



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1217

BUENOS AIRES, 26 FEB 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020623-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto OCTANYL 3 MG - OCTANYL 6 MG - OCTANYL 12 MG / BROMAZEPAN, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 3 mg - 6 mg - 12 mg, autorizado por el Certificado N° 33.865.

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 173 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.

5



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1217

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 125 a 160, desglosando de fojas 125 a 136, para la Especialidad Medicinal denominada OCTANYL 3 MG - OCTANYL 6 MG - OCTANYL 12 MG / BROMAZEPAN, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 3 mg - 6 mg - 12 mg, propiedad de la firma LABORATORIOS BAGÓ S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 33.865 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 N° 1-0047-0000-020623-11-0

DISPOSICIÓN N° 1217

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

nc

PROYECTO DE PROSPECTO**Octanyl 3 - 6 - 12****Bromazepam 3 mg - 6 mg - 12 mg****Comprimidos**

Industria Argentina

Condición de Expendio: EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA. - PSI IV**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA****Octanyl 3**

Cada comprimido contiene: Bromazepam 3 mg. Excipientes: Talco, Povidona, Polisorbato 80, Punzó 4 R, Carboximetilcelulosa Reticulada, Celulosa Microcristalina, Estearato de Magnesio, Lactosa cs.

Octanyl 6

Cada comprimido contiene: Bromazepam 6 mg. Excipientes: Talco, Povidona, Polisorbato 80, Tartrazina, Carboximetilcelulosa Reticulada, Celulosa Microcristalina, Estearato de Magnesio, Lactosa cs.

Octanyl 12

Cada comprimido contiene: Bromazepam 12 mg. Excipientes: Talco, Povidona, Polisorbato 80, Carboximetilcelulosa Reticulada, Celulosa Microcristalina, Estearato de Magnesio, Lactosa cs.

ACCION TERAPEUTICA

Ansiolítico. Código ATC N05BA08.

INDICACIONES

Octanyl está indicado para el tratamiento de los Trastornos de Ansiedad (según DSM IV).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES**Acción Farmacológica**

Octanyl contiene como principio activo Bromazepam, un potente fármaco psicoactivo que administrado a dosis bajas ejerce una acción selectiva sobre la tensión y la ansiedad.

Administrado a dosis más altas, actúa como sedante, hipnótico, anticonvulsivante y miorelajante.

Farmacocinética

Absorción

La concentración plasmática máxima de Bromazepam tomado por vía oral se alcanza dentro de las 2 horas siguientes a la administración. La biodisponibilidad absoluta del Bromazepam inmodificado es del 60%.

Distribución

La unión del Bromazepam a las proteínas plasmáticas es del 70%, por término medio. El volumen de distribución es de 50 litros.

Metabolismo y eliminación

El Bromazepam se metaboliza en el hígado. Cuantitativamente predominan los metabolitos 3-hidroxi-bromazepam y 2-(2-amino-5-bromo-3-hidroxibenzoil) piridina.

La tasa de recuperación urinaria de Bromazepam inalterado y de los conjugados glucurónidos de 3-hidroxi-bromazepam y 2-(2-amino-5-bromo-3-hidroxibenzoil)piridina es del 2%, 27% y 40% de la dosis administrada respectivamente para cada uno de ellos.

La vida media de eliminación del Bromazepam es de unas 20 horas. El aclaramiento renal es de 40 ml/min.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: En pacientes de edad avanzada, la vida media de eliminación puede prolongarse.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se adaptará según criterio médico al cuadro clínico del paciente. Como posología habitual de orientación se aconseja:

Tratamiento ambulatorio:

Adultos mayores de 18 años: Octanyl 1,5 a 3 mg, hasta 3 veces por día.

Pacientes graves, especialmente los hospitalizados:

La dosis para adultos es: Octanyl 6 a 12 mg, dos o tres veces por día.

Las dosis indicadas constituyen recomendaciones generales y, por tanto, han de ajustarse individualmente. La terapia ambulatoria se debe iniciar con una dosis baja, para

aumentarla después progresivamente hasta obtenerse el efecto óptimo. La duración del tratamiento será lo más corta posible. La duración global de la terapia no debe exceder de 8 a 12 semanas, incluida la fase de retirada gradual de la medicación. La evaluación médica periódica decidirá en que casos podrá ser necesario sobrepasar la duración máxima recomendada.

