciones de ibuprofeno y sus metabolitos informadas en la leche de mujeres en período de lactancia fueron insignificantes.

#### Metabolismo y eliminación:

El ibuprofeno se metaboliza principalmente por oxidación en el hígado y se excreta principalmente a través de los riñones y, en menor proporción, en la bilis. El 85 % de una dosis oral se recupera en la orina como hidroxi- y carboximetabolitos y sus conjugados, y también como ibuprofeno conjugado. Solamente alrededor de un 1 % de una dosis de 400 mg se excreta como fármaco inalterado en la orina.

La vida media de eliminación del ibuprofeno es de aproximadamente 2 horas. No hay evidencia de acumulación tras la administración de dosis múltiples.

#### Combinación de ibuprofeno y butilbromuro de hioscina

Los estudios llevados a cabo con una combinación de ibuprofeno y butilbromuro de hioscina determinaron que la coadministración de butilbromuro de hioscina no afectó significativamente la biodisponibilidad del ibuprofeno.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Toxicología

Para esta combinación, se llevaron a cabo estudios de toxicidad de dosis únicas en ratones, ratas y perros. Las dosis elevadas indujeron ataxia, temblores, disminución de la actividad motora y del tono muscular, descenso de peso corporal y daño gastrointestinal. Los valores de LD<sub>50</sub> se ubicaron en un rango de entre 1000 y 1500 mg/kg, dependiendo de la especie estudiada. Las muertes se produjeron a lo largo de todo el período posadministración, de 14 días. Estos hallazgos son concordantes con los observados con los principios activos en forma individual cuando se estudiaron solos, y no indican signos de una potenciación de la toxicidad con la combinación de estos fármacos.

Se realizaron estudios de toxicidad de 13 semanas de administración oral en ratas y perros con una proporción de dosis de 1:20 para butilbromuro de hioscina:ibuprofeno. Se observó disminución del

aumento de peso corporal, hiperpotasemia y descenso de los valores de los parámetros eritrocitarios, albúmina y concentración de proteínas totales. Estos cambios estuvieron estrechamente relacionados con el daño ulceroso del aparato gastrointestinal y evidenciaron una clara tendencia hacia la reversibilidad. En las ratas, el valor considerado como el nivel sin efectos tóxicos observados fue 1:20 mg/kg/día (butilbromuro de hioscina:ibuprofeno). En el perro, el nivel sin efectos observados se fijó en 0,05:1,0 mg/kg/día (butilbromuro de hioscina:ibuprofeno).

Tanto en el estudio de dosis únicas como en el estudio de 13 semanas de duración, la toxicidad fue atribuible al ibuprofeno, el componente principal de esta combinación de fármacos. No se observaron efectos tóxicos nuevos con el butilbromuro de hioscina ni con el ibuprofeno.

No se han realizado investigaciones en torno a la reproducción, la mutagenia ni la carcinogenia de esta combinación. Sin embargo, el butilbromuro de hioscina no evidenció ningún potencial tumorigeno en dos estudios de 26 semanas de administración oral realizados en ratas con dosis de hasta 1000 mg/kg.

En los estudios de reproducción con administración oral realizados en ratas y en conejos, el butilbromuro de hioscina no evidenció un potencial teratogénico y no afectó la fertilidad ni la capacidad reproductiva.

En lo que respecta al ibuprofeno, la fertilidad en las ratas no resultó afectada, y los estudios en conejos no revelaron ninguna evidencia de teratogenicidad. En las ratas, el ibuprofeno provocó toxicidad materna y embrionofetal, así como también un aumento en la incidencia de variaciones esqueléticas en niveles de dosis orales elevados (600 mg/kg/día). La incidencia de variaciones externas se incrementó con dosis de 255 mg/kg/día o más.

El butilbromuro de hioscina no reveló ningún potencial mutagénico en la prueba de Ames, en la prueba de mutaciones genéticas en células V79 de mamíferos (prueba de HPRT) ni en la prueba de aberración cromosómica en linfocitos periféricos humanos, y tampoco en la prueba de micronúcleo en las ratas. El ibuprofeno no evidenció ningún potencial mutagénico en la prueba de Ames, no indujo daño en cromosomas ni en cromátidas en los linfocitos T humanos y no tuvo efecto alguno sobre las tasas de intercambio de cromátidas hermanas.

