

## FICHA TÉCNICA

### 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Buscapina<sup>®</sup> Compositum grageas

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gragea contiene:

N-Butilbromuro de hioscina	0,01 g
Metamizol sódico	0,250 g

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Grageas

### 4. DATOS CLINICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Dolor agudo post-operatorio o post-traumático. Dolor de tipo cólico.

#### 4.2 Posología y forma de administración

1-2 grageas ingeridas sin masticar con un poco de líquido. Estas dosis aisladas pueden administrarse 3 veces al día, según las necesidades del caso, hasta conseguir la desaparición de las molestias.

#### 4.3 Contraindicaciones

Buscapina Compositum grageas está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxis o agranulocitosis) al metamizol u otros derivados pirazolónicos o al N-butilbromuro de hioscina. Puede existir sensibilidad cruzada en pacientes que han tenido síntomas de asma, rinitis o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico, paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

También está contraindicado en casos de porfiria aguda intermitente y deficiencia congénita de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

No debe administrarse a pacientes con glaucoma, hipertrofia de próstata con retención urinaria, estenosis mecánica del tracto gastrointestinal, megacolon, taquicardia pronunciada o miastenia gravis.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El tratamiento será interrumpido de forma inmediata si aparece algún signo o síntoma sugestivo de anafilaxis/shock anafiláctico (disnea, asma, rinitis, edema angioneurótico o de glotis, hipotensión,

urticaria, rash) o agranulocitosis (fiebre alta, escalofríos, dolor de garganta, inflamación en boca, nariz o garganta, lesiones en mucosa oral o genital). Deberá informarse a los pacientes sobre este particular antes de comenzar el tratamiento, advirtiéndoles que suspendan el mismo y consulten a su médico inmediatamente si presentan alguno de los síntomas anteriormente mencionados.

Dados los riesgos asociados al tratamiento con metamizol, deberá valorarse cuidadosamente el balance beneficio-riesgo del tratamiento en comparación con otras alternativas terapéuticas.

Los pacientes que hayan experimentado una reacción de hipersensibilidad al metamizol, no deben volver a ser reexpuestos al mismo.

En pacientes con problemas pre-existentes de hematopoyesis (por ejemplo, tratamiento citostático) sólo se administrará Buscapina Compositum bajo vigilancia médica.

En tratamientos muy prolongados o a dosis muy elevadas se deberá realizar un control hemocitológico.

Deberá utilizarse con precaución en pacientes con tensión arterial sistólica por debajo de 100 mm Hg y en pacientes con circulación inestable (por ejemplo, después de infarto de miocardio, lesiones múltiples, shock incipiente).

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

Puede potenciar el efecto anticolinérgico de los antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, quinidina, amantadina y disopiramida.

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.

Puede potenciar los efectos taquicárdicos de los fármacos beta-adrenérgicos y alterar el efecto de otros fármacos, como la digoxina.

Si se administra de forma concomitante con ciclosporina, los niveles en sangre de ciclosporina pueden ser reducidos y, por lo tanto, deberían ser monitorizados.

Se potencia con otros derivados pirazolónicos. Potencia, a dosis altas, los efectos de algunos depresores del S.N.C.

Junto con el alcohol, pueden potenciarse los efectos tanto de éste, como del fármaco.

En pacientes diabéticos, los derivados de la pirazolona pueden afectar el ensayo de azúcar sanguíneo enzimático por el método de la glucosa-oxidasa (DOG).

Los efectos taquicárdicos de los beta-adrenérgicos pueden ser aumentados por Buscapina Compositum.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

Se recomienda no administrar el preparado durante el primer y último trimestre de embarazo. En el segundo trimestre sólo se utilizará una vez valorado el balance beneficio/riesgo.

Los metabolitos del metamizol son excretados en la leche materna, por lo que se debe evitar la lactancia durante las 48 horas después de su administración.

