



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

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 5280

BUENOS AIRES, 01 JUL 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003524-13-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INVESTI FARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto DORMICUM / MIDAZOLAM, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS LAQUEADOS, MIDAZOLAM 7,5 mg, MIDAZOLAM 15 mg, autorizado por el Certificado N° 38.077.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que a fojas 478 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 1886/14.

Rp.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N°

5 2 8 0

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 403 a 456, e información para el paciente de fojas 457 a 477, desglosando de fojas 403 a 420 y 457 a 463, para la Especialidad Medicinal denominada DORMICUM / MIDAZOLAM, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS LAQUEADOS, MIDAZOLAM 7,5 mg, MIDAZOLAM 15 mg, propiedad de la firma INVESTI FARMA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.077 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 e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-003524-13-8

DISPOSICIÓN N°

5 2 8 0

nc

Ing. ROGELIO
Administrador N.
A.N.M.A.

5/2



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Dormicum® 7,5 mg y 15 mg – comprimidos laqueados -
Midazolam

01 JUL 2015

Lea todo el Prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

Contenido del Prospecto Información para el paciente

1. Qué es Dormicum y para qué se utiliza.
2. Qué información necesita saber antes de recibir Dormicum.
3. Cómo es el tratamiento con Dormicum.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Dormicum.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES DORMICUM Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Dormicum contiene midazolam como principio activo. Perteneció a un grupo de medicamentos denominados como benzodiazepinas. Midazolam es un sedante de acción muy rápida e hipnoinductor de pronunciada intensidad. Posee también propiedades ansiolíticas, anticonvulsivantes y miorrelajantes.

Este medicamento se utiliza para:

- El tratamiento de corta duración del insomnio primario (según DSM IV).
- Sedación en la premedicación antes de las intervenciones quirúrgicas o los procedimientos de diagnóstico.

INVESTI FARMA S.A
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

Revisión Abril 2015: ORIGINAL.

5280



2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR DORMICUM

No debe administrarse Dormicum si:

- Usted es alérgico (hipersensible) al midazolam, a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Composición de Dormicum*) o a otras benzodiazepinas.
- Tiene Síndrome de apnea del sueño (si se despierta durante la noche debido a una interrupción de la respiración).
- Sufre de problemas respiratorios (insuficiencia respiratoria grave).
- Tiene miastenia *gravis*, una enfermedad específica de los músculos.
- Padece de insuficiencia hepática grave.
- Usted es menor de 18 años de edad y tiene trastornos del sueño.

Informe a su médico, ya que no debe tomar Dormicum en cualquiera de los casos mencionados.

Precauciones y advertencias

- Las bebidas alcohólicas pueden aumentar la acción de Dormicum. Los resultados pueden ser imprecisos en tales casos. Es mejor evitar completamente el consumo de alcohol durante el tratamiento con Dormicum o no tomar bebidas alcohólicas desde algunas horas antes de tomar este medicamento.
- Los comprimidos laqueados de Dormicum contienen lactosa. Usted no debe tomar este medicamento si tiene ciertos problemas hereditarios del metabolismo de los hidratos de carbono.

Uso de Dormicum con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

- Algunos medicamentos ingeridos concomitantemente pueden influir en los demás. Por lo tanto, informe a su médico qué fármacos está tomando además de Dormicum.
- Sin la autorización de su médico, usted no debe tomar otros medicamentos junto con Dormicum, como por ejemplo, tranquilizantes y otros productos que actúan sobre el sistema nervioso, antiinflamatorios, pastillas para dormir, antidepresivos o anticonvulsivantes, ciertos antibióticos y productos contra el VIH, ya que pueden potenciar la acción de Dormicum.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

528



Riesgo de dependencia

Como sucede con todos los productos que contienen benzodiazepinas, el tratamiento con Dormicum puede generar dependencia. Esta situación puede presentarse principalmente cuando se interrumpe su administración luego de un período prolongado (en algunos casos, luego de varias semanas) y se caracteriza, si el medicamento se discontinúa abruptamente, por síntomas de abstinencia como agitación, ansiedad, insomnio, dificultad para concentrarse, dolores de cabeza, calambres musculares, convulsiones y sudoración. En general, estos efectos revierten después de dos a tres semanas.

Para reducir al mínimo el posible riesgo de adicción, se aconseja seguir estas instrucciones:

- Sólo tome Dormicum si se lo prescribe un médico.
- Nunca aumente la dosis sin prescripción médica.
- Si usted quiere dejar de tomar el medicamento, informe a su médico.
- El médico le indicará periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento.

Cualquier tratamiento a largo plazo (más de cuatro semanas en general) debe realizarse bajo estricta supervisión médica.

Informe a su médico si usted tiene alguna otra enfermedad, es alérgico o recibe otros medicamentos para uso sistémico o tópico (incluso los de venta libre).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Si usted está embarazada o planea estarlo, no debe tomar Dormicum antes de consultar con su médico. La administración de Dormicum durante el embarazo puede perjudicar a su hijo.

No ingerir Dormicum durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Este medicamento puede afectar sus reacciones, su capacidad y habilidad para utilizar herramientas o máquinas.

No debe conducir un vehículo o manejar una máquina en las 7 a 8 horas posteriores a la ingesta de Dormicum, porque sus reacciones pueden ser más lentas durante este período.



3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON DORMICUM

Para la utilización de Dormicum, siga las instrucciones de su médico.