Pautas posológicas especiales:

Octanyl no está indicado en la población pediátrica, pero si el médico estima conveniente su administración, debe ajustarse la dosis al bajo peso corporal de este tipo de pacientes (0,1 - 0,3 mg/kg de peso/día), repartida en más de una toma.

Estudios realizados con más de 200 niños y adolescentes entre 4 y 21 años, con distintos tipos de ansiedad, han dado buenos resultados. Especialmente en ansiedad provocada por neurosis y ansiedad reactiva.

La recomendación de dosis en pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia hepática es inferior a las habituales, como consecuencia de las diferencias individuales en la farmacocinética y la respuesta al tratamiento en estos grupos de pacientes (ver "Farmacocinética").

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes. Miastenia gravis. Glaucoma de ángulo estrecho. Insuficiencia hepática severa (las benzodiazepinas pueden provocar una encefalopatía en tales pacientes). Insuficiencia respiratoria severa. Síndrome de apnea del sueño.

Embarazo. Lactancia (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO", Fertilidad, embarazo y lactancia).

Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento primario de trastornos psicóticos.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Tolerancia

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos.

Dependencia

El tratamiento con benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. (ver "REACCIONES ADVERSAS"). El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración de tratamiento, y es también mayor en pacientes con antecedentes de drogadicción y/o alcoholismo.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia, tales como cefaleas, dolores musculares, ansiedad marcada, tensión, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, sonidos y contacto físico, alucinaciones o convulsiones (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Insomnio de rebote y ansiedad

Se ha descrito un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del tratamiento, caracterizado por la reaparición de los síntomas – aunque más acentuados – que dieron lugar a la instauración del mismo. Se puede acompañar por otras reacciones tales como cambios en el humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad. Ya que la probabilidad de aparición de un fenómeno de abstinencia/rebote es mayor después de finalizar el tratamiento bruscamente, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible, y no debe exceder de las 8 a 12 semanas, incluyendo el tiempo necesario para proceder a la retirada gradual de la medicación.

Nunca debe prolongarse el tratamiento sin una reevaluación de la situación del paciente. Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada, y explicarle de forma precisa cómo disminuir la dosis progresivamente. Además es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación.

ORIGINAL**Amnesia**

Las benzodiazepinas pueden inducir una amnesia anterógrada. Este hecho puede ocurrir a dosis más altas de las terapéuticas (se ha documentado a dosis de 6 mg); el riesgo aumenta a dosis más altas.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Las benzodiazepinas pueden producir reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento. Estas reacciones son más frecuentes en población pediátrica y pacientes de edad avanzada.

Grupos especiales de pacientes

Las benzodiazepinas no deben administrarse a la población pediátrica a no ser que sea estrictamente necesario; la duración del tratamiento debe ser la mínima posible. Los pacientes de edad avanzada deben recibir una dosis menor. También se recomienda utilizar dosis menores en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo asociado de depresión respiratoria. Las benzodiazepinas no están indicadas en pacientes con insuficiencia hepática grave, por el riesgo asociado de encefalopatía.

Precauciones especiales

Al comenzar la terapia debe procederse sistemáticamente a un examen de los pacientes, con objeto de fijar en el nivel más bajo posible la dosis y la frecuencia de administración, así como para prevenir una sobredosis por acumulación.

Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica.

Las benzodiazepinas no deben usarse solas para el tratamiento de la ansiedad asociada a depresión (riesgo de suicidio).

Cuando se utilizan benzodiazepinas de acción larga es importante advertir al paciente de la inconveniencia de cambiar a otra benzodiazepina de acción corta, por la posibilidad de aparición de un fenómeno de retirada.

Uso concomitante de alcohol/depresores del Sistema Nervioso Central (SNC)

Debe evitarse el uso concomitante de **Octanyl** con alcohol y/o depresores del SNC. Este uso concomitante tiene el potencial de aumentar los efectos clínicos de **Octanyl**,

ORIGINAL

incluyendo sedación intensa, depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevante.

