



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N°

2324

BUENOS AIRES, 14 MAR. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006089-13-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos, para el producto DEBRIDAT B / TRIMEBUTINA - BROMAZEPAM, forma farmacéutica y composición: COMPRIMIDOS; TRIMEBUTINA 100 mg - BROMAZEPAM 1,5 mg y TRIMEBUTINA 200 mg - BROMAZEPAM 1,5 mg; autorizado por el Certificado N° 43.655.

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 141 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

VP

—



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N°

2324

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 123 a 140, desglosándose de fojas 123 a 128, para la Especialidad Medicinal denominada DEBRIDAT B / TRIMEBUTINA - BROMAZEPAM, forma farmacéutica y composición: COMPRIMIDOS; TRIMEBUTINA 100 mg - BROMAZEPAM 1,5 mg y TRIMEBUTINA 200 mg - BROMAZEPAM 1,5 mg; propiedad de la firma PFIZER S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.655 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 el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-006089-13-5

DISPOSICIÓN N°

mel-ji

2324

-2

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

CP



PROYECTO DE PROSPECTO

14 MAR. 2016

DEBRIDAT B
TRIMEBUTINA
BROMAZEPAM
Comprimidos

Venta bajo receta archivada
Psicotrópico Lista IV

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

DEBRIDAT B 100

Cada comprimido contiene:

Trimebutina maleato	100,0 mg
Bromazepam	1,5 mg
Celulosa microcristalina	39,0 mg
Almidón de maíz	6,0 mg
Lactosa	35,0 mg
Povidona	6,0 mg
Almidón glicolato de sodio	6,5 mg
Estearato de magnesio	6,0 mg
Azul brillante	1,25 mcg
Rojo Punzó 4R	2,50 mcg

DEBRIDAT B 200

Cada comprimido contiene:

Trimebutina maleato	200,0 mg
Bromazepam	1,5 mg
Celulosa Microcristalina	78,0 mg
Lactosa monohidrato	67,5 mg
Almidón glicolato de sodio	13,0 mg
Almidón de maíz	12,0 mg
Povidona K30	12,0 mg
Ac-Di-Sol	8,0 mg
Estearato de Magnesio	8,0 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antiespasmódico. Ansiolítico.

Código ATC: A03CC.

INDICACIONES

Tratamiento sintomático del Trastorno por dolor asociado a factores psicológicos y a enfermedad médica (DSM IV).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

La trimebutina actúa como agonista opioide y a través de la liberación de péptidos en el sistema nervioso del intestino. Tiende a inhibir la motilidad de tipo postprandial y a desencadenar la motilidad de tipo ayuno (complejo motor migrante).

El bromazepam es una benzodiazepina de acción ansiolítica agonista específica sobre un receptor central que forma parte del complejo de receptores macromoleculares GABA-OMEGA, también llamados BDZ1 y BDZ2, que modulan la apertura de un canal de cloro.

Farmacocinética

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMÓN
COORDINADORA TÉCNICA
AFIDERADA LEGAL



La trimebutina, por vía oral, se absorbe rápidamente. Su unión proteica es baja, se sabe que atraviesa placenta. Su vida media es de 2 horas, su metabolismo, hepático y su eliminación, renal. El bromazepam se absorbe con rapidez y en forma total a través de la mucosa gastrointestinal y alcanza el pico de concentración plasmática entre 1 y 4 horas. Atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. Se liga a proteínas plasmáticas un 70%. Se biotransforma en hígado para dar metabolitos activos que después se eliminan por vía renal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La posología debe ser ajustada en forma individual de acuerdo con el criterio médico y en función de la respuesta terapéutica.

Las dosis orientativas son 100-200 a 300-600 mg diarios, ingeridos antes de cada comida.

Dosis mínima: trimebutina 100-mg - bromazepam 1,5 mg.

Dosis máxima: trimebutina 600 mg - bromazepam 4,5 mg.

La duración del tratamiento es de 8 a 12 semanas incluyendo el retiro gradual.

Poblaciones especiales

Ancianos y pacientes con trastornos renales y/o hepáticos: se recomienda disminuir la posología.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas o a la trimebutina. Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula. Miastenia gravis, glaucoma de ángulo estrecho, insuficiencia respiratoria descompensada, insuficiencia hepática y renal. Embarazo y lactancia.

