

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DEBRUM 150 mg + 4 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene:

Principio attivo:

trimebutina maleato	150 mg
medazepam	4 mg

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato.

Ogni capsula rigida contiene:

lattosio monoidrato:	11,7 mg
----------------------	---------

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Manifestazioni spastico-dolorose con componente ansiosa, dell'apparato gastroenterico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

2-4 capsule al giorno.

Popolazioni speciali

Anziani

Nel trattamento di pazienti anziani, la posologia deve essere attentamente stabilita e se necessario si deve considerare una eventuale riduzione dei dosaggi sopra indicati.

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili.

Pazienti con compromissione renale

Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con compromissione renale

Pazienti con compromissione epatica

Non sono stati effettuati studi clinici in pazienti con compromissione epatica

Altre popolazioni speciali

Nel trattamento di pazienti con insufficienza respiratoria cronica, a causa del rischio di

depressione respiratoria, è necessario valutare una possibile riduzione dei dosaggi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Controindicato nei primi tre mesi di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
Miastenia gravis. Grave insufficienza respiratoria. Grave insufficienza epatica.
Sindrome da apnea notturna.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

DEBRUM contiene lattosio; i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Quando viene somministrato in dosi elevate e per lunghi periodi di tempo, è consigliabile sorvegliare periodicamente l'andamento dei valori pressori, della crisi ematica e dello stato di funzionalità epatica.

In generale con l'uso di benzodiazepine bisogna tener conto delle seguenti avvertenze e precauzioni:

Tolleranza

Una certa perdita di efficacia agli effetti ipnotici delle benzodiazepine può svilupparsi dopo un uso ripetuto per alcune settimane.

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso è maggiore in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, il termine brusco del trattamento sarà accompagnato dai sintomi di astinenza.

Questi possono consistere in cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione e irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o scosse epilettiche.

Insonnia ed ansia di rimbalzo: all'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine ricorrono in forma aggravata. Può essere accompagnata da altre reazioni, compresi cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno. Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio.

Rischio dall'uso concomitante di oppioidi

L'uso concomitante di Debrum e oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di farmaci sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati come Debrum con oppioidi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative. Se viene presa la decisione di prescrivere Debrum in concomitanza con gli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche la raccomandazione generale sulla dose nel paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e i loro assistenti sanitari (se possibile) di riconoscere questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

Durata del trattamento

La durata del trattamento dovrebbe essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2) a seconda dell'indicazione, ma non dovrebbe superare le quattro settimane per l'insonnia ed otto-dodici settimane nel caso dell'ansia, compreso un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi periodi non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. Può essere utile informare il paziente quando il trattamento è iniziato che esso sarà di durata limitata e spiegare precisamente come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente.

Inoltre è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando quindi l'ansia riguardo a tali sintomi se dovessero accadere alla sospensione del medicinale.

Ci sono elementi per prevedere che, nel caso di benzodiazepine con una durata breve di azione, i sintomi da astinenza possono diventare manifesti all'interno di somministrazione tra una dose e l'altra, particolarmente per dosaggi elevati.

Quando si usano benzodiazepine con una lunga durata di azione, è importante avvisare il paziente che è sconsigliabile il cambiamento improvviso con una benzodiazepina con una durata di azione breve, poiché possono presentarsi sintomi da astinenza.

Amnesia

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del farmaco e, quindi, per ridurre il rischio ci si dovrebbe accertare che i pazienti possano avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere effetti indesiderati).

Reazioni psichiatriche e paradosse

Quando si usano benzodiazepine è noto che possano accadere reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale dovrebbe essere sospeso. Tali reazioni sono più frequenti nei bambini e negli anziani.

Le benzodiazepine non dovrebbero essere date ai bambini senza valutazione attenta dell'effettiva necessità del trattamento; la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

Pazienti con disturbi psichiatrici

Le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario della malattia psicotica.

Le benzodiazepine non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti).