No se ha llevado a cabo ningún estudio de carcinogenia del butilbromuro de hioscina; sin embargo, dos estudios de 26 semanas de duración con dosis orales en ratas no revelaron ningún potencial tumorigeno con dosis de hasta 1000 mg/kg/día. Tampoco se observó ningún efecto carcinogénico en ratones o ratas tratados durante 2 años con diversas dosis de ibuprofeno.

#### **5.4. Precauciones especiales de conservación**

**Conservar en un lugar seguro, fuera del alcance de los niños.**

#### **5.5. Naturaleza y contenido del envase**

Comprimidos recubiertos

#### **6. FABRICANTE**

Pharmetique S.A, carrera 65 B No. 13-13 Bogotá D.C, Colombia

#### **7. TITULAR**

sanofi-aventis de Colombia S.A

Transv 23 No 97-73, Edificio City Business, piso 8-9

#### **8. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO: 03-Jul-2018**



## 9. REFERENCIAS

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76390/FT\\_76390.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76390/FT_76390.html). Fecha de consulta: 03-Jul-2018
2. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency MHRA. Buscopan 10 mg. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1516944634087.pdf>. Fecha de consulta 29-Jun-2018
3. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, INVIMA. Acta No. 08 de 2016, numeral 3.16.4
4. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, INVIMA. Acta No. 08 de 2016 numeral 3.16.9
5. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, INVIMA. Acta No. 19 de 2016 numeral 3.6.1
6. Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, INVIMA. Acta No 21 de 2016, numeral 3.6.1.
7. Buscopan®, Company Core data sheet, Boehringer Ingelheim GmbH, CCDS number 0181-04 date: 16 Aug 2017

## **BUTILBROMURO DE HIOSCINA IBUPROFENO**

### **Contraindicaciones**

- último trimestre de embarazo
- hipersensibilidad a los dos principios activos de BUSCAPINA® FEM (ibuprofeno y butilbromuro de hioscina) o a cualquiera de los demás componentes del producto
- antecedentes de reacciones de hipersensibilidad (p. ej., broncoespasmo, asma, rinitis, angioedema o urticaria) asociadas con la toma de ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- úlcera gastrointestinal, o antecedentes de episodios recurrentes de ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal (dos o más episodios independientes de ulceración o sangrado comprobados).
- antecedentes de asma bronquial, pólipos nasales, angioedema, urticaria o broncoespasmo inducido por salicilatos (p. ej., ácido acetilsalicílico) y otros antiinflamatorios no esteroideos
- miastenia gravis
- Estenosis mecánica en el tracto gastrointestinal.
- Íleo paralítico u obstructivo.
- megacolon
- deterioro severo de la función hepática o renal
- pacientes con pérdida sustancial de líquido (por vómitos, diarrea o falta de ingesta)
- insuficiencia cardíaca severa
- adolescentes con un peso corporal inferior a 40 kg y niños menores de 12 años.
- antecedentes de perforación o sangrado gastrointestinal, en relación con un tratamiento anterior con AINEs
- sangrado cerebrovascular o de otro tipo activo
- alteraciones de la formación de sangre no dilucidadas
- cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).
- Glaucoma

### Ibuprofeno

Hipersensibilidad al ibuprofeno, a los salicilatos o a otros antiinflamatorios no esteroideos. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los AINEs, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre de embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

### **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Generales

El ibuprofeno puede enmascarar los signos de una infección (fiebre, dolor, inflamación).

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso.

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o AINEs.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Adminístrese con precaución a pacientes con desordenes de la coagulación, falla renal o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebro-vascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal leve o moderada.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Los efectos indeseables pueden minimizarse usando la dosis diaria efectiva más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

#### Trastornos gastrointestinales

Durante el tratamiento con AINEs, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. Pacientes con riesgo o manifestaciones de alteraciones gastrointestinales por el uso de AINEs, pueden presentar reacciones adversas serias o fatales gastrointestinales incluyendo hemorragia. Se debe administrar con precaución y con control médico. Cuando ocurre sangrado gastrointestinal o úlceras, en pacientes que reciben ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento y consultar a su médico.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (por ejemplo, Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (cox-2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

BUSCAPINA® FEM y los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, lo que incluye enfermedad intestinal inflamatoria (p. ej., enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa). Puede producirse toxicidad gastrointestinal grave, como ser sangrado, ulceración y perforación, con desenlace potencialmente fatal, en cualquier momento, con o sin signos de advertencia o antecedentes de eventos gastrointestinales graves, en los pacientes que reciben tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroideos. Debe suspenderse la administración de BUSCAPINA® FEM ante la aparición de signos de sangrado o ulceración gastrointestinal.