PRECAUCIONES

En pacientes ancianos o debilitados, la dosis diaria inicial de bromazepam no debe superar los 2 mg con el propósito de evitar sobredosificación. Deben considerarse las precauciones corrientes en el tratamiento de pacientes con deterioro de la función renal o hepática. En pacientes con trastornos gastrointestinales o cardiovasculares coexistentes con ansiedad, debe notarse que el bromazepam ha demostrado no ser de gran beneficio en el tratamiento del componente gastrointestinal o cardiovascular. La administración de benzodiazepinas en pacientes con miastenia gravis puede exacerbar los síntomas de la misma, recomendando su empleo sólo en situación excepcional y bajo estricta vigilancia médica.

La asociación de varias benzodiazepinas es inútil y aumenta el riesgo de efectos colaterales.

El síndrome de colon irritable es una patología con múltiples manifestaciones y alta respuesta a placebo, por lo que es difícil evaluar la eficacia de una droga en su tratamiento. Sin embargo, existe evidencia que sustenta el uso de trimebutina en el tratamiento del dolor postprandial. El tratamiento debe orientarse a los síntomas, no existe terapia de mantenimiento.

En razón de contener bromazepam, Debridat B debe administrarse con precaución a pacientes que padecen insuficiencia respiratoria y no debe ser utilizado en caso de depresión o ansiedad asociada a depresión.

El tratamiento deberá ser de duración limitada, no mayor a 12 semanas. Asimismo la interrupción del tratamiento deberá realizarse en forma progresiva.

Uso en Pediatría

Debido a que Debridat B contiene bromazepam, no se recomienda su administración a pacientes menores de 18 años.

Uso en Geriatría

Los ancianos habitualmente tienen funciones fisiológicas disminuidas, por lo que se recomienda precaución, por ejemplo, reducción de dosis debido al riesgo de sedación.

Pruebas de laboratorio

Algunos pacientes bajo tratamiento con bromazepam han desarrollado leucopenia, y otros han elevado la LDH. Como con otras benzodiazepinas, se recomienda realizar hemogramas y hepatogramas periódicos en pacientes bajo tratamiento prolongado.


FIZER S.R.L.
FARMACIA P. BRUNO
COORDINADORA TECNICA
APODERADA LEGAL





INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE RELEVANCIA CLÍNICA

Asociadas con bromazepam:

Alcohol: aumenta el efecto sedante de las benzodiazepinas, con alteración en el estado de vigilancia. Debe evitarse el consumo de alcohol durante el tratamiento.

Se desaconseja su asociación con **otros depresores del SNC:** derivados de la morfina, neurolépticos, barbitúricos, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos con acción sedante, antihistamínicos H1 con acción sedante, antihipertensivos centrales, baclofeno, talidomida. La alteración en el estado de vigilancia entraña peligro en el manejo de vehículos y maquinarias.

Buprenorfina: riesgo de depresión respiratoria mayor, que puede ser fatal. Evaluar minuciosamente el riesgo de esta asociación. Informar al paciente que debe respetar las dosis prescritas.

Asociaciones desaconsejadas: No asociar con IMAOs. Las benzodiazepinas, incluida el bromazepam, producen efectos depresores del SNC que se potencian cuando se administran en forma conjunta con otros depresores como los barbitúricos y el alcohol.

La administración concurrente con fármacos antiácidos puede interferir con el efecto terapéutico de trimebutina. En estos casos se aconseja administrar los fármacos alcalinos al menos 3 horas luego de la ingesta de trimebutina.

Estudios en animales demostraron un aumento del efecto de drogas curarizantes.

Carcinogénesis y mutagénesis

No se ha evidenciado potencial carcinogénico en ensayos con bromazepam en ratas durante 18 meses. No se han realizado estudios para evaluar mutagénesis.