Abuso di droga e alcool.

Le benzodiazepine devono essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'assunzione in concomitanza con alcool va evitata. L'effetto sedativo può essere aumentato quando il medicinale è assunto congiuntamente ad alcool. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari.

Associazione con i deprimenti del SNC: l'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi. Nel caso degli analgesici narcotici può avvenire aumento dell'euforia conducendo ad un aumento della dipendenza psichica.

Oppioidi:

L'uso concomitante di farmaci sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati come Debrum con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo a carico del SNC. Il dosaggio e la durata dell'uso concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

Composti che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente citocromo P450) possono aumentare l'attività delle benzodiazepine. In grado inferiore, questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione.

4.6 Gravidanza, allattamento e fertilità

Gravidanza

Il prodotto non deve essere somministrato nei primi tre mesi di gravidanza.

In generale con l'uso di benzodiazepine in gravidanza è bene sapere che:

- se il prodotto viene prescritto ad una donna in età fertile, ella deve mettersi in contatto con il proprio medico, sia se intende iniziare una gravidanza, sia se sospetta di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione del medicinale;
- se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza, o durante il travaglio alle dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria dovuti

all'azione farmacologica del farmaco.
Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio per sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale.

Allattamento

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse non dovrebbero essere somministrate alle madri che allattano al seno.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi clinici sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare e utilizzare macchinari. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere paragrafo 4.5).

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono riportati gli effetti indesiderati secondo la classificazione per Sistemi ed Organi MedDRA. Le reazioni avverse derivano da dati di letteratura e da segnalazioni post marketing. Poiché non è stato possibile calcolarne la frequenza, vengono indicate con frequenza "non nota" (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del Sistema nervoso

Non nota: Atassia, Cefalea, Sonnolenza.

Patologie gastrointestinali

Non nota: Stipsi, Diarrea, Bocca secca, Dispepsia, Nausea, Vomito.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota: Prurito,

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non nota: Stanchezza.

Con l'uso del farmaco sono stati riportati anche i seguenti effetti indesiderati : in certi pazienti, soprattutto nei soggetti anziani o debilitati si osserva talvolta sonnolenza,

ipotensione arteriosa, confusione o disturbi locomotori con sintomi extrapiramidali: queste manifestazioni possono essere evitate con un aggiustamento della posologia. Raramente possono osservarsi eruzioni cutanee, edema, disturbi della vista. I rarissimi casi descritti di depressione midollare con agranulocitosi, peraltro di norma reversibile e di disfunzione epatica, non sono stati riferiti con sicurezza al medazepam impiegato.

Con l'uso di benzodiazepine sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati:

Sonnolenza (quando il prodotto è usato come ipnotico, dovrebbe essere indicato esplicitamente: sonnolenza durante il giorno), ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, confusione, affaticamento, cefalea, vertigini, debolezza muscolare, atassia, visione doppia. Questi fenomeni si presentano principalmente all'inizio della terapia e solitamente scompaiono con le successive somministrazioni. Sono state segnalate occasionalmente altre reazioni avverse che comprendono: disturbi gastrointestinali, cambiamenti nella libido e reazioni a carico della cute.

Amnesia

Amnesia anterograda può avvenire anche ai dosaggi terapeutici, il rischio aumenta ai dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento (vedere paragrafo 4.4).

Depressione

Durante l'uso di benzodiazepine può essere smascherato uno stato depressivo preesistente.

Le benzodiazepine o i composti benzodiazepino-simili possono causare reazioni come: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento.

Tali reazioni possono essere abbastanza gravi. Sono più probabili nei bambini e negli anziani.

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o da astinenza (vedere paragrafo 4.4). Può verificarsi dipendenza psichica.

E' stato segnalato abuso di benzodiazepine.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In letteratura sono stati riportati casi gravi di abuso intenzionale (tentativo di suicidio) o di abuso accidentale di trimebutina.

