



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **0341**

BUENOS AIRES, 18 ENE 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013293-10-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BETA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto PASMINOX 40 SOMATICO / OTILONIO BROMURO - DIAZEPAM, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BROMURO DE OTILONIO 40 mg - DIAZEPAM 2 mg, autorizado por el Certificado N° 37.184.

√

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

Que a fojas 67 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

YB

49



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 0341

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 49 a 66, desglosando de fojas 49 a 54, para la Especialidad Medicinal denominada PASMINOX 40 SOMATICO / OTILONIO BROMURO - DIAZEPAM, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BROMURO DE OTILONIO 40 mg - DIAZEPAM 2 mg, propiedad de la firma LABORATORIOS BETA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 37.184 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

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

Expediente Nº 1-0047-0000-013293-10-6

DISPOSICIÓN Nº

0341

js

VB

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



0341

# PROYECTO DE PROSPECTO

## PASMINOX® 40 SOMATICO OTILONIO DIAZEPAM Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada  
Psicotrópico Lista IV

Industria Argentina

### FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

Bromuro de otilonio	40 mg
Diazepam	2 mg
Celulosa microcristalina, almidón de maíz, aerosil 200, monoestearato de glicerilo, Eudragit E100, polietilenglicol 6.000, talco, estearato de magnesio y amarillo de quinolina	c.s.

### ACCION TERAPEUTICA

Antiespasmódico-Ansiolítico.  
Código ATC: A03CA04.

### INDICACIONES

Tratamiento del trastorno por dolor (del aparato gastrointestinal) asociado a factores psicológicos y a enfermedad médica (DSM IV).

### CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

#### Acción farmacológica

El bromuro de otilonio posee un potente poder antiespasmódico selectivo de la musculatura lisa gastrointestinal (fundamentalmente a nivel del colon) por bloqueo de la entrada de iones calcio al interior de la célula y de la liberación de calcio de los depósitos intracelulares.

Estudios realizados en animales han demostrado que el otilonio bloquea los canales lentos del calcio y antagoniza los receptores muscarínicos de la acetilcolina del músculo liso.

El diazepam es una benzodiazepina con propiedades ansiolíticas, sedantes, miorelajantes y anticonvulsivantes. Sus efectos parecen ser mediados por el refuerzo de la acción del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), principal mediador inhibitorio del sistema nervioso central.

#### Farmacocinética

##### Absorción

Datos experimentales han demostrado que después de la administración por vía oral de bromuro de otilonio, la absorción a nivel del tracto gastrointestinal es muy baja.

El diazepam, derivado benzodiazepínico, administrado en dosis de 2 mg se absorbe rápidamente, alcanzando la máxima concentración en sangre a las 2 horas de su administración oral.

El bromuro de otilonio administrado conjuntamente con diazepam no interfiere en su absorción.

*Handwritten initials: MB and R*

LABORATORIOS BETA S.A.

*Handwritten signature*

LUBIANA ETIA S/L  
F. C. S. A. S. U. T. C. A.  
DIRECCION MEDICA  
Mps. Nº 6000 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.  
*Handwritten signature*  
RODOLFO MONTMAYOR  
APODERADO



### Distribución

Después de la administración oral, el otilonio se localiza preferentemente a nivel de la capa muscular del segmento intestinal distal. Esto es coherente con lo observado sobre los efectos antiespasmódicos del bromuro de otilonio, los cuales se manifiestan de forma preferente sobre esta porción del tracto gastrointestinal.

El diazepam y sus metabolitos se unen en gran proporción a las proteínas plasmáticas (diazepam: 98%). Tanto la droga madre como sus metabolitos atraviesan las barreras hematoencefálica y placentaria. Las concentraciones en la leche materna son de alrededor de 10 – 20% para el diazepam y 10 – 30% para el nordiazepam, de las correspondientes en plasma. El volumen de distribución en el estado estacionario es de 0,8 – 1,0 l/kg. La vida media aparente de la fase de distribución es de 3 horas.

### Metabolismo y excreción

La mayor parte de la dosis absorbida de otilonio es eliminada por vía biliar.

El diazepam se metaboliza a nordiazepam ( $t_{1/2\beta}$  = 96 horas), farmacológicamente activo, hidroxidiazepam y oxazepam. La curva de eliminación de diazepam tiene dos fases: una fase de distribución, inicial, con una vida media de hasta 3 horas y una fase terminal de eliminación, con una vida media de hasta 48 horas. La droga se elimina esencialmente por orina (alrededor del 70%), en forma de metabolitos libres o, principalmente, conjugados.

### POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

#### Adultos mayores de 18 años:

Iniciar el tratamiento con 1 comprimido por día, pudiendo incrementarse según necesidad hasta 3 comprimidos por día, en forma paulatina, preferiblemente después de las comidas.

Dosis máxima: 3 comprimidos por día.

El tratamiento no debe suspenderse abruptamente, por el contenido de diazepam, dado que pueden aparecer síntomas por supresión abrupta.

El período de tratamiento no debe superar las 8 a 12 semanas, incluyendo la disminución gradual de la medicación.

#### Posologías especiales

*Ancianos y pacientes debilitados:* se recomienda limitar la dosis a la cantidad mínima efectiva para evitar el desarrollo de ataxia, o sedación excesiva. Se debe iniciar el tratamiento con un comprimido diario, incrementándola gradualmente según necesidad y tolerancia.

*Insuficiencia hepática:* en pacientes con cirrosis se ha reportado disminución de la depuración y de la unión a proteínas, y aumento del volumen de distribución y de la vida media de diazepam. El aumento de la vida media promedio en estos pacientes ha sido de 2 a 5 veces. También se ha informado retardo de la eliminación del metabolito activo nordiazepam. Las benzodiazepinas están con frecuencia implicadas en el desencadenamiento de encefalopatía hepática. También se ha comunicado aumento de la vida media en la fibrosis hepática y en la hepatitis aguda y crónica. Las benzodiazepinas no están indicadas para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia hepática severa, ya que pueden precipitar una encefalopatía.

*Niños:* no debe utilizarse en menores de 18 años.

### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al bromuro de otilonio, al diazepam o a cualquier componente del producto.

MB  
40

LABORATORIOS BETA S.A.

*[Signature]*  
 ROSA GIL  
 FARMACÉUTICA  
 DIVISIÓN TÉCNICA  
 Tel: 011 6330 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

*[Signature]*  
 RODOLFO MONTMASSON  
 APODERADO N° 19

03491



- Glaucoma.
- Hipertrofia prostática.
- Síndrome de oclusión intestinal.
- Retención urinaria.
- Miastenia gravis.
- Insuficiencia respiratoria severa.
- Apnea del sueño.
- Embarazo.
- Período de lactancia.
- Insuficiencia hepática severa.
- Porfiria.

**ADVERTENCIAS**

Como ocurre con otros medicamentos con actividad hipnótica, sedante y tranquilizante, el tratamiento con benzodiazepinas a dosis elevadas y por un período de tiempo prolongado puede producir dependencia. Han ocurrido síntomas de abstinencia, de carácter similar a los que ocurren con barbitúricos y alcohol, luego de interrumpir abruptamente la administración de diazepam. Los síntomas de abstinencia pueden incluir temblor, calambres abdominales y musculares, vómitos, sudoración, cefalea, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos severos, puede presentarse desrealización, despersonalización, hiperacusia, adormecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones. Los síntomas de abstinencia más severos por lo general se limitan a pacientes que han recibido dosis excesivas a lo largo de un período prolongado. En general se han reportado síntomas de abstinencia más leves (por ej.: disforia e insomnio) luego de la interrupción abrupta de las benzodiazepinas tomadas continuamente en dosis terapéuticas durante varios meses. Por lo tanto, luego del tratamiento prolongado, se recomienda reducir gradualmente la dosis al interrumpir el tratamiento, para evitar la aparición de síntomas de abstinencia o fenómeno de rebote (reaparición de los síntomas previos al tratamiento en forma exacerbada).

En caso de tratamiento prolongado es aconsejable realizar un control del cuadro hemático y de la función hepática.

No debe utilizarse en menores de 18 años.

Por la variable reacción de cada paciente a los psicofármacos, la posología de PASMINOX® 40 SOMATICO debe ajustarse en pacientes ancianos o debilitados.

Según el uso, la dosis y la sensibilidad individual al medicamento, como ocurre con otros fármacos del mismo tipo de acción, PASMINOX® 40 SOMATICO puede afectar la capacidad de reacción (por ej.: en la conducción de vehículos o en el manejo de maquinaria que requiera especial atención).

No se debe tomar alcohol simultáneamente con este medicamento. ✓

**PRECAUCIONES**

**Interacciones**

*Alcohol:* puede potenciar el efecto sedante de diazepam.

VB

LABORATORIOS BETA S.A.

*[Handwritten Signature]*

LUIS FELIX GIL  
 FARMACÉUTICA  
 FARMACIA TECNICA  
 Mat. N° 9999 - L. Bro 3 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

*[Handwritten Signature]*

RODOLFO MONTMASSON  
 APODERADO N° 19.147



*Antipsicóticos (neurolépticos):* pueden potenciar el efecto sedante de diazepam.

*Antidepresivos:* pueden potenciar el efecto sedante de diazepam.

*Hipnóticos:* pueden potenciar el efecto sedante de diazepam.

*Analgésicos narcóticos:* pueden potenciar el efecto sedante de diazepam. También puede ocurrir aumento de la euforia provocada por el narcótico que lleve a un aumento de la dependencia psíquica.

*Ansiolíticos:* pueden potenciar el efecto sedante de diazepam.

*Antiepilépticos:* pueden potenciar el efecto sedante de diazepam.

*Anestésicos:* pueden potenciar el efecto sedante de diazepam.

*Antihistamínicos sedantes:* pueden potenciar el efecto sedante de diazepam.

*Antiácidos:* las concentraciones séricas de diazepam son 30% menores cuando se administran antiácidos en forma concurrente. Sin embargo, no hay efecto sobre el grado de absorción. La menor concentración sérica máxima parece deberse a una menor velocidad de absorción, con un tiempo promedio requerido hasta alcanzar la concentración sérica máxima 20 a 25 minutos más prolongado en presencia de antiácidos.

*Tabaco:* dado que algunos componentes del humo del tabaco son inductores enzimáticos, los pacientes fumadores pueden presentar un aumento del metabolismo de diazepam.

*Teofilina:* puede reducir los efectos ansiolíticos de diazepam.

*Fármacos que inhiben ciertas enzimas hepáticas:* existe una posible interacción relevante entre diazepam y compuestos que inhiben algunas enzimas hepáticas (particularmente los citocromos P450 3A4 y 2C19). Los datos indican que estos compuestos tienen influencia sobre la farmacocinética de diazepam y pueden conducir a aumento y prolongación de la sedación. Hasta el presente se sabe que esta reacción ocurre con cimetidina, ketoconazol, fluvoxamina, fluoxetina y omeprazol.

*Fenitoína:* se ha reportado que la eliminación metabólica de fenitoína es disminuida por diazepam.

*Levodopa:* la utilización concomitante de diazepam puede disminuir o bloquear el efecto terapéutico de la levodopa.

Al utilizar benzodiazepinas pueden aparecer reacciones paradójicas que suelen presentarse más frecuentemente en ancianos.

El tratamiento ansiolítico en enfermos depresivos no minimiza el riesgo subyacente de conductas suicidas.

### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad**

La DL 50 por vía oral del producto resulta 575 veces superior a la dosis terapéutica diaria (DTD); la administración crónica del fármaco ha resultado ser bien tolerada, al igual que dosis varias veces superiores a la terapéutica humana. A dosis 10 veces superiores a la DTD el fármaco no ha presentado efectos teratógenos en estudios en animales, ni efectos negativos para la función reproductiva.

### **Embarazo y lactancia**

No debe ser administrado durante el embarazo y la lactancia.


### **Empleo en pediatría**

No deberá utilizarse en menores de 18 años.

### **Empleo en ancianos**

Se ha reportado acumulación extensa de diazepam y su principal metabolito, nordiazepam, luego de la administración crónica de diazepam a hombres ancianos sanos. Se sabe que los metabolitos

LABORATORIOS BETA S.A.

  
LILIANA GIL  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TECNICA

Met. Nº 9933 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

  
RODOLFO MONTECORON  
APODERADO





**Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"**

(011) 4654-6648 / 4658-7777

**Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"**

(0221) 451-5555

**PRESENTACIONES**

Envases con 10, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente.

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA

**LABORATORIOS BETA S.A.**

Av. San Juan 2266 – (C1232AAR) – CABA

Directora Técnica: Liliana D. Gil – Farmacéutica

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 – Parque Industrial – La Rioja

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°: 37.184.

Fecha de la última revisión:

*ms*

*6*

LABORATORIOS BETA S.A.

*Liliana D. Gil*  
LILIANA D. GIL  
DIRECTORA TÉCNICA  
FARMACÉUTICA  
Ruta 5 N° 3753 - Libro 3 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.

*Rodolfo Montmasson*  
RODOLFO MONTMASSON  
APODERADO N° 19.145