Embarazo

Se han realizado estudios de reproducción en ratón, rata y conejo. Se han observado anomalías ocasionales (alteraciones óseas, malformaciones del cráneo, gastrosquisis y microftalmia) en conejos tratados sin relación con la dosis. Aunque todas estas anomalías no se presentaron en el grupo control, se ha informado que han ocurrido al azar en controles históricos. A dosis de 40 mg/kg o mayores, existió evidencia de resorción fetal e incremento de la pérdida fetal en conejos, que no se observó con dosis menores. Se desconoce el significado clínico de los hallazgos antecitados. Sin embargo, se ha sugerido en varios estudios un incremento del riesgo de malformaciones congénitas asociado con el empleo de tranquilizantes menores (clordiazepóxido, diazepam y meprobamato) durante el primer trimestre de embarazo. Debido a que el empleo de estas drogas rara vez es una cuestión de urgencia, el empleo de bromazepam durante este período debería casi siempre ser evitado. Las pacientes deberían ser advertidas de que si se embarazan deberán comunicar a su médico su condición con la finalidad de discontinuar el tratamiento. El uso de este medicamento está contraindicado durante el embarazo.

No se han comprobado efectos teratogénicos en animales que recibían trimebutina, sin embargo, ante la falta de estudios clínicos controlados en mujeres embarazadas se desaconseja el uso en esta condición.

Lactancia

Se desconoce si el bromazepam por vía oral se excreta en la leche materna, como lo hacen otras benzodiazepinas. El uso de este medicamento está contraindicado durante la lactancia. Como regla general, se debe suspender la lactancia mientras la paciente se encuentre bajo tratamiento, ya que muchas drogas son excretadas en la leche materna. No hay estudios adecuados en humanos tratados con trimebutina durante la lactancia, por lo que no se recomienda su uso.

ADVERTENCIAS

La respuesta sintomática al tratamiento con trimebutina no excluye la existencia de un proceso orgánico específico, causante de las alteraciones de la motilidad del tubo digestivo, tales como infecciones intestinales agudas o crónicas, parasitosis, diverticulosis, neoplasias, etc.

No se dispone de datos suficientes como para recomendar su uso por períodos mayores a 1 mes.


PIZZER S.R.L.
FARMACIA P. CIVIL
LABORATORIA TECNICA
AFILIADA LEGAL





Dado que bromazepam es una benzodiazepina, el uso concomitante de cualquier droga con acción en el SNC, incluido el alcohol, puede potenciar los efectos de ambas, por lo que es necesario que el médico tratante conozca toda la medicación que recibe el paciente.

El efecto ansiolítico de las benzodiazepinas puede disminuir progresivamente a pesar de la utilización de la misma dosis, en caso de administración durante varias semanas.

Farmacodependencia:

Todo tratamiento con benzodiazepinas y particularmente en caso de utilización prolongada puede inducir un estado de farmacodependencia física y psíquica. Los factores que favorecen la aparición de dependencia pueden ser: duración del tratamiento, dosificación, asociación con psicotrópicos, ansiolíticos o hipnóticos, asociación con alcohol, antecedentes de otras dependencias medicamentosas o no medicamentosas.

Síntomas de abstinencia pueden aparecer en los días subsiguientes a la supresión de la medicación: insomnio, ansiedad importante, irritabilidad, cefaleas, agitación y confusión. En casos excepcionales, se puede observar temblor, alucinaciones, convulsiones.

Resulta conveniente informar al paciente que la duración del tratamiento debe ser limitada.

En forma infrecuente puede aparecer un fenómeno de rebote, caracterizado por la reaparición del estado de ansiedad.

A dosis terapéuticas elevadas, las benzodiazepinas pueden provocar amnesia anterógrada (en casos aislados se ha reportado con dosis de 6 mg /día).

En ciertos pacientes, las benzodiazepinas pueden producir alteraciones en el estado de conciencia, comportamiento y la memoria.

En personas de edad avanzada o con insuficiencia renal o hepática, la vida media del bromazepam puede alargarse considerablemente, por lo que una adaptación en la posología debe ser tenida en cuenta por el médico tratante.

Este medicamento contiene lactosa. Basado en la presencia de lactosa se contraindica en galactosemia congénita, síndrome de mala absorción de glucosa y de galactosa o deficiencia de lactasa.


Precaución en el manejo de vehículos y maquinarias

Se recomienda, hasta establecer los posibles efectos adversos de la medicación, evitar conducir automóviles y maniobrar con maquinarias complejas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes son rash, constipación, diarrea, boca seca, decaimiento, mareos y sensación de frío/calor.

Se han informado las siguientes reacciones adversas en pacientes que recibieron trimebutina durante los estudios clínicos. Muy frecuentes $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$), frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), infrecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$ ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), muy raras $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$), se desconoce (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).


PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMÓN
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL





Clasificación de órganos por sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunitario	Desconocida	Hipersensibilidad*†
Trastornos del sistema nervioso	Desconocida	Presíncope/Síncope**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Desconocida	Erupción cutánea
	Desconocida	Reacciones cutáneas graves, incluida pustulosis exantemática generalizada aguda*, eritema multiforme*, erupción cutánea tóxica*, dermatitis exfoliativa* y dermatitis de contacto*, dermatitis*, eritema*, prurito* y urticaria*

* Reacción adversa identificada después de comercialización
**Se ha observado principalmente con formulación inyectable.
† De los casos de hipersensibilidad al medicamento que se informaron postcomercialización afectaron principalmente a la piel (p. ej. dermatitis de contacto, dermatitis, prurito, urticaria).

Pueden producirse las siguientes reacciones adversas relacionadas con el bromazepam.

Trastornos psiquiátricos:

Estado de confusión, desorden emocional. Estos fenómenos ocurren predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen con la administración repetida. Se han informado ocasionalmente trastornos de la libido.

Depresión: La depresión preexistente puede desenmascararse durante el uso de benzodiazepinas.

Reacciones paradójales: Se sabe que con las benzodiazepinas o fármacos tipo benzodiazepinas se produce inquietud, agitación, irritabilidad, agresión, delirio, furia, pesadillas, alucinaciones, psicosis, conducta inapropiada y otros efectos adversos del comportamiento. Si esto ocurre, el uso del fármaco debe discontinuarse. Es más probable que estas reacciones ocurran en niños y pacientes ancianos que en otros pacientes.

Dependencia: El uso crónico (incluso las dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física y psíquica al fármaco: la interrupción del tratamiento puede dar lugar a fenómenos de abstinencia o rebote. Se ha informado abuso de las benzodiazepinas.

Trastorno del Sistema Nervioso: Somnolencia, dolor de cabeza, mareos, alerta disminuida, ataxia. Estos fenómenos ocurren predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen con la administración repetida. La amnesia anterógrada puede ocurrir usando dosis terapéuticas, aumentando el riesgo con dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden estar asociados con comportamiento inapropiado.

Trastornos Oculares: Diplopía; este fenómeno se produce predominantemente al inicio del tratamiento y suele desaparecer con la administración repetida.

Trastornos Gastrointestinales: Se han informado trastornos gastrointestinales ocasionalmente.

Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo: Se han informado reacciones de la piel ocasionalmente.

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo: Debilidad muscular; este fenómeno se produce predominantemente al inicio del tratamiento y suele desaparecer con la administración repetida.


S. R. L.
S. R. L.
S. R. L.
S. R. L.





Trastornos Generales y el Lugar de Administración: Fatiga; este fenómeno se produce predominantemente al inicio del tratamiento y suele desaparecer con la administración repetida.

Lesiones, Intoxicaciones y Complicaciones de Procedimientos: Se ha informado un aumento del riesgo de caídas y fracturas en ancianos usuarios de las benzodiazepinas.

Trastornos Respiratorios: Depresión respiratoria.

Trastornos Cardíacos: Insuficiencia cardíaca incluyendo paro cardíaco.

ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS

Trimebutina: no posee.

Bromazepam: flumazenil.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas de sobredosis se manifiestan principalmente por depresión del SNC, que van desde somnolencia hasta estado comatoso, dependiendo de la cantidad ingerida.

Se recomienda en primer lugar establecer un control y mantenimiento de las funciones vitales básicas.

La administración de flumazenil puede ser de utilidad en el diagnóstico y tratamiento de sobredosis de benzodiazepinas. La acción antagonista del flumazenil frente a las benzodiazepinas puede favorecer la aparición de trastornos neurológicos (convulsiones), especialmente en pacientes epilépticos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONSERVACION

Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura ambiente no mayor a 25°C.

PRESENTACIONES

Debridat B 100: Envases con 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los tres últimos para uso hospitalario.

Debridat B 200: Envases con 10, 15, 20, 30, 40, 60, 100 y 500 comprimidos, siendo los dos últimos para uso hospitalario.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta”.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 43.655

PFIZER SRL, Virrey Loreto 2477 (1426), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica

Fecha de última revisión: .../.../...

LPD: 14/Ene/2013

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al (011) 4788-7000


PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMON
COORDINADORA TÉCNICA
ASOCIADA LEGAL