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de CROHN, pues podrían exacerbar dicha patología.

Los pacientes con antecedentes de eventos gastrointestinales graves y otros factores de riesgo con una asociación comprobada con enfermedad de úlcera péptica, como ser el alcoholismo, el tabaquismo, etc., pueden tener un mayor riesgo de desarrollar ulceración péptica y sangrado digestivo.

No se recomienda el uso de ibuprofeno en pacientes con consumo habitual de alcohol moderado (3 o más bebidas al día). Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

Debe tenerse precaución en el uso de BUSCAPINA® FEM en pacientes de edad avanzada, en pacientes que estén recibiendo tratamiento con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), lo cual incluye a los salicilatos (véase la sección “Interacciones”), y en pacientes con defectos de coagulación intrínsecos o en tratamiento con anticoagulantes, ya que dichos pacientes pueden experimentar eventos gastrointestinales de mayor gravedad (véase la sección “Interacciones”). Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

Al igual que con todos los AINEs, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

Se debe tener una precaución especial con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos (por ejemplo warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). No se debe sobrepasar la dosis máxima de 1200 mg.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetilsalicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

Debe indicarse al paciente que, en el caso de que un cuadro severo e inexplicable de dolor abdominal persista o empeore, o se presente en asociación con síntomas tales como fiebre, náuseas, vómitos, cambios en los movimientos intestinales, dolor a la palpación abdominal, descenso de la presión arterial, desmayos o sangre en heces, debe efectuar una consulta médica sin demora.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad aguda severas (p. ej. shock anafiláctico) se han observado en casos muy raros. Ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad tras la toma/administración de los comprimidos de BUSCAPINA® FEM, debe suspenderse el tratamiento. Personal especializado debe iniciar las medidas que sean médicamente necesarias en función de los síntomas del paciente.

Se debe utilizar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas.

Los pacientes con asma bronquial, rinitis alérgica, pólipos nasales preexistentes, inflamación crónica de las mucosas o cuadros crónicos de infección u obstrucciones de las vías aéreas tienen un mayor riesgo de hipersensibilidad al ibuprofeno (intolerancia a analgésicos / asma inducido por analgésicos).

#### Reacciones cutáneas

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de AINEs, más frecuentes al inicio del tratamiento. Si se sospecha dichas reacciones se debe suspender de inmediato y consultar.

El uso de BUSCAPINA® FEM debe suspenderse ante la primera aparición de exantema, lesiones de la mucosa o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

#### Angioedema / meningitis aséptica / cambios en la hematopoyesis

Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución.

Puede producirse un cuadro de angioedema, manifestado como hinchazón del rostro, la lengua o la garganta, con constricción de las vías aéreas, y disnea. La presencia de fiebre, dolor de garganta, lesiones superficiales en la boca, signos y síntomas gripales, fatiga severa, sangrado nasal y equimosis puede indicar cambios en la hematopoyesis. Un cuadro severo de cefalea, náuseas, vómitos, insomnio y rigidez de nuca pueden ser indicadores de una meningitis aséptica.

En el caso de sospecha de angioedema, cambio en la hematopoyesis o meningitis aséptica, debe interrumpirse el tratamiento y el paciente debe recibir asistencia médica de inmediato.

#### Insuficiencia hepática / insuficiencia renal

Se requiere precaución en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada, puesto que los síntomas pueden empeorar durante el tratamiento con BUSCAPINA® FEM.

Pueden producirse elevaciones en las concentraciones séricas de aminotransferasas y de otros marcadores bioquímicos de la función hepática en pacientes sin evidencia previa de alteraciones de la función hepática. Los AINEs pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática. Generalmente se trata de incrementos relativamente reducidos y transitorios a valores superiores al rango normal. Si estas anomalías son clínicamente significativas, o son persistentes, debe suspenderse la administración de BUSCAPINA® FEM y debe controlarse adecuadamente la respuesta a la interrupción del tratamiento.

En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, el ibuprofeno puede actuar como factor desencadenante de una insuficiencia renal, por ejemplo debida a diarrea. Existe riesgo de insuficiencia renal especialmente en niños y adolescentes deshidratados.