Antecedentes de alcoholismo o drogadicción

Octanyl debe utilizarse con una precaución extrema en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

Advertencias sobre excipientes

Octanyl 6 contiene tartrazina como colorante.

Octanyl 3-6-12 contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción***Interacción farmacocinética fármaco-fármaco***

Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas pueden afectar a la actividad de aquellas benzodiazepinas que son metabolizadas por estas enzimas. En menor grado, esto también es aplicable a aquellas benzodiazepinas que se metabolizan exclusivamente por conjugación.

La administración concomitante de cimetidina puede prolongar la vida media de eliminación del Bromazepam.

Interacción farmacodinámica fármaco-fármaco

Cuando se administra **Octanyl** de forma concomitante con depresores del SNC incluyendo el alcohol, los efectos sobre la sedación, respiración y la hemodinamia pueden verse intensificados.

En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.

Efectos sobre la capacidad de manejo y uso de maquinarias

Octanyl, dependiendo de la dosis y de la sensibilidad individual, puede disminuir la atención, alterar la capacidad de reacción y producir somnolencia, amnesia o sedación, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. No se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria cuya utilización requiera especial atención o concentración, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

ORIGINAL

Fertilidad, embarazo y lactancia

La seguridad toxicológica del Bromazepam en las mujeres embarazadas no está establecida.

No obstante, una revisión de los efectos secundarios espontáneamente notificados pone de manifiesto que su incidencia no es mayor que la que cabría esperar de una población similar no tratada. En diversos estudios se ha señalado un aumento del riesgo de malformaciones congénitas asociado al consumo de tranquilizantes menores (diazepam, meprobamato y clordiazepóxido) durante el primer trimestre del embarazo.

El Bromazepam debe evitarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario y sólo tras una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo.

Si el producto se prescribe a una mujer que pudiera quedarse embarazada durante el tratamiento, se le recomendará que a la hora de planificar un embarazo o de detectar que está embarazada, contacte con su médico para proceder a la suspensión del tratamiento.

Si, por estricta exigencia médica, se administra el producto durante una fase tardía del embarazo, o a altas dosis durante el parto, es previsible que puedan aparecer efectos sobre el neonato como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada.

Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas de forma crónica durante el último periodo del embarazo pueden desarrollar dependencia física, pudiendo desencadenarse un síndrome de abstinencia en el periodo postnatal.

Debido a que las benzodiazepinas se excretan por la leche materna, su uso está contraindicado en madres que amamantan.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad: Los estudios carcinogénicos realizados en ratas no han revelado ninguna evidencia del poder carcinogénico de Bromazepam.

Mutagenicidad: Bromazepam ha demostrado que no es genotóxico en los estudios realizados *in vitro* e *in vivo*.

Deterioro de la fertilidad: La administración diaria por vía oral de Bromazepam no afecta ni a la fecundidad ni al funcionamiento general del aparato reproductor de las ratas.

Teratogenicidad: Cuando se administró Bromazepam a ratas gestantes se observó un aumento de la mortalidad fetal, un aumento de partos con fetos nacidos muertos y una

reducción en la supervivencia de las crías. En estudios de embriotoxicidad/teratogenicidad no se ha observado ningún efecto teratogénico con dosis de hasta 125 mg/kg/día. Continuando con la administración de dosis de hasta 50 mg/kg/día en conejas gestantes, se observó una reducción en el aumento del peso de la madre, una reducción en el peso del feto y un aumento de resorciones.

Toxicidad crónica

No se observó ninguna desviación en los estudios de toxicología a largo plazo, excepto un aumento del peso del hígado. Un examen histopatológico reveló una hipertrofia centrolobular de las células hepáticas, lo cual fue considerado indicativo de una inducción enzimática por el Bromazepam. Los efectos adversos observados tras la administración de dosis altas fueron sedación de leve a moderada, ataxia, ataques convulsivos breves y aislados, elevación ocasional de la fosfatasa alcalina sérica y un aumento dudoso de la alanina aminotransferasa (ALT/GPT).

REACCIONES ADVERSAS

Octanyl se tolera bien en dosis terapéuticas. Pueden presentarse los siguientes efectos adversos, agrupados en las siguientes categorías de incidencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$) Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Ocasionales ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) Muy raras ($< 1/10.000$, o de incidencia desconocida):

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes:

Confusión, pasividad emocional. Estos fenómenos ocurren predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen con la administración continuada.

Ocasionales:

Se han notificado cambios en la libido.

Depresión: La utilización de benzodiazepinas puede desenmascarar una depresión pre-existente.

Reacciones paradójicas: tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otras alteraciones de la conducta, aparecen con la administración de benzodiazepinas o compuestos similares. Si esto ocurriese, se debe interrumpir el tratamiento. Dichas

ORIGINAL

reacciones pueden ser graves y aparecen más frecuentemente en niños y pacientes de edad avanzada.

Dependencia: La administración continuada del producto (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física: la supresión del tratamiento puede conducir al desarrollo de fenómenos de abstinencia o rebote. Puede producirse dependencia psíquica. Se han comunicado casos de abuso con benzodiazepinas.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Somnolencia, cefalea, mareo, reducción del estado de alerta, ataxia. Estos fenómenos ocurren predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen con la administración continuada.

Raros: Puede desarrollarse una amnesia anterógrada al utilizar dosis terapéuticas, siendo mayor el riesgo al incrementar la dosis. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conductas inadecuadas.

Trastornos oculares

Ocasionales: Visión doble; este fenómeno ocurre predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparece con la administración continuada.

Trastornos gastrointestinales

Ocasionalmente se han comunicado molestias gastrointestinales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Ocasionalmente se han comunicado reacciones cutáneas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raros: Debilidad muscular; este fenómeno ocurre predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparece con la administración continuada.

Trastornos generales

Frecuentes: Fatiga; este fenómeno ocurre predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparece con la administración continuada.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos



Muy raras: Se ha observado un aumento del riesgo de caídas y fracturas en pacientes de edad avanzada.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Depresión respiratoria.

Trastornos cardiovasculares

Muy raras: Insuficiencia cardíaca incluyendo paro cardíaco.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas: Las benzodiazepinas producen frecuentemente somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo. La sobredosis de **Octanyl** rara vez amenaza la vida si sólo se toma este medicamento, pero puede producir arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y coma. Si se produce un coma, normalmente dura unas horas pero se puede prolongar y hacer cíclico, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los efectos depresores respiratorios son más graves en aquellos pacientes con enfermedad respiratoria. Las benzodiazepinas potencian los efectos de otros depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol.

Tratamiento: Se deben controlar los signos vitales del paciente y establecer medidas de soporte en función de su estado clínico. En especial, algunos pacientes pueden requerir un tratamiento sintomático para paliar los efectos cardiorrespiratorios o los efectos sobre el sistema nervioso central causados por la sobredosis.

Para prevenir una absorción posterior del medicamento se debe utilizar un método apropiado como por ej. el tratamiento con carbón activado en las primeras 1-2 horas. Si se usa carbón activado es imprescindible mantener las vías respiratorias abiertas en pacientes somnolientos. Como medida excepcional se podría considerar el lavado gástrico, pero no como una medida rutinaria. Si la depresión del SNC es grave se deberá considerar la utilización de flumazenil, un antagonista benzodiazepínico. Éste sólo debe administrarse bajo estrecho monitoreo. Tiene una vida media corta (alrededor de una hora), por tanto los pacientes a los que se les administra flumazenil deberán ser controlados tras la desaparición de sus efectos. El flumazenil debe utilizarse con extrema precaución en combinación con medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p.ej. antidepresivos tricíclicos).

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247.

Hospital Pedro de Elizalde (Ex Casa Cuna): (011) 4300-2115.

Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIÓN:

Octanyl 3: Envases conteniendo 10, 20, 25, 30, 50, 60, 500 y 1.000 comprimidos para cada concentración, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario

Octanyl 6 y Octanyl 12: Envases conteniendo 20, 25, 30, 50, 60, 500 y 1.000 comprimidos para cada concentración, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30°C. Mantener en su envase original.

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, Octanyl DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 33.865 (Octanyl 3)

Certificado N° 33.837 (Octanyl 6)

Certificado N° 33.796 (Octanyl 12)

Prospecto autorizado por la ANMAT. Disp. Nro.:

Fecha de última revisión:

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. - Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