Adultos

Ingiera el comprimido sin romper, con agua o jugo de frutas y acuéstese inmediatamente. Su médico le indicará si debe tomar 1 comprimido de 7,5 mg o 1 comprimido de 15 mg. Después de tomar un comprimido debe asegurarse un mínimo de 7 a 8 horas de sueño ininterrumpido.

Duración del tratamiento

Dormicum debe tomarse en casos de insomnio severo y por un corto período de tiempo (por lo general no más de dos semanas).

No cambie por su propia cuenta la prescripción. Consulte con su médico si usted siente que el medicamento no es suficiente o, por el contrario, si es demasiado potente.

Si toma más cantidad de Dormicum del que debiera

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente con su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con el Centro de Toxicología - Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Si olvida tomar Dormicum

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Por el contrario, debe continuar con la dosis normal.

Si interrumpe el tratamiento con Dormicum

Al dejar el tratamiento puede aparecer intranquilidad, ansiedad, insomnio, falta de concentración, dolor de cabeza, dolores musculares, confusión, irritabilidad y sofocos. No se recomienda, en general, interrumpir bruscamente la medicación sino reducir gradualmente la dosis, de acuerdo con las instrucciones del médico.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Dormicum puede producir efectos adversos, aunque no todos los pacientes los experimentan.

Informe inmediatamente a su médico si presenta alguno de los siguientes efectos adversos durante el tratamiento con Dormicum:

- Reacciones de hipersensibilidad y angioedema.
- Excitación, agresividad, comportamiento inusual, depresión, confusión mental, alucinaciones, nerviosismo, pesadillas, aislamiento, accesos de cólera, alteraciones de la libido.
- Fatiga y somnolencia durante el día, convulsiones, debilidad muscular, dolor de cabeza, mareos, trastornos de la motricidad en ancianos, aumento del riesgo de caídas y fracturas, pérdida de memoria.
- Visión doble.
- Paro cardíaco, aumento del ritmo cardíaco, presión arterial baja.
- Dificultad respiratoria con riesgo de insuficiencia respiratoria.
- Náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad bucal, hipo.
- Erupciones cutáneas, picazón.

Si se producen efectos adversos que considere podrían atribuirse a la ingesta de Dormicum (excitación, debilidad muscular, confusión, mareos, por ejemplo), deje de tomar el medicamento y consulte con su médico de inmediato.

Si se siente cansado(a) o somnoliento(a) durante el día, puede ser necesario que el médico ajuste la dosis de la medicación.

Si usted se mantiene en vigilia durante las primeras horas después de tomar Dormicum, es posible, aunque raramente, que realice acciones cotidianas que no será capaz de recordar más tarde. Estas pérdidas de memoria ocurren con más frecuencia en personas sometidas a estrés psicológico inusual. Si éste es su caso, usted no debe tomar Dormicum.

Si usted nota otros efectos adversos no mencionados en este Prospecto Información para el paciente, informe a su médico.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de efectos adversos asociados con el uso de Dormicum al siguiente teléfono (011) 4346-9910.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

5. CONSERVACIÓN DE DORMICUM

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el blíster, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.
- Los comprimidos laqueados deben conservarse a temperatura inferior a 30°C. Mantenerlos en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz y del calor.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Dormicum

Dormicum 7,5 mg

- El principio activo es midazolam. Cada comprimido laqueado contiene 7,5 mg de midazolam.
- Los otros ingredientes son: lactosa anhidra, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco y dióxido de titanio.

Dormicum 15 mg

- El principio activo es midazolam. Cada comprimido laqueado contiene 15 mg de midazolam.
- Los otros ingredientes son: lactosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, Eudragit, polietilenglicol 6000, polietilenglicol 400, talco, dióxido de titanio, carboximetilcelulosa sódica e indigocarmín.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

5 2 8 0



Aspecto de Dormicum y contenido del envase

Dormicum 7,5 mg

Es un comprimido laqueado de color blanco, el cual se suministra en envases con 10 y 20 comprimidos.

Dormicum 15 mg

Es un comprimido laqueado de color azul, el cual se suministra en envases con 10, 20, 30 y 100 comprimidos laqueados (el último para Uso Exclusivo Hospitalario).

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Fecha de la última revisión: Febrero 2015.

RI + CSM + ANMAT C004/2013 y 2º rep + CDS: 2.0C + 3.0C + 4.0C.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

528



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES

Dormicum®
Midazolam

Comprimidos laqueados

Industria Brasileira
Expendio bajo receta archivada – Lista IV

Composición

Cada comprimido laqueado contiene 7,5 mg de midazolam (como maleato de midazolam en un excipiente compuesto por: lactosa anhidra 92,6 mg, celulosa microcristalina 70,3 mg, almidón pregelatinizado 25 mg, estearato de magnesio 1,9 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2,5 mg, talco 1,25 mg y dióxido de titanio 1,25 mg.

Cada comprimido laqueado contiene 15 mg de midazolam (como maleato de midazolam), en un excipiente compuesto por: lactosa 84 mg, celulosa microcristalina 68,6 mg, almidón de maíz 25 mg, estearato de magnesio 2 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 2,52 mg, Eudragit 0,84 mg, polietilenglicol 6000: 0,6 mg, polietilenglicol 400: 0,6 mg, talco 2,15 mg, dióxido de titanio 1,2 mg, carboximetilcelulosa sódica 0,04 mg e indigocarmín 85%: 0,05 mg.

Dormicum comprimidos laqueados contiene lactosa. Para advertencias sobre lactosa, véase *Precauciones y advertencias*.