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

Se ha observado en algunos casos retención de líquidos tras la administración de ibuprofeno por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.

Como con otros AINEs, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dosis-dependiente en la formación de prostaglandinas y secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo cual puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con el mayor riesgo a esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, disfunción hepática, aquellos que loman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante la suspensión del tratamiento con AINEs, usualmente se presenta la recuperación del estado pretratamiento.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico.

En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la coadministración de un inhibidor de la ECA, de bloqueantes de los receptores beta o de antagonistas de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede conducir a un deterioro aún mayor de la función renal, lo que incluye una posible falla renal aguda, que usualmente es reversible (véase la sección “Interacciones”). Por ende, la combinación con ibuprofeno debe administrarse con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse el monitoreo de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante, y posteriormente a intervalos periódicos.

La toma habitual de analgésicos durante lapsos prolongados puede conducir a un daño renal persistente, lo que incluye insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos). Si el médico tratante considera que es necesario un tratamiento a largo plazo, deberá controlarse la función hepática y la función renal, y también los valores del hemograma.

#### Trastornos cardiovasculares

Se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca, ya que se ha informado retención de líquidos, hipertensión y edema en asociación con el tratamiento con AINES. Asimismo, puede producirse un deterioro de la función renal en los pacientes con hipertensión y/o un deterioro de la función cardíaca.

No administrar dosis altas de Ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association- NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.

Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con Ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo sí se requiere dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular únicamente pueden ser tratados con BUSCAPINA® FEM tras un cuidadoso análisis de su caso particular. Similares consideraciones caben antes de iniciar un tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

Los datos obtenidos a partir de ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diarios) y en un régimen de tratamiento prolongado, puede estar asociado con un pequeño incremento en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla de miocardio o accidente cerebrovascular). Por lo tanto, los pacientes con trastornos plaquetarios deben ser controlados cuidadosamente. No obstante, los estudios epidemiológicos no sugieren que una dosis baja de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg diarios) esté asociada con un riesgo incrementado de infarto de miocardio.

Se debe evaluar riesgo beneficia en caso de presentar hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

#### Uso excesivo de medicamentos

El uso indiscriminado de los analgésicos, especialmente en dosis altas, puede inducir cefaleas. Ante la sospecha o la confirmación de que éste es el caso, debe suspenderse el tratamiento y efectuarse una consulta con un profesional médico. Debe sospecharse el posible diagnóstico de cefalea por uso

excesivo de medicación en los pacientes que tienen cefalea con frecuencia o a diario a pesar del (o bien, debido al) uso periódico de medicamentos para el dolor de cabeza.

#### Fertilidad

El ibuprofeno, al igual que cualquier fármaco que tenga como efecto conocido la inhibición de la síntesis de prostaglandinas/ciclooxigenasas, puede afectar negativamente la fertilidad y su uso no está recomendado en las mujeres que estén tratando de concebir (véase la sección “Fertilidad, embarazo y lactancia”).

#### Porfiria

El ibuprofeno debe administrarse con precaución en los pacientes con trastornos del metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda).

En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio.

#### Trastornos de la visión

Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas (visión borrosa y/o visión disminuida, escotoma y/o cambios en la visión cromática) tras el uso de ibuprofeno. Se recomienda en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

En el caso de que el paciente desarrolle tales eventos durante el tratamiento con BUSCAPINA® FEM, debe suspenderse la administración del fármaco y debe asistir al médico quien debe realizar un examen oftalmológico que incluya pruebas de campos visuales centrales y visión cromática.

#### Síntomas anticolinérgicos

En vista del potencial riesgo de complicaciones relacionadas con efectos anticolinérgicos, este medicamento debe ser administrado con precaución en los pacientes con propensión al glaucoma y también en los pacientes susceptibles a obstrucciones intestinales o de las vías urinarias bajas y en los pacientes con tendencia a la taquiarritmia.

#### Interferencias con pruebas diagnósticas

- a) Tiempo de hemorragia: hasta 1 día después de suspender el tratamiento.
- b) Concentración de glucosa en sangre: puede disminuir
- c) Aclaramiento de creatinina: puede disminuir
- d) Hematocrito o hemoglobina: puede disminuir
- e) Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico, creatinina y potasio: pueden aumentar.
- f) Pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.
- g) Sorbitol: los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.