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

Debido a las alteraciones de la acomodación visual, los pacientes no deberán conducir o manejar maquinaria después de la administración.

#### **4.8 Reacciones adversas**

El tratamiento con Buscapina Compositum conlleva un riesgo aumentado de reacciones anafilácticas y agranulocitosis. Ambas reacciones pueden aparecer en cualquier momento después de iniciado el tratamiento y no muestran relación con la dosis diaria administrada. El riesgo de aparición de un shock anafiláctico parece ser mayor con las formas parenterales.

Existe un mayor riesgo de shock con Buscapina Compositum, en pacientes con asma bronquial, alergia a los analgésicos y antirreumáticos, así como en pacientes con síntomas de intolerancia a cantidades mínimas de alcohol, ciertos tipos de alimento, pieles, tintes de cabello y agentes conservadores. En tales casos deben tomarse estrictas medidas de seguridad cuando se administra Buscapina Compositum.

El shock puede ocurrir inmediatamente o hasta 1 hora después de la administración. Los primeros síntomas de shock son: sudor frío, vértigo, náuseas, discromia y disnea. Adicionalmente, puede aparecer hinchazón facial, sensación de opresión, taquicardia y sensación de frío en las extremidades.

Si se presenta un shock anafiláctico, el tratamiento intensivo para el shock debe iniciarse sin demora; el paciente debe ponerse de costado y se deben mantener los conductos respiratorios libres de obstrucción.

Antídotos: administración de adrenalina, monitorización de la frecuencia del pulso y la presión arterial (atención: ¡disritmia!); antihistamínicos; glucocorticoides (p. ej. prednisolona, hasta 1 g i.v.); administración de expansores del volumen plasmático; respiración artificial.

Se han registrado raros casos de disnea en pacientes con historia de asma bronquial o alergia.

Metamizol, el componente analgésico de Buscapina Compositum, se ha asociado con raros casos de agranulocitosis y trombocitopenia, lo que origina propensión a la hemorragia y hemorragias puntiformes de la piel y membranas mucosas.

En caso de que durante el tratamiento aparezcan síntomas de agranulocitosis, como fiebre alta, escalofríos, anginas, dificultad al tragar, inflamación en la boca, nariz y garganta, así como en la región genital o anal, éste debe interrumpirse inmediatamente y se debe informar al médico correspondiente sin demora.

Puede aparecer anemia hemolítica con metamizol, en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad en la piel y en las membranas mucosas. Muy raramente se han descrito graves reacciones cutáneas vesículo-bullosas, que incluso pueden

amenazar la vida, y que implican generalmente las membranas mucosas (síndromes de Stevens-Johnson y de Lyell). En caso de que ocurran tales reacciones, se debe interrumpir el tratamiento con Buscapina Compositum grageas y consultar inmediatamente a un médico.

En pacientes con fiebre alta, puede haber una caída de la tensión, sin signos de hipersensibilidad, que es dependiente de la dosis.

Se han descrito ocasionalmente problemas renales con oliguria o anuria, proteinuria y nefritis intersticial, principalmente en pacientes con depleción de volumen, en pacientes con historia previa de insuficiencia renal o en casos de sobredosis.

Después de la administración de dosis muy altas de metamizol, la excreción de ácido rubazónico, un metabolito inocuo del metamizol, puede causar una coloración roja de la orina, la cual desaparece al suspender el tratamiento.

En pacientes sensibles, puede ocasionar sequedad de boca y estreñimiento.

Pueden aparecer efectos adversos anticolinérgicos que incluyen xerostomía, alteraciones de la acomodación visual, taquicardia, vértigo y, potencialmente, retención urinaria, pero generalmente son leves y autolimitados.

#### **4.9 Sobredosificación**

Síntomas: No hay disponible una detallada información de los signos/síntomas asociados a dosis excesivas de metamizol. Se han descrito vómitos, hipotensión y somnolencia.

En caso de sobredosificación pueden aparecer síntomas anticolinérgicos, tales como retención urinaria, sequedad de boca, enrojecimiento de la piel, taquicardia, inhibición de la motilidad gastrointestinal y alteraciones transitorias de la visión.

Tratamiento: Después de administración oral, las posibles medidas en caso de sobredosificación son: lavado gástrico, vómito forzado, instilación de apomorfina y carbón vegetal seguida por sulfato de magnesio (15%). Los síntomas de sobredosificación de Buscapina Compositum responden a los parasimpaticomiméticos. En pacientes con glaucoma debe administrarse pilocarpina localmente. Los casos de retención urinaria deben cateterizarse. El estado espástico debe tratarse en primer lugar (diazepam 10-20 mg i.v./i.m.).

Puede ser necesaria una monitorización cuidadosa de las funciones vitales. Debe asegurarse que los conductos respiratorios estén libres de obstrucción. Pueden ser necesarias intubación o respiración asistida. En el caso de hipovolemia, el volumen de sangre circulante deberá normalizarse, si es necesario, con plasma, expansores del plasma, soluciones de electrolitos o de dextrosa. La eliminación debe acelerarse con diuresis forzada o diálisis (el metamizol es dializable). Shock anafiláctico: ver Reacciones adversas.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Buscapina Compositum es un producto compuesto por la asociación del antiespasmódico N-butilbromuro de hioscina y el analgésico derivado de la aminofenazona, metamizol.

El N-butilbromuro de hioscina ejerce una acción espasmolítica en el músculo liso de los tractos gastrointestinal, biliar y genitourinario. Como derivado del amonio cuaternario, el N-butilbromuro de hioscina no penetra en el sistema nervioso central. En consecuencia, no aparecen efectos adversos a nivel de sistema nervioso central. La acción anticolinérgica periférica resulta del bloqueo ganglionar en la pared visceral, así como de la actividad antimuscarínica.

El metamizol, uno de los principios activos de Buscapina Compositum grageas, es una pirazolona analgésica no ácida, no narcótica, con efectos analgésicos, antipiréticos y espasmolíticos. El mecanismo de acción no se ha investigado completamente. Algunos datos indican que el metamizol y el principal metabolito (metil-amino-antipirina) pueden tener un modo de acción combinado central (cerebro y médula) y periférico. A dosis supra-terapéuticas puede conseguirse un efecto antiflogístico, el cual puede resultar de una inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral e intravenosa, el N-butilbromuro de hioscina se concentra en el tejido del tracto gastrointestinal, hígado y riñones. La autorradiografía confirma que el N-butilbromuro de hioscina no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Después de administración intravenosa, la sustancia es eliminada rápidamente del plasma durante los primeros 10 minutos, con una vida media de 23 minutos, reflejando la gran afinidad de este fármaco por el tejido. Después de la administración oral, el N-butilbromuro de hioscina es sólo parcialmente absorbido. Sin embargo, a pesar de lo brevemente medibles y extremadamente bajos niveles sanguíneos, el N-butilbromuro de hioscina permanece disponible en el punto de acción, debido a su gran afinidad por los tejidos.

Después de la administración oral, el metamizol se hidroliza rápidamente en el jugo gástrico a su principal metabolito, la metil-amino-antipirina (MAA), la cual es fácilmente absorbida. En el hígado, la metil-amino-antipirina se hidroliza adicionalmente por oxidación y desmetilación seguida de acetilación. El metamizol administrado por vía oral se absorbe casi de forma completa. En voluntarios sanos, después de la administración oral e i.v., se excreta más del 90 % de la dosis en la orina al cabo de 7 días. La vida media de eliminación del metamizol radiomarcado es de aprox. 10 horas. Para la metil-amino-antipirina, la vida media de eliminación después de una dosis única por vía oral es de 2,7 horas; para los demás metabolitos principales, la vida media de eliminación es de 3,7 a 11,2 horas. Los niños eliminan los metabolitos más rápidamente que los adultos.

En voluntarios sanos ancianos la vida media de eliminación de la metil-amino-antipirina fue significativamente superior, y el aclaramiento de la metil-amino-antipirina fue significativamente inferior al de los sujetos sanos. Estos resultados no implican un ajuste general de la dosis en los pacientes ancianos, y la dosis se debe evaluar de acuerdo con la respuesta clínica.

Los principales metabolitos del metamizol son: metil-amino-antipirina (MAA), amino-antipirina (AA), formil-amino-antipirina (FAA) y acetil-amino-antipirina (AAA).

El estudio de los cuatro metabolitos principales del metamizol muestra que los efectos antipirético, analgésico, antiinflamatorio y espasmolítico del metamizol se pueden atribuir a los metabolitos metil-amino-antipirina y amino-antipirina.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La tolerancia sistémica y local del N-butilbromuro de hioscina y el metamizol ha sido estudiada por separado en diversas vías, después de dosis únicas y repetidas, en diversas especies animales y en ensayos clínicos. En base a los resultados, ambos compuestos solos y en asociación son bien tolerados, tienen un bajo índice de toxicidad y no son mutagénicos ni cancerogénicos, según los datos de los que se dispone.

Con la asociación, no se observaron efectos tóxicos nuevos o potenciados de N-butilbromuro de hioscina o de metamizol.

En los estudios de toxicidad a dosis única, los valores  $DL_{50}$  fueron 350 mg/kg (N-butilbromuro de hioscina : metamizol 1:25) ó 700 mg/kg (1:50) i.v. e, igualmente, 2.000 mg/kg i.m. en ratas.

Los síntomas del bromuro de hioscina, tales como sedación, disnea, convulsiones y temblor se solaparon con la somnolencia debida al metamizol.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas, N-butilbromuro de hioscina + metamizol = 1+25 ó 1+50 mg/kg i.v. e i.m. fueron bien tolerados localmente y sistémicamente, cuando se administraron a ratas durante 4 semanas.

A dosis mayores aparecieron ataxia y convulsiones y necrosis prolongada del músculo en el punto de inyección. Altas concentraciones de metamizol ocasionaron anemia, debida a la acción hemolítica. Paralelamente a un aumento en la ingesta de agua, la densidad de la orina disminuyó. Hubo un incremento en los pesos hepáticos. Todos los hallazgos fueron reversibles. Dosis de 9+225 ó 9+450 mg/kg i.v. y 40+1.000 mg/kg i.m. fueron letales para el 10-30% de las ratas.

Aunque no se han realizado estudios de dosis repetidas por vía oral con la asociación, el amplio espectro de estudios disponibles con ambos productos por separado y en asociación no indican ningún riesgo para el uso oral de la asociación en el hombre.

El N-butilbromuro de hioscina y el metamizol solos no fueron embriotóxicos ni teratogénicos en estudios Seg. II en ratas y en conejos. La fertilidad no resultó alterada en estudios Seg. I en ratas.

## **6. DATOS FARMACEUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Sacarosa, lactosa, almidón de maíz, gelatina, ácido clorhídrico, estearato de magnesio, povidona, talco, goma arábica, dióxido de titanio (E 171), parahidroxibenzoato de metilo (E 218), parahidroxibenzoato de propilo (E 216), macrogol 6000, cera carnauba y cera de abeja blanca.

### **6.2 Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3 Período de validez**

5 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No precisa condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Envases conteniendo 20 ó 500 grageas, en blisters aluminio/PVC-PVDC.

### **6.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación (en su caso)**

(Ver Posología y forma de administración)

### **7 Titular de la autorización de comercialización**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Prat de la Riba, s/n Sector Turó de Can Matas  
08190 Sant Cugat del Vallès  
Barcelona

**8. NUMERO DE REGISTRO:** 32.174

**9. FECHA DE AUTORIZACIÓN DEL TEXTO:** Octubre 2000

19940505