Acción terapéutica

Hipnótico, sedante. *Código ATC: N05C D08.*

Indicaciones

- Tratamiento de corta duración del insomnio primario (según DSM IV).
- Sedación en la premedicación antes de las intervenciones quirúrgicas o los procedimientos de diagnóstico.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica Bioquímica
Directora Técnica



Características farmacológicas - Propiedades

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Dormicum es un inductor de hipnosis que se caracteriza por una acción corta y de rápido inicio.

Por lo general, el comienzo del sueño se produce menos de 20 minutos después de la ingesta de Dormicum y la duración del sueño vuelve a la normalidad en función de la edad del paciente. Dormicum también posee propiedades ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivantes y miorelajantes. Afecta la psicomotricidad luego de la administración de dosis únicas y/o múltiples, pero solamente causa cambios hemodinámicos mínimos.

En los pacientes tratados con una dosis adecuada, se logra un nivel de sueño apropiado, sin observarse ninguna interferencia con el rendimiento o capacidad de respuesta posterior.

Farmacodinamia

Midazolam, el principio activo de Dormicum, es un derivado del grupo de las imidazobenzodiazepinas. Su base libre es una sustancia lipofílica, poco soluble en agua.

El nitrógeno básico en la posición 2 del sistema de anillos de las imidazobenzodiazepinas permite que el componente activo de Dormicum forme sales con ácidos solubles en agua. La acción farmacológica de midazolam se caracteriza por un rápido comienzo de acción y de corta duración como consecuencia de su acelerada transformación metabólica. Debido a su escasa toxicidad, midazolam posee un amplio espectro terapéutico.

Al igual que con otras benzodiazepinas, se presume que la unión agonista a los receptores del ácido gamma-aminobutírico ($GABA_A$) en el sistema nervioso central es responsable de su efecto clínico. La hipótesis correspondiente supone que las benzodiazepinas no activan directamente a los receptores del $GABA_A$, sino que requieren el ligando endógeno, es decir GABA, para ejercer su acción.

Midazolam es un sedante de acción muy rápida e hipnoinductor de pronunciada intensidad. Posee también propiedades ansiolíticas, anticonvulsivantes y miorelajantes.

Eficacia clínica

Diversos estudios clínicos controlados, como así también varios estudios de laboratorio sobre el sueño, han demostrado que Dormicum disminuye el tiempo hasta el inicio del sueño y prolonga su duración sin afectar cuantitativamente el sueño REM. Se reducen las fases de vigilia y el sueño posee un efecto restaurador más marcado.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de Dormicum, la absorción de midazolam es rápida y completa.

La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos oscila entre 30 y 70%. Las características farmacocinéticas de midazolam son lineales, en el rango de dosis por vía oral de 7,5 hasta 20 mg.

Se alcanza el pico de las concentraciones plasmáticas de 70 – 120 ng/ml al cabo de una hora de la administración de una dosis única de 15 mg de midazolam comprimidos. La ingesta concomitante de alimentos demora el tiempo hasta alcanzar el pico de la concentración plasmática aproximadamente una hora ($t_{\text{máx}}$ con alimentos = 1,7 h; $t_{\text{máx}}$ en ayunas = 1 hora), evidenciando una menor velocidad de absorción de midazolam. La vida media de absorción es de 5 a 20 minutos.

Distribución

La distribución tisular de midazolam es rápida: la fase de distribución se completa dentro de 1 a 2 horas desde la administración por vía oral. El volumen de distribución en estado de equilibrio (estacionario) es de 0,7 – 1,2 l/kg después de la administración intravenosa. Midazolam se une a las proteínas plasmáticas en un 96 - 98%. La albúmina es la principal responsable de esta unión. También se produce un lento e insignificante pasaje al líquido cefalorraquídeo.

En los seres humanos, se ha demostrado que midazolam atraviesa lentamente la barrera placentaria y penetra en la circulación fetal. Media a una hora después de la administración de 15 mg por vía oral, la proporción entre la concentración sérica fetal (sangre del cordón umbilical) y la concentración sérica materna fue de 0,6 – 1,0. En los recién nacidos, la vida media de eliminación del midazolam y de sus principales metabolitos es de aproximadamente 6,3 horas. También se han detectado pequeñas cantidades de midazolam en la leche materna.

Biotransformación

Midazolam se elimina casi completamente por biotransformación. Menos del 1% de la dosis se detecta en la orina sin alterar.

Midazolam es hidroxilado por la isoenzima CYP3A4 del sistema del citocromo P450. Las dos isoenzimas, CYP3A4 y CYP3A5, participan activamente en el metabolismo oxidativo hepático de midazolam y los dos principales metabolitos producidos son 1'-hidroximidazolam (también denominado α -hidroximidazolam) y 4'-hidroximidazolam. El principal metabolito urinario y plasmático es α -hidroximidazolam. El 60 - 80% de la dosis es glucuronizado y se excreta en la orina en forma de α -hidroximidazolam conjugado. La concentración plasmática de α -hidroximidazolam puede alcanzar 30 - 50% de los valores correspondientes a la droga madre. El metabolito α -hidroximidazolam es farmacológicamente activo, y contribuye significativamente (en alrededor del 34%) en los efectos del midazolam oral. En el metabolismo oxidativo de midazolam, no se han detectado evidencias de polimorfismo genético (véase *Interacciones*).

INVESTIFARMA S
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



Eliminación

La vida media de eliminación en los voluntarios sanos jóvenes oscila entre 1,5 – 2,5 horas. Midazolam es un fármaco no acumulativo cuando se toma una vez por día. La administración múltiple no induce enzimas metabólicas específicas. La vida media de eliminación del metabolito α -hidroximidazolam es inferior a una hora.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los voluntarios de sexo masculino mayores de 60 años de edad, la vida media de eliminación de midazolam fue significativamente más prolongada (en un factor de 2,5) en comparación con los jóvenes que participaron como voluntarios. En los hombres de edad avanzada que se ofrecieron como voluntarios, se observó una disminución marcada del clearance total de midazolam y un aumento significativo de la biodisponibilidad del comprimido oral.

Sin embargo, no se registró ninguna diferencia importante en las voluntarias de edad avanzada de sexo femenino en comparación con las más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia renal

Las características farmacocinéticas de midazolam no se modifican en los pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, el principal metabolito de midazolam, glucurónido de α -hidroximidazolam, que se excreta por el riñón, se acumula cuando existe una insuficiencia renal grave. Esta acumulación provoca un efecto de sedación más prolongado. Por lo tanto, midazolam oral será administrado con suma precaución a los pacientes que presenten insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Las propiedades farmacocinéticas de midazolam se alteraron significativamente en los pacientes con enfermedad hepática crónica, incluyendo cirrosis hepática avanzada. En particular, como consecuencia de una disminución del clearance hepático, la eliminación de la vida media fue prolongada y la biodisponibilidad absoluta de midazolam oral incrementada en forma significativa en los pacientes cirróticos comparados con los del grupo control.

Pacientes con sobrepeso

Se ha observado un mayor volumen de distribución de midazolam en los pacientes con sobrepeso. Por consiguiente, en éstos la vida media de eliminación de midazolam es más prolongada en comparación con los de peso corporal normal (5,9 contra 2,3 horas). La biodisponibilidad oral de midazolam fue similar cuando se comparó a los pacientes con sobrepeso con aquellos de peso corporal normal. Esta característica puede requerir un monitoreo más prolongado luego de la cirugía. Se deberá advertir a los pacientes sobre el hecho de que el efecto del midazolam puede ser más duradero.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

528



Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagénesis y carcinogénesis

En los estudios a largo plazo realizados en ratas y ratones, se han observado tumores hepáticos y de tiroides. Por regla general, estos hallazgos no pueden extrapolarse a los seres humanos.

Los resultados de los estudios de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* señalan que no cabe esperar que se produzcan efectos mutagénicos, clastogénicos o aneugénicos durante el empleo de midazolam.

Toxicidad reproductiva

Al igual que todas las benzodiazepinas, midazolam atraviesa la barrera placentaria.

Teratogenicidad

En los estudios realizados en ratas y ratones, midazolam no mostró señales de teratogenicidad.

Sin embargo, se han observado evidencias de trastornos de conducta en la descendencia de progenitoras expuestas a benzodiazepinas.

Posología y formas de administración

Por lo general, se debe utilizar siempre la dosis mínima que resulta efectiva durante el menor plazo posible. No se debe suspender el tratamiento en forma abrupta o repentina.

Dosis habitual

Pacientes adultos

La dosis estándar en los adultos es de 7,5 a 15 mg.

Pacientes pediátricos

Para los niños y adolescentes, la dosis recomendada para la sedación en la premedicación es de 0,2 a 0,5 mg/kg de peso corporal (hasta un máximo de 20 mg).

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



Pautas posológicas especiales

En los pacientes adultos mayores de 60 años de edad y en aquellos gravemente enfermos o de alto riesgo, la dosis habitual es de 7,5 mg. Dado que el efecto sedante es más marcado en los pacientes de edad avanzada, esta población también puede estar expuesta a un mayor riesgo de depresión respiratoria y circulatoria. Por consiguiente, Dormicum se debe utilizar con suma precaución en dichos pacientes, y en caso de ser necesario, se deberá optar por una dosis menor. En los pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, esta dosis inferior también puede ser adecuada. Dormicum se debe utilizar con suma precaución en estos grupos de pacientes. En caso de necesidad, se deberá optar por la administración de una dosis menor. Es posible iniciar el tratamiento con la mitad de un comprimido de 7,5 mg. En los que presenten insuficiencia renal grave, puede ocurrir acumulación del principal metabolito de midazolam, glucurónido de α -hidroximidazolam, lo cual puede tener un efecto de sedación más pronunciado y prolongado, y además, provocar una depresión circulatoria y respiratoria clínicamente significativa. Por consiguiente, Dormicum debe ser administrado con sumo cuidado en estos pacientes. La dosis recomendada es de 7,5 mg y, en caso de ser necesario, se deberá optar por una dosis menor.

Por lo general, la dosis de 7,5 mg también es suficiente para los trastornos del sueño situacionales. En caso de que el tratamiento con la dosis recomendada y otras medidas sigan siendo ineficaces, tales como una mejor higiene del sueño o el tratamiento de la enfermedad subyacente relacionada con el trastorno del sueño, esta dosis puede ser aumentada hasta un máximo de 15 mg.

Para la premedicación en pacientes adultos, se deberá administrar Dormicum 7,5 a 15 mg por vía oral, 30 a 60 minutos antes del procedimiento a realizar, salvo cuando se prefiera la vía parenteral (*véase el Prospecto Información para Profesionales de Dormicum solución para inyección*).

Forma de administración

Teniendo en cuenta el rápido inicio de acción, Dormicum debe ingerirse entero con líquido, inmediatamente antes de ir a dormir.

Se puede tomar Dormicum en cualquier momento del día, siempre y cuando exista la seguridad de contar con un período ininterrumpido, de por lo menos, 7 a 8 horas de sueño a partir de ese momento. Se debe tener en cuenta que existe un riesgo de amnesia anterógrada (*véase Reacciones adversas*).

El tratamiento siempre debe iniciarse con la dosis más baja recomendada. No se debe exceder la dosis máxima recomendada, ya que esto podría aumentar el riesgo de desarrollar efectos adversos sobre el sistema nervioso central, incluyendo posiblemente una depresión cardiovascular y respiratoria clínicamente significativa.

La duración del tratamiento debe ser lo más breve posible y, por lo general, no debe exceder el plazo de 2 semanas. Un período más corto puede ser suficiente; si bien puede ser necesario prolongar la duración del tratamiento, pero en tal caso se debe efectuar una reevaluación cuidadosa.

No se suspenderá el tratamiento de manera abrupta. Al finalizar el mismo, se recomienda discontinuar Dormicum en forma gradualmente decreciente que se adecuará a cada paciente individual.

INVESTI FARMAS
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica Bionómica
Directora Técnica

528U



Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a midazolam, a cualquiera de sus excipientes o a otras benzodiazepinas.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Trastornos del sueño en niños y adolescentes (1 – 18 años de edad).
- Insuficiencia hepática grave.
- Miastenia *gravis*.
- Síndrome de apnea durante el sueño.
- Tratamiento coadyuvante con ketoconazol, itraconazol, voriconazol e inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo las combinaciones de inhibidores de la proteasa que contienen ritonavir (*véase Interacciones*).

Precauciones y advertencias

General

Es necesario informar a los pacientes acerca de las siguientes precauciones y advertencias:

Dormicum no constituye una monoterapia aprobada para la psicosis y la depresión asociada con insomnio (existe un riesgo de suicidio en estas condiciones). En estos casos, se deberá priorizar el tratamiento de la enfermedad subyacente.

Las benzodiazepinas deben ser utilizadas con mucho cuidado en pacientes con antecedentes de abuso de medicamentos recetados, drogadicción y/o consumo de alcohol.

Como ocurre con otros medicamentos que provocan sedación, se debe tener mayor precaución en pacientes con depresión del sistema nervioso central, insuficiencia respiratoria y/o pacientes con trastornos renales, hepáticos o ancianos.

No se recomienda la coadministración de midazolam oral con nefazodona, fluconazol o eritromicina (*véase Interacciones*).

Es posible que se retrase el tiempo de eliminación de la droga durante el tratamiento concomitante con agentes depresores del sistema nervioso central y con productos que inhiben determinadas enzimas hepáticas (particularmente las isoenzimas del sistema del citocromo P4503A), tales como eritromicina, saquinavir, cimetidina o nefazodona (*véanse Contraindicaciones; e Interacciones*). La dosis de midazolam deberá ser adaptada cuidadosamente: reducida durante la coadministración con eritromicina, diltiazem, verapamilo y saquinavir; incrementada durante el empleo asociado con carbamazepina, fenitoína y rifampicina (*véase Interacciones*).

INVEST FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

Dado que el riesgo de los síntomas de abstinencia y de los trastornos del sueño por efecto de rebote es mayor cuando se suspende el tratamiento en forma abrupta, se recomienda disminuir la dosis administrada muy lentamente.

Aún después del uso durante períodos breves, la discontinuación del producto puede ser seguida de recurrentes alteraciones del sueño durante varias noches. Por lo general, este fenómeno puede ser atenuado mediante la disminución gradual de la dosis administrada.

Amnesia

Midazolam puede provocar amnesia anterógrada, generalmente durante las primeras horas luego de la administración de la dosis. A los efectos de reducir el riesgo de este tipo de amnesia, los pacientes deberán estar seguros de que podrán dormir sin interrupciones durante un período de 7 a 8 horas después de la ingesta.

Reacciones psiquiátricas y paradójales

Durante el tratamiento con benzodiazepinas pueden ocurrir reacciones paradójales. Estas incluyen: nerviosismo, agitación, irritabilidad y agresión; y también con menor frecuencia, delirio, enojo, pesadillas, alucinaciones, psicosis, conductas inapropiadas y otras alteraciones indeseables de la conducta. Se deberá suspender la terapia en caso de observar este tipo de reacciones. Las mismas pueden ocurrir con mayor frecuencia en los pacientes de edad avanzada y en la población pediátrica.

Efecto residual

No se registra ningún efecto residual en pacientes sanos, cuando la dosis oral de Dormicum no excede los 15 mg/día y existe la seguridad de contar con un período ininterrumpido de sueño durante 7 a 8 horas después de la administración. Esto ha sido confirmado mediante la observación clínica utilizando métodos farmacológicos sensibles.

Empleo concomitante de alcohol/depresores del SNC

Deberá evitarse el empleo concomitante de Dormicum y bebidas alcohólicas y/o depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), ya que estas combinaciones pueden incrementar el efecto clínico de Dormicum, provocando, entre otras manifestaciones, sedación profunda o depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente importantes (*véase Interacciones*).

Antecedentes de alcoholismo, drogadicción o abuso de medicamentos

Dormicum será utilizado con suma precaución en los pacientes con antecedentes de alcoholismo, drogadicción y/o abuso de medicamentos.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

5/2/15



Empleo concomitante de sustancias que alteran la actividad de CYP3A4

El uso concomitante de sustancias inhibitoras o inductoras de CYP3A4 altera el perfil farmacocinético de midazolam. En consecuencia, es posible que aumenten o disminuyan los efectos clínicos y adversos.

Trastornos del sueño por efecto de rebote

Es posible que se produzca una recurrencia de la alteración del sueño al suspender el tratamiento con Dormicum y puede llegar a manifestarse en forma más marcada que antes de iniciarlo ("trastornos del sueño por efecto de rebote"). Por lo general, los trastornos del sueño por efecto de rebote son transitorios, pero pueden estar asociados con otras reacciones, tales como las fluctuaciones del estado anímico, ansiedad y nerviosismo. El riesgo de estas alteraciones aumenta ante la suspensión abrupta del tratamiento. Por lo tanto, se recomienda que la dosis de Dormicum sea reducida en forma muy gradual.

Dependencia

La administración de Dormicum puede causar dependencia física. Este riesgo se incrementa con el uso prolongado de dosis elevadas y en pacientes predispuestos con antecedentes conocidos de alcoholismo, drogadicción y/o abuso de medicamentos.

En función de la duración de la acción de la sustancia en cuestión, los síntomas de abstinencia ocurren algunas pocas horas después de la suspensión hasta una semana o períodos aún más prolongados después de la discontinuación del tratamiento.

A los efectos de reducir a un mínimo el riesgo de dependencia, las benzodiazepinas solamente se deben prescribir luego de una exhaustiva evaluación de la indicación y se deben tomar durante el menor lapso posible (como hipnótico, por ejemplo, generalmente durante períodos que no excedan las dos semanas). Será necesario volver a evaluar periódicamente la necesidad de continuar con la terapia. El tratamiento prolongado está indicado únicamente en determinados pacientes, por ejemplo, en aquellos con crisis de pánico, y no resulta tan claro su beneficio en función de los riesgos potenciales.

Con el fin de evitar los síntomas de abstinencia, en todos los casos se recomienda discontinuar el tratamiento mediante una reducción gradual de las dosis. Si estos síntomas ocurren a pesar de ello, se requiere un estricto control médico y un cuidadoso manejo del paciente.

Intolerancia a la lactosa

Dormicum comprimidos contiene lactosa. No se debe administrar a pacientes con ciertos problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa).

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica Bioquímica
Directora Técnica

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dormicum tiene una fuerte influencia sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Se debe instruir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que hayan recuperado plenamente su estado normal de alerta y sus reacciones habituales. Es conveniente evitar este tipo de actividades durante las primeras 7 a 8 horas posteriores a la ingesta del medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen evidencias concluyentes de los riesgos potenciales para el feto humano asociados con la administración de benzodiazepinas durante el embarazo.

Por lo tanto, no deberá prescribirse Dormicum durante el embarazo, a menos que sea estrictamente necesario.

Deberán tomarse todas las precauciones del caso, si se prescriben benzodiazepinas durante el último trimestre del embarazo o en dosis altas durante el parto, ya que éstas pueden inducir en el feto, irregularidades en la frecuencia cardíaca e hipotensión y, en el recién nacido, el debilitamiento del reflejo de succión, depresión respiratoria, disminución de la actividad y reducción del tono muscular (Síndrome del niño hipotónico), así como síntomas de abstinencia e hipotermia.

Después de la administración de dosis terapéuticas de benzodiazepinas en seres humanos al inicio del embarazo el riesgo de malformaciones parece ser bajo, si bien algunos estudios epidemiológicos han sugerido la incidencia de un mayor riesgo de palatosquisis (hendidura del paladar). Se han informado varios casos de malformaciones y retraso mental en los niños expuestos durante el período prenatal luego de intoxicación y sobredosificación con benzodiazepinas. Los niños cuyas madres han recibido un tratamiento prolongado con benzodiazepinas durante el embarazo pueden desarrollar dependencia física. En estos niños se observan síntomas de abstinencia durante el período posparto.

Lactancia

Dado que midazolam se excreta en la leche materna, no debe administrarse a mujeres en período de lactancia.



INVESTI FARMA S.A
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

Interacciones

Interacciones medicamentosas farmacocinéticas

Dado que midazolam se metaboliza casi exclusivamente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, y los moduladores de CYP3A4 pueden modificar las concentraciones plasmáticas de midazolam y, por consiguiente, sus efectos clínicos.

Cuando se administra juntamente con un inhibidor de CYP3A, los efectos clínicos de midazolam por vía oral pueden ser potenciados y prolongados, tornándose necesario utilizar una dosis menor. Inversamente, el efecto de midazolam puede ser disminuido y muy breve cuando se administra asociado con un inductor de CYP3A4, requiriendo entonces la ingesta de una dosis mayor.

En casos de inducción e inhibición irreversible de CYP3A4 (así llamado, mecanismo basado en la inhibición), el efecto sobre el perfil farmacocinético de midazolam puede persistir durante varios días o aún algunas semanas después de la administración del modulador de CYP3A4. Los siguientes fármacos constituyen algunos ejemplos de esta interacción: claritromicina, eritromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, verapamilo y diltiazem.

La exposición a midazolam no se modifica en forma significativa cuando se coadministra con anticonceptivos orales que contengan etinilestradiol/norgestrel (inhibidores basados en el mecanismo).

Clasificación de los inhibidores de CYP3A4

Los inhibidores de CYP3A4 se pueden clasificar en base a la intensidad de su efecto inhibitorio y el grado de modificación de su efecto clínico cuando son administrados en forma simultánea con midazolam oral, en:

- *Inhibidores muy potentes:* Aumento del ABC de midazolam en un factor superior a 10 y de la $C_{máx}$ en un factor superior a 3.

Los siguientes medicamentos corresponden a esta categoría: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo las combinaciones de inhibidores de la proteasa que contengan ritonavir.

Está contraindicada la combinación de midazolam por vía oral con inhibidores de la isoenzima CYP3A4 muy potentes (véase *Contraindicaciones*).

- *Inhibidores potentes:* Aumento del ABC de midazolam en un factor de 5 a 10 y de la $C_{máx}$ en un factor superior a 3.
- *Inhibidores moderadamente potentes:* Aumento del ABC de midazolam en un factor de 2 a 5 y de la $C_{máx}$ en un factor de 2 a 3.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

Los siguientes medicamentos se identifican como inhibidores moderadamente potentes: fluconazol, claritromicina, telitromicina, saquinavir, eritromicina, diltiazem, verapamilo, nefazodona, aprepitant, tabimorelina.

Si no fuera posible evitar la administración de Dormicum comprimidos en pacientes tratados con un inhibidor potente en comprimidos, será necesario disminuir la dosis de midazolam en un 50 a 75%.

La combinación de midazolam con inhibidores potentes y moderadamente potentes de CYP3A4 requiere una cuidadosa evaluación de la condición del paciente, considerando especialmente la mayor sensibilidad a los potenciales efectos adversos causados por midazolam (*véase Precauciones y advertencias*).

- *Inhibidores débiles*: Aumento del ABC y de la $C_{máx}$ de midazolam en un factor entre 1,25 y menos de 2.

Los siguientes medicamentos, compuestos y suplementos a base de hierbas pertenecen a esta categoría: posaconazol, roxitromicina, cimetidina, ranitidina, fluvoxamina, bicalutamida, propiverina, jugo de pomelo, *Echinea purpurea* y rizoma de *Curcuma*.

Por lo general, la coadministración de midazolam con inhibidores débiles de CYP3A4 no provoca cambios relevantes en el efecto clínico del primero.

Inductores de CYP3A4

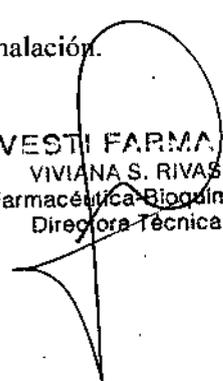
Los pacientes que reciben en forma concomitante midazolam e inductores de CYP3A4 pueden necesitar dosis superiores, especialmente cuando se utiliza en combinación con un inductor potente de CYP3A4. Los inductores potentes conocidos de CYP3A4 son: rifampicina, carbamazepina y fenitoína. Los pacientes que reciban estos medicamentos requieren dosis más elevadas de midazolam. Los inductores moderadamente potentes de CYP3A4 son efavirenz y la Hierba de San Juan.

Interacciones farmacodinámicas

Es probable que la administración concomitante de midazolam y otros sedantes/hipnóticos, potencie el efecto sedante e hipnótico. Estos sedantes/hipnóticos incluyen: alcohol, opiáceos/opioides (empleados como analgésicos, antitusivos o tratamientos alternativos), antipsicóticos, otras benzodiazepinas utilizadas como ansiolíticos o hipnóticos, barbitúricos, propofol, ketamina, etomidato; también, antidepresivos sedantes, antihistamínicos, antiepilépticos y antihipertensivos que actúan a nivel central. Esta potenciación del efecto puede, según el caso, aplicarse con un fin terapéutico. En los pacientes de alto riesgo, es necesario tener en cuenta muy particularmente este incremento del efecto. En algunos casos aislados, la potenciación mutua de alcohol y Dormicum puede provocar reacciones impredecibles.

Midazolam reduce la concentración alveolar mínima de los anestésicos por inhalación.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica Biogénica
Directora Técnica



Cuando midazolam se administra en forma simultánea con depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol, puede producirse un incremento en los efectos secundarios tales como sedación y depresión cardiovascular. Debe evitarse el uso concomitante de alcohol y midazolam.

Consulte en *Sobredosificación* las advertencias relativas a otras sustancias que deprimen el sistema nervioso central, incluyendo el alcohol.

Los medicamentos que favorecen el estado de alerta y la memoria del paciente, como la fisostigmina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, revierten los efectos hipnóticos de midazolam. De manera similar, la administración de 250 mg de cafeína atenúa parcialmente los efectos sedantes de midazolam.

Reacciones adversas

En general, se puede esperar el desarrollo de fatiga durante el tratamiento con midazolam: este síntoma se produce sobre todo al principio del tratamiento y normalmente desaparece con la administración repetida.

Se ha reportado mayor riesgo de caídas y fracturas en pacientes que reciben benzodiazepinas. Este riesgo se incrementa en caso de uso concomitante de sedantes (incluyendo bebidas alcohólicas) y en pacientes de edad avanzada.

La aparición de los siguientes efectos adversos se ha informado muy raramente después de la administración de Dormicum comprimidos.

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad y angioedema.

Trastornos psiquiátricos

Trastorno emocional, confusión. Estos eventos ocurren principalmente al inicio de la terapia y, por lo general, desaparecen con la administración repetida.

Trastornos ocasionales de la libido.

Una depresión preexistente puede reaparecer durante el tratamiento con benzodiazepinas.

Reacciones paradójales tales como nerviosismo, agitación, confusión, apatía, agresión, reacciones de ira, delirios, depresión, pesadillas, alucinaciones, euforia, psicosis, comportamiento inapropiado u otros trastornos de la conducta. En caso de ocurrir este tipo de reacciones, será necesario discontinuar el medicamento. En los pacientes de edad avanzada es mayor la probabilidad de experimentar estos episodios.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



Dependencia el uso de midazolam, aún en las dosis terapéuticas, puede conducir al desarrollo de dependencia física después de la administración prolongada. La suspensión abrupta de la medicación puede estar vinculada con síntomas de abstinencia o fenómenos de rebote, tales como insomnio por efecto de rebote, cambios de humor, ansiedad, nerviosismo y convulsiones por abstinencia. Se puede producir dependencia psicológica. El abuso puede asociarse a un cuadro de politoxicomanía.

Trastornos del sistema nervioso

Convulsiones prolongadas (más comunes en recién nacidos prematuros y bebés cuyas madres tomaron midazolam durante el embarazo), somnolencia diurna, cefalea, mareos, pérdida de atención, ataxia, temblores, estupor, sedación, hiperactividad psicomotora. Estos fenómenos ocurren predominantemente al inicio de la terapia y, por lo general, desaparecen con la administración repetida.

Cuando se utiliza midazolam como premedicación, puede contribuir a una sedación posquirúrgica.

Midazolam puede producir amnesia anterógrada, aún con la administración de las dosis terapéuticas. El riesgo aumenta con la dosis. El efecto amnésico puede eventualmente estar asociado con conductas inapropiadas. La amnesia anterógrada todavía puede estar presente al final de la intervención y durar incluso más tiempo en casos aislados.

Trastornos oculares

Diplopía. Este fenómeno ocurre predominantemente al inicio de la terapia y, por lo general, cede con la administración repetida.

Trastornos cardíacos

Insuficiencia cardíaca, incluyendo paro cardíaco; aumento de la frecuencia cardíaca.

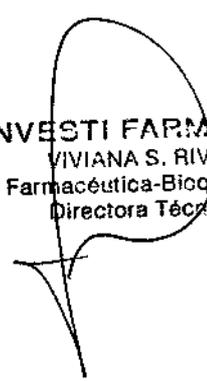
Trastornos vasculares

Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Depresión respiratoria, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio, laringospasmo.

La probabilidad de eventos potencialmente fatales es mayor en adultos mayores de 60 años de edad y en pacientes con problemas respiratorios o insuficiencia cardíaca preexistentes, especialmente si la dosis es muy elevada (*véase Precauciones y advertencias*).



INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

Trastornos gastrointestinales

Trastornos gastrointestinales, náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad bucal, espasmos del diafragma.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas como urticaria, erupción cutánea, prurito.

Sistema musculoesquelético y del tejido conjuntivo

Debilidad muscular. Este fenómeno ocurre predominantemente al inicio de la terapia y por lo general cede con la administración repetida.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de efectos adversos asociados con el uso de Dormicum al siguiente teléfono (011) 4346-9910.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosificación

Síntomas

Los síntomas de una sobredosis de Dormicum consisten principalmente en una potenciación del efecto terapéutico (confusión, ataxia, disartria, nistagmo). Una sobredosis de Dormicum rara vez pone en riesgo la vida cuando el fármaco es administrado solo, pero puede causar arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y coma. En general, si el coma sobreviene, tiene una duración de unas pocas horas, pero también puede ser más prolongado y cíclico, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas son más graves en los pacientes con enfermedades respiratorias.

Las benzodiazepinas aumentan los efectos de otras sustancias depresoras del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol.

INVESTI FARMA S.A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



Tratamiento

Monitorear los signos vitales del paciente e instrumentar las medidas de apoyo adecuadas de acuerdo con la condición clínica del paciente. En particular, estos pacientes pueden requerir tratamiento sintomático por efectos sobre los sistemas cardiorrespiratorio o nervioso central.

Se debe evitar con métodos adecuados una mayor absorción; por ejemplo, implementando un tratamiento con carbón activado dentro de 1 a 2 horas. Si éste se utiliza, es obligatorio proteger las vías respiratorias en pacientes somnolientos. El lavaje gástrico puede considerarse en casos de ingesta mixta, en la primera hora después de la ingestión, pero no como una medida rutinaria.

En caso de reducción severa de las funciones biológicas del SNC, se puede considerar el uso de flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas. Se debe administrar bajo estrecha supervisión. Debido a su corta vida media (aproximadamente 1 hora), es necesario seguir controlando a los pacientes que recibieron flumazenil después de la desaparición de sus efectos. El flumazenil debe utilizarse con extrema precaución en los pacientes que toman medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos). Para mayor información sobre el empleo correcto de este fármaco, véase el *Prospecto Información para Profesionales respectivo*.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

Observaciones particulares

Precauciones especiales de conservación

Comprimidos laqueados con 7,5 y 15 mg:

Los comprimidos deben conservarse a temperatura inferior a 30° C. Mantenerlos en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz y del calor.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

INVESTI FARMAS
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica



528



Presentación

Comprimidos laqueados con 7,5 mg envases con 10 y 20
Comprimidos laqueados con 15 mg envases con 10, 20, 30 y 100 (el último para Uso Exclusivo Hospitalario)

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 38.077.

Elaborado por: Productos Roche Q. F. S. A.
Estrada dos Bandeirantes 2020
Río de Janeiro, Brasil

Para: Roche International Limited
Montevideo, Uruguay

Importado por: Investi Farma S. A.
Lisandro de la Torre 2160, C1440ECW
Buenos Aires, Argentina
Directora Técnica: Viviana S. Rivas
Farmacéutica y Bioquímica

Fecha de la última revisión: Abril 2015.
RI + CSM + ANMAT C004/2013 y 3° rcp + CDS: 2.0C + 3.0C + 4.0C.

INVESTI FARMA S. A.
VIVIANA S. RIVAS
Farmacéutica-Bioquímica
Directora Técnica

Revisión Abril 2015: ORIGINAL.