Alte dosi di trimebutina orale, dalle 3 alle 50 volte superiori alla dose giornaliera raccomandata, hanno causato disturbi neurologici (perdita di coscienza, coma, sonnolenza, convulsioni, disturbi del linguaggio, miosi, pause respiratorie, sudorazione profusa) e disturbi cardiaci (tachicardia ventricolare, ipertensione, sintomi di prolungamento del tratto QT). Questi effetti sono comparsi entro 3 ore dall'assunzione della trimebutina.

Il trattamento del sovradosaggio deve essere sintomatico, adottando misure di supporto generiche.

Per i sintomi da sovradosaggio, che possono eventualmente riguardare il medazepam, vi sono da praticare gli eventuali provvedimenti terapeutici comuni a tutte le benzodiazepine.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: anticolinergici sintetici in associazione con psicolettici, codice ATC: A03CA49.

Il DEBRUM è un'associazione di trimebutina e medazepam. La trimebutina è un farmaco di sintesi ad azione elettiva sui plessi mioenterici del canale alimentare che normalizza la motilità alterata sia negli stati di ipocinesia che di ipercinesia. Poiché è priva di attività anticolinergica non determina atonia viscerale e non modifica le secrezioni digestive: pertanto non altera in alcun modo i fenomeni fisiologici della digestione.

Il medazepam, è un derivato benzodiazepinico ad azione prevalente sul sistema limbico, centro integratore del tono affettivo ed emotivo. Il medazepam è dotato di una notevole attività ansiolitica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

TRIMEBUTINA

Assorbimento

Studi con la molecola marcata hanno dimostrato una impregnazione elettiva in quelle zone dell'apparato gastro-enterico in cui sono presenti i plessi nervosi autonomi di Meissner ed Auerbach.

Distribuzione

L'impregnazione è rapida e durevole (dopo un'ora è massima a livello esofageo, dopo tre ore a livello gastrico e dopo sei ore a livello intestinale - tenue e crasso).

Eliminazione

La molecola viene eliminata sotto forma di vari metaboliti attraverso le urine in ragione dell'85% entro 24 ore dalla somministrazione.

MEDAZEPAM

Assorbimento

Assorbito nel tratto gastrointestinale, tasso plasmatico massimo da 1 a 3 ore dopo somministrazione orale.

Ripartizione

Elevato legame con le proteine plasmatiche.

Emivita

Emivita di eliminazione tra 2 e 5 ore.

Metabolismo

Metabolismo epatico

Tra i metaboliti il diazepam e l'oxazepam.

Eliminazione

Il 60% della dose è eliminato per via renale principalmente sotto forma di oxazepam glucuroconjugato. Il 22% della dose è eliminata con le feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

DL₅₀ per os nel topo e nel ratto oltre a 2000 mg/kg per la trimebutina, e di oltre 1000 mg/kg per il medazepam; per via i.p. nel ratto è di 425 mg/kg per la trimebutina e di 215 mg/kg per il medazepam; nel topo di 405 mg/kg per la trimebutina e di 340 mg/kg per il medazepam.

Tossicità cronica

Studiata nel ratto e nel coniglio con trattamento per os della durata di 25 settimane non sono mai comparse alterazioni tossiche e variazioni dei parametri biologici presi in esame, inoltre non si sono mai avute modifiche anatomiche o funzionali dei vari organi, né alterazioni del normale sviluppo fetale ed embrionale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, mannitolo, macrogol 6000, magnesio stearato, amido di mais.
La capsula rigida è composta da: gelatina, ferro ossido, titanio biossido.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non sono necessarie.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola da 30 capsule rigide, in blister da 150 mg di trimebutina maleato e 4 mg di medazepam

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5 – 40133 Bologna (BO)

8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DEBRUM “150 mg + 4 mg capsule rigide” 30 capsule in blister PVC/PVDC/AL - AIC 023446014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 novembre 1976

Data del rinnovo più recente: giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO