



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-4644-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 25 de Junio de 2020

Referencia: 1-0047-2000-000390-16-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000390-16-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma ETHICAL PHARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma ETHICAL PHARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ETH-1010 15 - ETH-1010 15/3ML - ETH-1010 50/10ML - ETH-1010 7,5 y nombre/s genérico/s MIDAZOLAM, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma ETHICAL PHARMA S.A.

ARTÍCULO 2º.- Autorizanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION05.PDF / 0 - 02/04/2020 08:41:56, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION09.PDF / 0 - 02/04/2020 08:41:56, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION10.PDF / 0 - 02/04/2020 08:41:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 22/12/2016 08:40:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 22/12/2016 08:40:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 26/03/2019 14:48:12, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 26/03/2019 14:48:12, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION17.PDF / 0 - 02/04/2020 08:41:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION18.PDF / 0 - 02/04/2020 08:41:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION19.PDF / 0 - 02/04/2020 08:41:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION20.PDF / 0 - 02/04/2020 08:41:56 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscribase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos

aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000390-16-6

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.06.25 17:03:18 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.25 17:04:30 -03:00

ETHICAL PHARMA SA

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA PACIENTES

ETH-1010

Midazolam

Comprimidos recubiertos

Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – LISTA IV

Lea todo el Prospecto Información para Pacientes detenidamente antes de recibir este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.
- Este medicamento se le ha recetado a usted sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarle.

¿QUÉ ES ETH-1010 Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

ETH-1010 contiene midazolam como principio activo. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados benzodiazepinas.

ETH-1010 está indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario (según DSM-IV).

ANTES DE USAR ETH-1010

No tome ETH-1010 si:

- Usted es alérgico al midazolam, a cualquiera de los demás componentes de este medicamento 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.
- Tiene o ha tenido problemas de dependencia de drogas o alcohol, a menos que su médico se lo indique formalmente.

ETHICAL PHARMA SA

- Toma medicamentos para tratar infecciones causadas por hongos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol).
- Toma medicamentos para el tratamiento del HIV (SIDA).
- Usted es menor de 18 años de edad.

Informe a su médico, ya que no debe tomar **ETH-1010** en cualquiera de los casos mencionados.

Tenga especial cuidado con ETH-1010 si:

- No se debe consumir alcohol mientras se esté bajo tratamiento con ETH-1010.
- Tiene alguna enfermedad del hígado o del riñón.
- Es paciente de edad avanzada, gravemente enfermo o de alto riesgo, si padece de insuficiencia cardiovascular o respiratoria.
- Si es obeso.
- Los comprimidos recubiertos de **ETH-1010** contienen lactosa. Usted no debe tomar este medicamento si tiene ciertos problemas hereditarios del metabolismo de la lactosa.

Precauciones durante el embarazo y en mujeres en edad fértil

Embarazo: Si está embarazada o planea estarlo, debe consultar con su médico o farmacéutico antes de comenzar un tratamiento con **ETH-1010**.

Lactancia: Si Ud. está en período de amamantamiento o planea amamantar a su hijo, consulte a su médico antes de comenzar este medicamento.

Uso de ETH-1010 con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden influenciar en el uso de **ETH-1010** o viceversa.

Es importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos: tranquilizantes, medicamentos para inducir el sueño y otros productos que actúan sobre el sistema nervioso, medicamentos para tratar infecciones por hongos, antiinflamatorios, pastillas para dormir, antidepresivos o anticonvulsivantes, ciertos antibióticos y productos contra el VIH, ya que pueden potenciar la acción de **ETH-1010**

ETHICAL PHARMA SA

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 **ETH-1010**, porque sus reacciones pueden ser más lentas durante este período.

Riesgo de dependencia

Como sucede con todos los productos que contienen benzodiazepinas, el tratamiento con **ETH-1010** 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 **ETH-1010** 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).

CÓMO TOMAR ETH-1010

Siga exactamente las instrucciones que le dio su médico o farmacéutico.

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.

ETHICAL PHARMA SA

Si toma más cantidad de ETH-1010 del que debiera

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente con su médico, concorra 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 ETH-1010

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

POSIBLES EFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, **ETH-1010** 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 **ETH-1010**:

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

ETHICAL PHARMA SA

INFORMACION ADICIONAL

Cada comprimido recubierto de 7 mg contiene: Midazolam 7,5 mg (como Midazolam Maleato 10,20 mg). Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Almidón de maíz, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Triacetina.

Cada comprimido recubierto de 15 mg contiene: Midazolam 15,0 mg (como Midazolam Maleato 20,40 mg). Excipientes: Lactosa anhidra, Celulosa microcristalina, Almidón de maíz, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Dióxido de titanio, Triacetina, Colorante Índigo Carmín.

PRESENTACIONES

ETH-1010 7,5 comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 10, 15, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

ETH-1010 15 comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 10, 15, 20 y 30 comprimidos recubiertos.

RECORDATORIO

Este producto ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

MODO DE CONSERVACIÓN

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C**

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"

No utilice ETH-1010 después de la fecha de vencimiento que figura en el embalaje.


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

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Director Técnico: Gustavo Sergio Ingratta – Farmacéutico

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC- Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Fecha de última actualización:

anmat
D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663

 ETHICAL PHARMA S.A.
Información a profesionales y usuarios
 anmat
INGRATTA Gustavo Sergio
CUIL 20163243300

ETHICAL PHARMA SA

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – LISTA IV

ETH-1010

MIDAZOLAM

Comprimidos recubiertos

Vía oral

FORMULAS

ETH-1010 7,5

Cada comprimido recubierto contiene: Midazolam 7,50 mg (como Midazolam Maleato 10,2 mg).

Excipientes: Lactosa anhidra 92,60 mg, Celulosa microcristalina 70,30 mg, Almidón de maíz 25,00 mg,

Estearato de magnesio 1,90 mg, Hipromelosa 3,08 mg, Dióxido de titanio 1,47 mg, Triacetina 0,45 mg.

ETH-1010 15

Cada comprimido recubierto contiene: Midazolam 15,00 mg (como Midazolam Maleato 20,40 mg).

Excipientes: Lactosa anhidra 82,40 mg, Celulosa microcristalina 70,30 mg, Almidón de maíz 25,00 mg,

Estearato de magnesio 1,90 mg, Hipromelosa 4,89 mg, Dióxido de titanio 2,34 mg, Triacetina 0,72 mg,

Colorante Índigo Carmín 0,05 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipnótico y sedante, derivado de las benzodiazepinas.

Código ATC: N05CD08.

INDICACIONES

ETH-1010 está indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario (según DSM IV).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción:

ETH-1010 es un derivado benzodiazepínico que ejerce una acción sedante e hipnótica de rápido comienzo y breve duración. Así mismo tiene propiedades ansiolíticas, anticonvulsivantes y miorelajantes. ETH-1001 afecta la función psicomotriz tras la administración de una o varias dosis, pero produce cambios mínimos hemodinámicos.

Los efectos centrales de las benzodiazepinas están mediados por el incremento de la neurotransmisión GABAérgica a nivel de las sinapsis inhibitorias. La afinidad del receptor GABA por el

PCL XL error

Subsystem: KERNEL

Error: IllegalTag

Operator: 0x

Position: 21770

ETHICAL PHARMA SA

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – LISTA IV

ETH-1010
MIDAZOLAM
Solución inyectable
Vía intramuscular/ intravenosa

FORMULA

ETH-1010 15/ 3 ml

Cada ampolla de 3 ml contiene: Midazolam 15,00 mg (cada ml contiene 5,00 mg de midazolam), Cloruro de sodio 15,00 mg, Ácido clorhídrico 12,26 mg, Solución 1 N de hidróxido de sodio csp pH 3,3, Agua para inyectables csp 3,00 mL

ETH-1010 50/ 10 ml

Cada ampolla de 10 ml contiene: Midazolam 50,00 mg (cada ml contiene 5,00 mg de midazolam), Cloruro de sodio 50,00 mg, Ácido clorhídrico 40,88 mg, Solución 1 N de hidróxido de sodio csp pH 3,3, Agua para inyectables csp 10,00 mL

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipnótico, sedante.

Código ATC: N05CD08

INDICACIONES

Pacientes adultos

- Sedación consciente antes de procedimientos diagnósticos o terapéuticos con o sin anestesia local.
- Anestesia: Premedicación antes de la inducción de la anestesia; Inducción y mantenimiento de la anestesia; Como componente sedante en anestesia combinada.
- Sedación Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

Pacientes pediátricos

- Sedación consciente antes y durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos con o sin anestesia local.
- Anestesia: Premedicación antes de la inducción de la anestesia.
- Sedación en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

ETHICAL PHARMA SA

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Midazolam, el principio activo de ETH-1010, 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 anillo imidazobenzodiazepínico transforma la sustancia activa de ETH-1010 en la forma de sal hidrosoluble con ácidos. Esto determina una solución inyectable estable y bien tolerada. La acción farmacológica de midazolam se caracteriza por un rápido comienzo de acción y de corta duración como consecuencia de su acelerada transformación metabólica. La acción farmacológica del midazolam se caracteriza por una duración breve debido a la rápida transformación metabólica. ETH-1010 tiene una acción sedante y somnifera pronunciada intensidad. Ejerce también efectos ansiolíticos, anticonvulsivante y miorelajante. Luego de su aplicación parenteral se produce amnesia anterógrada de corta duración (el paciente no recuerda los acontecimientos que sucedieron durante el pico de actividad del fármaco).

Farmacocinética:

Absorción

Absorción después de la inyección intramuscular

La absorción de midazolam del tejido muscular es rápida y completa. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de los 30 minutos. La biodisponibilidad absoluta es superior al 90%.

Absorción después de la administración rectal

Tras la administración por esta vía, la absorción es rápida. La concentración plasmática máxima se alcanza a los 30 minutos aproximadamente. La biodisponibilidad absoluta es de un 50%.

Distribución Cuando ETH-1010 se administra por vía intravenosa, la curva de concentración plasmática en función del tiempo muestra una o dos fases marcadas de distribución. El volumen de distribución en estado de equilibrio (estacionario) es de 0,7 a 1,2 l/kg. Midazolam se une a las proteínas plasmáticas en un 96 - 98%. La unión a proteínas se debe principalmente a la albúmina. Por otra parte, la sustancia pasa en forma lenta y en cantidades mínimas al líquido cefalorraquídeo. Se ha demostrado que, en seres humanos, midazolam atraviesa lentamente la barrera placentaria y penetra en la circulación fetal. En seres humanos, también se detectaron pequeñas cantidades de midazolam en la leche materna.

Biotransformación: Midazolam se elimina casi completamente por biotransformación. Midazolam es hidroxilado por la isoenzima 3A4 del citocromo P450. El principal metabolito urinario y plasmático es el α -hidroximidazolam cuya concentración plasmática es del 12% del fármaco original. El α -hidroximidazolam es farmacológicamente activo, pero su contribución al efecto de midazolam intravenoso es mínimo (aproximadamente 10%).

ETHICAL PHARMA SA

Eliminación: La vida media de eliminación en los voluntarios sanos fluctúa entre 1,5 y 2,5 horas. El clearance plasmático es de aproximadamente 300 - 500 ml/min. El 60 - 80% de la dosis se excreta en la orina como α -hidroximidazolam glucurónido. Menos del 1% de la dosis administrada se recupera en la orina en forma inalterada. La vida media del metabolito es inferior a una hora. Cuando midazolam se administra por infusión intravenosa, su cinética de eliminación no difiere de la observada después de la inyección en bolo.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) después de la administración intravenosa en niños de 3 - 10 años es más corta que en los adultos (1 - 1,5 horas). Esta diferencia se debe a un incremento del clearance metabólico en niños.

Pacientes neonatos

En los neonatos y en los niños pequeños nacidos prematuramente, la vida media es de 6 a 12 horas en promedio, probablemente debido a la inmadurez del hígado (*véase Precauciones y advertencias*).

Pacientes de edad avanzada

En las personas mayores de 60 años de edad, la vida media se cuadruplicó.

Pacientes con insuficiencia renal

En la insuficiencia renal crónica, la vida media se corresponde con la de los voluntarios sanos. Sin embargo, se demostró que α -hidroximidazolam se acumula y la acción clínica del midazolam podría potenciarse, generando como resultado sedación prolongada. La dosis de midazolam puede reducirse y se debe establecer un control adecuado de los signos vitales.

Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes cirróticos, la vida media puede ser más prolongada y el clearance menor que en los voluntarios sanos. La dosis de midazolam puede reducirse y se debe establecer un control adecuado de los signos vitales.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

En los pacientes con insuficiencia cardíaca, la vida media es más prolongada que en los voluntarios sanos.

Pacientes gravemente enfermos

En pacientes críticos, la vida media de midazolam se prolonga.

ETHICAL PHARMA SA

Pacientes con sobrepeso

El promedio de vida media es mayor entre los pacientes con sobrepeso que en los de peso normal (8,4 contra 2,7 horas). Esto se debe a un volumen de distribución aproximadamente 50% mayor en relación con el peso corporal. El clearance no se altera significativamente en los pacientes con exceso de peso en comparación con los de peso normal.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Midazolam es un agente sedativo potente que requiere una administración lenta y una elección individualizada de la dosis.

La dosis se debe adaptar a cada caso. La titulación de la dosis es esencial para inducir con total seguridad el nivel de sedación deseado, teniendo en cuenta las necesidades clínicas, el estado general, la edad y los medicamentos asociados.

En los pacientes mayores de 60 años, pacientes debilitados y con enfermedades crónicas, la dosis se debe administrar con precaución, teniendo en cuenta los factores especiales relacionados en cada caso.

Indicación	Adultos <60 años	Adultos ≥60 años / debilitados o con enfermedades crónicas	Niños
Sedación consciente	IV Dosis Inicial: 2-2,5mg. Dosis de ajuste: 1mg. Dosis total: 3,5-7,5mg.	IV Dosis Inicial: 0,5-1mg. Dosis de ajuste: 0,5-1mg. Dosis total: <3,5mg.	IV para pacientes de 6 meses a 5 años: Dosis inicial: 0,05-0,1 mg/kg. Dosis total: <6mg. IV para pacientes de 6 a 12 años: Dosis inicial: 0,025-0,05 mg/kg. Dosis total: <10mg. Rectal >6 meses: 0,3-0,5 mg/kg. IM de 1 a 15 años: 0,05-0,15mg/kg.

ETHICAL PHARMA SA

<p>Premedicación de la anestesia</p>	<p>IV 1-2mg repetidos.</p> <p>IM 0,07-0,1mg/kg.</p>	<p>IV Dosis inicial: 0,5mg con incrementos lentos en casos de necesidad.</p> <p>IM 0,025-0,05mg/kg.</p>	<p>Rectal >6 meses: 0,3-0,5mg/kg.</p> <p>IM 1 a 15 años: 0,08-0,2mg/kg.</p>
<p>Inducción de la anestesia</p>	<p>IV 0,15-0,2mg/kg (0,3-0,35 sin premedicación).</p>	<p>IV 0,05-0,15mg/kg (0,15-0,3 sin premedicación).</p>	
<p>Componente sedante en anestesia combinada</p>	<p>IV Dosis intermitentes de 0,03-0,1mg/kg o perfusión continua de 0,03-0,1mg/kg/h.</p>	<p>IV Dosis inferiores a las recomendadas para adultos <60 años.</p>	
<p>Sedación en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)</p>	<p>IV Dosis inicial: 0,03-0,3mg/kg en incrementos de 1-2,5mg. Dosis de mantenimiento: 0,03-0,2mg/kg/h.</p>	<p>IV para recién nacidos <32 semanas de edad de gestación: 0,03mg/kg/h.</p> <p>IV para recién nacidos >32 semanas y niños de hasta 6 meses: 0,06mg/kg/h.</p> <p>IV para pacientes >6 meses de edad: Dosis inicial: 0,05-0,2mg/kg. Dosis de mantenimiento: 0,06-0,12mg/kg/h.</p>	

POSOLOGÍA PARA LA SEDACIÓN CONSCIENTE:

Para la sedación consciente antes de una intervención diagnóstica o quirúrgica, se administrará midazolam por vía IV. La dosis debe individualizarse y adaptarse, y no debe administrarse en una

ETHICAL PHARMA SA

inyección rápida en bolo. El inicio de la sedación puede variar individualmente según el estado físico del paciente y las circunstancias detalladas de la posología (p. ej., velocidad de administración, cantidad de dosis). Si es necesario, pueden administrarse dosis posteriores con ajustes según necesidades en cada caso en particular. El comienzo de acción del medicamento es aproximadamente 2 minutos después de la inyección. Se obtiene un efecto máximo a los 5 a 10 minutos.

Adultos:

La inyección IV de midazolam debe administrarse en forma lenta, a una velocidad de aproximadamente 1mg en 30 segundos. En el caso de los adultos menores de 60 años, la dosis inicial es de 2 a 2,5mg, administrada 5 a 10 minutos antes de comenzar el procedimiento. Puede administrarse más dosis de 1mg según las necesidades particulares de cada caso. Se ha observado que las dosis totales medias varían entre 3,5 y 7mg. No suele ser necesaria una dosis total mayor de 5mg. En el caso de los adultos de más de 60 años y los pacientes debilitados o con enfermedades crónicas, se debe empezar administrando una dosis de 0,5 a 1mg. Pueden administrarse más dosis de 0,5 a 1mg según las necesidades. Habitualmente, no es necesaria una dosis total superior a 3,5 mg.

Niños:

Cuando se administra midazolam por vía IV, la dosis se debe ajustar lentamente hasta obtener el efecto clínico deseado. La dosis inicial de midazolam debe administrarse durante 2 a 3 minutos. Se deben esperar de 2 a 5 minutos más para comprobar con exactitud el efecto sedante antes de iniciar el procedimiento o repetir la dosis. Si fuera necesaria más sedación, se debe continuar ajustando la posología con pequeños incrementos de dosis hasta conseguir el grado de sedación apropiado. Los lactantes y los niños menores de 5 años, pueden necesitar dosis considerablemente mayores (mg/kg) que los niños mayores y los adolescentes.

- Pacientes pediátricos menores de 6 meses: Estos son particularmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación. Por este motivo, no se recomienda el uso para sedación consciente en esta población.
- Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad: La dosis inicial es de 0,05 a 0,1mg/kg. Puede ser necesaria una dosis total de hasta 0,6mg/kg para conseguir la sedación deseada, pero la dosis total no debe exceder de 6mg. Las dosis superiores pueden asociarse con sedación prolongada y riesgo de hipoventilación.
- Pacientes pediátricos de 6 a 12 años: La dosis inicial es de 0,025 a 0,05mg/kg. Puede ser necesaria una dosis total de hasta 0,4mg/kg y que no exceda de 10mg. Las dosis superiores pueden asociarse con sedación prolongada y riesgo de hipoventilación.
- Pacientes de 12 a 16 años: La dosis debe ser la misma que para los adultos.

ETHICAL PHARMA SA

Administración rectal: La dosis total de midazolam suele variar entre 0,3 y 0,5mg/kg. La administración rectal de la solución de la ampolla se debe realizar mediante un aplicador de plástico fijado en el extremo de la jeringa. Si el volumen que se ha de administrar es demasiado pequeño, se puede añadir agua hasta un volumen total de 10ml. La dosis total debe administrarse de una vez, y evitar la administración rectal repetida. No se recomienda el uso para niños menores de 6 meses, ya que no se dispone de información de esta población.

Administración IM: Las dosis varían entre 0,05 y 0,15mg/kg. Habitualmente, no se requieren dosis superiores a los 10,0mg. Esta vía sólo se debe utilizar en casos excepcionales. Se prefiere la administración rectal, pues la inyección IM es dolorosa. En el caso de los niños que pesen menos de 15 kg no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones mayores de 1mg/ml. Las concentraciones superiores deben diluirse hasta 1mg/ml.

PREMEDICACIÓN DE LA ANESTESIA

La premedicación con midazolam, administrado poco antes de un procedimiento, produce sedación (inducción al sueño o letargo y disminución del miedo) y pérdida de memoria preoperatoria. El midazolam también se puede administrar en combinación con anticolinérgicos. Para esta indicación, el midazolam debe administrarse IM, profunda en una gran masa muscular, 20 a 60 minutos antes de la inducción de la anestesia, y preferentemente por vía rectal, en el caso de los niños. Se recomienda hacer una observación atenta del paciente luego de la administración de la premedicación, dada la variabilidad de la sensibilidad interindividual y la posibilidad de síntomas de sobredosis.

Adultos:

Para la sedación prequirúrgica y para disminuir el recuerdo de los acontecimientos preoperatorios, la dosis recomendada para los adultos en buen estado general y menores de 60 años, es de 1-2mg por vía IV repetida en caso de necesidad, o de 0,07 a 0,1mg/kg, administrados IM. La dosis debe reducirse e individualizarse cuando el midazolam se ha de administrar a adultos mayores de 60 años, debilitados o con enfermedades crónicas. Se recomienda administrar una dosis IM de 0,025 a 0,05mg/kg. La dosis habitual es de 2 a 3mg.

Niños:

Administración rectal: La dosis total de midazolam, habitualmente de 0,3 a 0,5mg/kg, debe administrarse 15 a 30 minutos antes de la inducción de la anestesia. La administración rectal de la solución de la ampolla se realizará mediante un aplicador de plástico fijado en el extremo de la jeringa. Si el volumen que se ha de administrar es demasiado pequeño, puede añadirse agua hasta un volumen total de 10ml.

Administración IM: Dado que la inyección IM es dolorosa, esta vía solo se utilizará en casos excepcionales. Se prefiere la administración rectal. Sin embargo, se ha demostrado que una dosis de 0,08 a 0,2mg/kg de midazolam administrado IM, resulta eficaz e inocua. En el caso de los niños de 1 a

ETHICAL PHARMA SA

15 años, se requieren dosis proporcionalmente superiores a las de los adultos en relación con el peso corporal. No se recomienda el uso para niños menores de 6 meses, dado que no se dispone de información de esta población. En el caso de los niños que pesen menos de 15 kg no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones superiores a 1mg/ml. Las concentraciones mayores deben diluirse hasta 1mg/ml.

INDUCCIÓN DE LA ANESTESIA

Adultos:

Cuando se emplea midazolam para la inducción de la anestesia antes de haber administrado otros anestésicos, la respuesta individual es variable. La dosis se debe adaptar a la edad y el estado clínico del paciente. Cuando se utiliza midazolam antes o en combinación con otros fármacos por vía IV, o en inhalación para la inducción de la anestesia, se debe reducir significativamente la dosis inicial de cada medicamento. El nivel deseado de anestesia se consigue mediante un ajuste gradual. La dosis de inducción IV de midazolam debe administrarse lentamente. Cada incremento de la dosis debe ser de no más de 5mg durante 20 a 30 segundos, dejando 2 minutos entre los incrementos sucesivos.

- Para los adultos menores de 60 años, una dosis IV de 0,15 a 0,2mg/kg suele ser suficiente. Para los adultos no premedicados menores de 60 años, la dosis puede ser mayor (0,3 a 0,35mg/kg IV). Si es necesaria una inducción completa, pueden aplicarse incrementos de aproximadamente el 25% de la dosis inicial del paciente. En vez de ello, la inducción puede completarse con anestésicos inhalados. En los casos resistentes puede emplearse una dosis total de hasta 0,6mg/kg para la inducción, pero dosis tan elevadas pueden prolongar la recuperación.
- Para los adultos mayores de 60 años, los pacientes debilitados o con enfermedades crónicas, la dosis es de 0,05 a 0,15mg/kg administrada IV. Los adultos no premedicados mayores de 60 años suelen necesitar más midazolam para la inducción; se recomienda una dosis inicial de 0,15 a 0,3mg/kg. Los pacientes no premedicados con enfermedades generales graves u otros procesos debilitantes suelen requerir menos midazolam para la inducción. Habitualmente, una dosis inicial de 0,15 a 0,25mg/kg.

COMPONENTE SEDANTE EN ANESTESIA COMBINADA

Adultos:

El midazolam se puede administrar como mantenimiento de la anestesia, mediante pequeñas dosis IV intermitentes (entre 0,03 y 0,1 mg/kg) o perfusión continua IV (entre 0,03 y 0,1 mg/kg/h), normalmente en combinación con analgésicos. La posología y los intervalos entre las dosis varían de acuerdo con la reacción de cada paciente. En el caso de los adultos mayores de 60 años y los pacientes debilitados o con enfermedades crónicas, son necesarias dosis de mantenimiento menores.

ETHICAL PHARMA SA

prematuros, los recién nacidos y los niños que pesen menos de 15 kg, no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones superiores a 1mg/ml. Las concentraciones mayores deben diluirse hasta 1mg/ml.

Pautas posológicas especiales

Compatibilidad con otras soluciones para infusión: ETH-1010 ampollas puede ser diluido en las siguientes soluciones: cloruro de sodio al 0,9%, glucosa al 5% y 10%, levulosa al 5%, Ringer y Hartmann, en una proporción de 15mg de Midazolam por cada 100-1.000ml de solución a perfundir. Estas soluciones ya preparadas se mantienen física y químicamente estables durante 24 horas a temperatura ambiente o durante 3 días a 5°C.

La solución de ETH-1010 no debe ser diluida con Macrodex 6% en dextrosa o mezclada con inyecciones alcalinas.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, la farmacocinética de midazolam no ligado es similar a la observada en los voluntarios sanos.

Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal crónica, se observó acumulación de α -hidroximidazolam. Por lo tanto, el efecto clínico del midazolam puede potenciarse e inducirse una sedación prolongada.

Tabla 2. Tiempo hasta la recuperación del estado consciente (en minutos) luego de terminada la infusión de midazolam*.

	Pacientes (n)	Duración hasta la recuperación de la conciencia (minutos)	
		Mediana \pm desviación estándar	Rango
Todos los pacientes	37	27,8 \pm 37,2	0 - 140
Pacientes sin insuficiencia renal ni hepática	24	13,6 \pm 16,4	0 - 58

ETHICAL PHARMA SA

Pacientes con insuficiencia renal, pero sin insuficiencia hepática	9	44,6 ± 42,5	2 - 120
Pacientes con insuficiencia renal y hepática	2	--	124 - 140

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, el clearance de midazolam administrado por vía intravenosa es lento, lo cual conduce a un aumento en la vida media terminal. La acción clínica puede ser potenciada y prolongada. La dosis de midazolam que se requiere para alcanzar el efecto deseado puede reducirse, al tiempo que deberán controlarse cuidadosamente los signos vitales del paciente.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a midazolam, a cualquiera de sus excipientes o a otras benzodiazepinas. Sedación consciente en pacientes con insuficiencia respiratoria grave o depresión respiratoria aguda.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

El midazolam se debe utilizar solo cuando se disponga de equipos de reanimación adecuados, pues la administración IV de midazolam puede deprimir la contractilidad miocárdica y causar apnea. Se han producido, en raras ocasiones acontecimientos adversos cardiorrespiratorios graves. Estos consistieron en depresión respiratoria, apnea, paro cardiorrespiratorio. Es más probable que ocurran estos incidentes potencialmente mortales, cuando la inyección se administre con demasiada rapidez o se emplee una dosis alta. Los niños menores de 6 meses son particularmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación, por lo que resulta esencial el ajuste de la dosis con pequeños incrementos hasta obtener el efecto clínico, así como la vigilancia atenta de la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

Cuando el midazolam se utilice para premedicación, es obligatorio observar atentamente al paciente después de la administración, dado que la sensibilidad interindividual es variable y pueden sobrevenir síntomas de sobredosis.

Se debe tener especial cuidado cuando se administra midazolam a pacientes de alto riesgo:

- Adultos mayores de 60 años
- Pacientes con enfermedades crónicas o debilitados, por ejemplo
 - * Pacientes con insuficiencia respiratoria crónica
 - * Pacientes con insuficiencia renal crónica, alteración de la función hepática o alteración de

ETHICAL PHARMA SA

la función cardíaca

* Pacientes pediátricos, especialmente aquellos con inestabilidad cardiovascular.

Estos pacientes de alto riesgo requieren dosis menores, y se los debe vigilar en forma continua para detectar signos precoces de alteraciones de las funciones vitales.

Las benzodiazepinas se deben emplear con precaución en el caso de los pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o de drogas.

Como ocurre con cualquier sustancia con propiedades miorelajantes y depresoras del SNC, hay que ser particularmente cauteloso cuando se administre midazolam a los pacientes con miastenia gravis.

Tolerancia:

Se ha descrito cierta disminución de la eficacia cuando el midazolam se utiliza para sedación prolongada en las unidades de cuidados intensivos (UCI).

Dependencia:

Cuando el midazolam se emplea para sedación prolongada en la UCI, hay que tener en cuenta que puede producir dependencia física. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; también es mayor en pacientes con antecedentes de episodios de consumo de alcohol y/o sustancias.

Síntomas de abstinencia:

Durante el tratamiento prolongado con midazolam en la UCI, puede aparecer dependencia física. Por lo tanto, la interrupción brusca del tratamiento se acompañará de síntomas de abstinencia. Se pueden producir los siguientes síntomas: cefalea, mialgias, ansiedad, tensión, inquietud, confusión, irritabilidad, insomnio de rebote, alteraciones del estado de ánimo, alucinaciones y convulsiones. Como el riesgo de síntomas de abstinencia es mayor después de suspender bruscamente el tratamiento, se recomienda disminuir las dosis gradualmente.

Amnesia:

El midazolam causa amnesia anterógrada (a menudo este efecto es muy deseable en situaciones como antes y durante intervenciones quirúrgicas y procedimientos diagnósticos), cuya duración guarda una relación directa con la dosis administrada. La amnesia prolongada puede plantear problemas en el caso de los pacientes ambulatorios, para los que se prevé el alta después de la intervención. Tras recibir midazolam por vía parenteral, los pacientes pueden abandonar el hospital o el consultorio solo

ETHICAL PHARMA SA

si van acompañados de otra persona.

Reacciones paradójicas:

Se han descrito con el midazolam, reacciones paradójicas, como agitación, movimientos involuntarios (convulsiones tónicas/clónicas y temblor muscular), hiperactividad, hostilidad, reacción de ira, agresividad, excitación paroxística y amenazas e insultos. Estas reacciones pueden producirse con dosis elevadas o cuando la inyección se administra con rapidez. Tales reacciones tienen una incidencia mayor en el caso de los niños y las personas de edad avanzada.

Retraso de la eliminación del midazolam:

La eliminación del midazolam puede alterarse en el caso de los pacientes que reciban inductores o inhibidores de CYP3A4 y puede ser necesario un ajuste de la dosis de midazolam. La eliminación de midazolam también puede retrasarse en el caso de los pacientes con insuficiencia hepática o gasto cardíaco bajo y en los recién nacidos.

Lactantes y recién nacidos prematuros:

Dado el mayor riesgo de apnea, se aconseja extrema precaución al sedar a recién nacidos y lactantes prematuros. Vigilar atentamente la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno. Se debe evitar la inyección rápida en el caso de la población neonatal. Los recién nacidos se caracterizan por una función orgánica reducida o inmadura y son también vulnerables a los efectos respiratorios profundos o prolongados del midazolam.

Se han descrito acontecimientos hemodinámicos adversos en el caso de los pacientes pediátricos con inestabilidad cardiovascular; se debe evitar la administración intravenosa rápida cuando se trata de esta población.

Embarazo: Existen claras evidencias de los riesgos potenciales para el feto humano asociados con la administración de benzodiazepinas durante el embarazo. Por lo tanto, no deberá prescribirse ETH-1010 durante el embarazo, a menos que sea estrictamente necesario. Se recomienda precaución cuando se administre benzodiazepinas al final del embarazo y durante el parto, debido a las irregularidades en el ritmo cardíaco y descenso de la presión arterial que pueden ocasionar en el feto y en el recién nacido, además de debilitamiento del reflejo de succión, depresión respiratoria, reducción de la actividad, disminución del tono muscular (Síndrome del niño hipotónico), síntomas de abstinencia e hipotermia.

ETHICAL PHARMA SA

Lactancia: Midazolam se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Deberá advertirse a las madres en período de lactancia que dejen de amamantar durante un período de 24 horas con posterioridad a la administración de midazolam.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El metabolismo del midazolam está mediado casi exclusivamente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (CYP450). Los inhibidores y los inductores de CYP3A4, pero también otros principios activos, pueden interactuar con el midazolam.

Como el midazolam experimenta un efecto de primer paso significativo, en teoría el midazolam administrado por vía parenteral, estaría sujeto a menos interacciones metabólicas y las consecuencias clínicas importantes serían limitadas. Tras una dosis única de midazolam por vía IV, la consecuencia para el efecto clínico máximo debida a la inhibición de la isoenzima CYP3A4 será menor, aunque la duración del efecto podría prolongarse. Sin embargo, tras la administración prolongada de midazolam, tanto la magnitud como la duración del efecto aumentarán en presencia de inhibición de la isoenzima CYP3A4.

No se dispone de estudios sobre la modulación de la isoenzima CYP3A4 en la farmacocinética de midazolam tras la administración por vía rectal e intramuscular. Se prevé que estas interacciones sean menos pronunciadas con la vía rectal que con la vía oral debido a que se evita el tracto gastrointestinal; mientras que tras la administración por vía IM los efectos de la modulación de la isoenzima CYP3A4 no deberían ser sustancialmente diferentes de los observados con midazolam por vía IV.

No se ha observado que el midazolam altere la farmacocinética de otros fármacos.

Inhibidores de la isoenzima CYP3A4

Antifúngicos azólicos

La administración concomitante de midazolam por vía oral y algunos antimicóticos azólicos (itraconazol, fluconazol, ketoconazol), aumentó considerablemente las concentraciones plasmáticas de midazolam y prolongó su vida media de eliminación, lo que causó una alteración importante de las pruebas psicosedantes. Tras la administración concomitante de midazolam por vía IV, las vidas medias de eliminación no fueron tan altas como las observadas con la administración por vía oral, aunque aumentaron de 3 a 8 horas, aproximadamente.

Cuando se administró una dosis única en bolo de midazolam, para una sedación de corta duración, el efecto del fármaco no se potenció ni se prolongó hasta un grado clínicamente significativo por

ETHICAL PHARMA SA

itraconazol; por lo tanto, no se requiere una reducción de la posología. Sin embargo, la administración de dosis altas o de perfusiones prolongadas de midazolam a pacientes que reciben antifúngicos azólicos como itraconazol, fluconazol y, especialmente, ketoconazol, por ejemplo, en cuidados intensivos, puede producir unos efectos hipnóticos de larga duración, un posible retraso de la recuperación y una posible depresión respiratoria que, por tanto, requiere ajustes de la dosis y una vigilancia estrecha.

Bloqueantes del canal de calcio: Verapamilo o diltiazem

Una dosis única de diltiazem aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam administrado por vía intravenosa en aproximadamente el 25 % y la vida media terminal, se prolongó en un 43 %. Sin embargo, como se esperaba, la farmacocinética del midazolam por vía oral varió de una manera clínicamente significativa al asociarse a verapamilo y diltiazem. De manera notoria, se obtuvo un valor de casi el doble de la vida media y de la concentración plasmática máxima, lo que lleva a una fuerte disminución del rendimiento de las pruebas de coordinación y función cognitiva, al mismo tiempo que produce una sedación profunda. Si se emplea midazolam por vía oral, generalmente se recomienda un ajuste de la dosificación. Aunque no se espera una interacción clínicamente significativa con el midazolam empleado para una sedación de corta duración, debe tenerse cuidado si se administra midazolam por vía intravenosa, simultáneamente a verapamilo o diltiazem.

Antibióticos macrólidos: eritromicina y claritromicina

La administración simultánea de midazolam por vía oral y eritromicina o claritromicina aumentó significativamente el AUC del midazolam, casi en cuatro veces, e incrementó más de dos veces la vida media de eliminación del midazolam. Se observaron alteraciones importantes en las pruebas psicomotrices, por lo que se recomienda adaptar las dosis del midazolam, si se administra por vía oral, debido al retraso significativo de la recuperación.

Cuando se administró una sola dosis de midazolam en bolo para sedación a corto plazo, la eritromicina no potenció ni prolongó el efecto del midazolam en un grado clínicamente importante, si bien se registró una disminución significativa de la depuración plasmática. Se recomienda precaución cuando se administre concomitantemente el midazolam por vía intravenosa con eritromicina o claritromicina. No se han demostrado interacciones clínicamente importantes del midazolam con otros antibióticos macrólidos.

Cimetidina y ranitidina:

La administración simultánea de cimetidina (en dosis iguales o superiores a 800 mg/día) y de midazolam por vía intravenosa, aumentó ligeramente la concentración plasmática de midazolam, en estado de equilibrio, lo que podría retrasar la recuperación, mientras que la administración

ETHICAL PHARMA SA

concomitante de ranitidina careció de efecto. La cimetidina y la ranitidina no afectaron a la farmacocinética del midazolam por vía oral. Estos datos indican que el midazolam puede administrarse por vía intravenosa con dosis habituales de cimetidina (es decir, 400 mg/día) y ranitidina, sin adaptar la posología.

Inhibidores de la proteasa: Saquinavir

La administración concomitante de una sola dosis intravenosa de 0,05 mg/kg de midazolam después de 3 ó 5 días de la administración de saquinavir (1.200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos, disminuyó en un 56% la eliminación del midazolam y aumentó de 4,1 a 9,5 horas la vida media de eliminación. El saquinavir intensificó solo los efectos subjetivos del midazolam (escalas analógicas visuales con el ítem "efecto global del medicamento"). Así pues, se puede administrar una sola dosis en bolo de midazolam por vía intravenosa en combinación con saquinavir. No obstante, durante una perfusión prolongada de midazolam, se recomienda disminuir la dosis total para no retrasar la recuperación del paciente.

Otros inhibidores de la proteasa: ritonavir, indinavir, nelfinavir y amprenavir

No se han realizado estudios de interacciones in vivo con el midazolam por vía intravenosa y otros inhibidores de la proteasa. Considerando que el saquinavir se caracteriza por la potencia inhibitoria más débil de CYP3A4 entre todos los inhibidores de la proteasa, se debe reducir sistemáticamente la dosis de midazolam durante la perfusión prolongada cuando se administre en combinación con inhibidores de la proteasa distintos del saquinavir.

Atorvastatina

Atorvastatina mostró un incremento de 1,4 veces en las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía IV en comparación con el grupo control.

Inductores de la isoenzima CYP3A4: Rifampicina, carbamazepina, fenitoína

La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía intravenosa en aproximadamente un 60 % después de 7 días de tratamiento con rifampicina en dosis de 600 mg una vez al día. La vida media terminal disminuyó en aproximadamente el 50-60 %.

La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía oral en un 96 % en sujetos sanos, y sus efectos psicomotores se perdieron casi totalmente.

Carbamazepina/fenitoína: La administración de dosis repetidas de carbamazepina o fenitoína produjo una disminución de las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía oral de hasta el 90 % y un acortamiento de la vida media terminal del 60 %.

ETHICAL PHARMA SA

Hierba de San Juan

El uso a largo plazo de productos de herbolario que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), da lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de midazolam debido a una inducción selectiva de la isoenzima CYP3A4. Esto podría causar una reducción de la actividad terapéutica de midazolam. Tras la administración por vía intravenosa, este efecto es considerablemente menos pronunciado que tras la administración de midazolam por vía oral.

Depresores del SNC:

Otros fármacos sedantes pueden potenciar los efectos del midazolam.

Los grupos farmacológicos de depresores del SNC son los opiáceos (cuando se emplean como analgésicos, antitusígenos o tratamientos sustitutivos), los antipsicóticos, otras benzodiazepinas empleadas como ansiolíticos o hipnóticos, el fenobarbital, los antidepresivos sedantes, los antihistamínicos y los antihipertensivos de acción central.

Se debe tener en cuenta la sedación adicional cuando el midazolam se combine con otros sedantes. Además, hay que vigilar especialmente un incremento adicional de la depresión respiratoria en caso de tratamiento concomitante con opiáceos, fenobarbital o benzodiazepinas.

El alcohol puede potenciar considerablemente el efecto sedante del midazolam. Se deberá evitar el consumo de alcohol cuando se administre midazolam.

Otras interacciones:

La administración IV de midazolam disminuye la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos en inhalación necesarios para la anestesia general.

REACCIONES ADVERSAS

Se han descrito (con frecuencia no conocida) las siguientes reacciones adversas al inyectar el midazolam:

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad generalizada: reacciones cutáneas, reacciones cardiovasculares, broncoespasmo, shock anafiláctico.

Trastornos psiquiátricos

Estado confusional, estado de ánimo eufórico, alucinaciones, agitación*, hostilidad*, ira*, agresividad* y excitación*, dependencia física del fármaco y síndrome de abstinencia.

Trastornos del sistema nervioso

ETHICAL PHARMA SA

Sedación (prolongada y posoperatoria), disminución del estado de alerta, somnolencia, cefalea, mareos, ataxia y amnesia anterógrada, cuya duración está relacionada directamente con la dosis administrada. La amnesia anterógrada puede continuar presente al final de la intervención v. en casos aislados, se ha descrito amnesia prolongada.

Las convulsiones se han comunicado con mayor frecuencia en los niños prematuros y en los neonatos. Convulsiones de abstinencia. Movimientos involuntarios (incluso convulsiones tónicoclónicas y temblores musculares*), hiperactividad*.

Trastornos cardíacos

Paro cardíaco, bradicardia.

Trastornos vasculares

Hipotensión, vasodilatación, tromboflebitis, trombosis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio, disnea, laringoespasma, hipo.

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea, prurito, urticaria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Cansancio, eritema y dolor en el lugar de inyección.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Caídas, fracturas. El riesgo de caídas y fracturas óseas aumenta en los pacientes que toman sedantes de forma concomitante (incluidas bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.

Circunstancias sociales

Comportamiento ofensivo.

*Se han notificado estas reacciones paradójicas al fármaco, especialmente en niños y personas de edad avanzada.

El uso de midazolam (incluso en dosis terapéuticas) puede dar lugar al desarrollo de dependencia

ETHICAL PHARMA SA

física tras la administración prolongada por vía intravenosa, y la interrupción repentina puede acompañarse de síntomas de abstinencia tales como convulsiones de abstinencia.

Es más probable que se produzcan incidentes respiratorios, vasculares y cardíacos potencialmente mortales en los adultos mayores de 60 años y en los que padecen previamente insuficiencia respiratoria o alteración de la función cardíaca, especialmente si la inyección se administra demasiado rápido o si se administra una dosis alta.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas provocados por la sobredosis de ETH-101 consisten principalmente en una intensificación de los efectos farmacológicos, tales como Somnolencia, confusión mental, letargo y relajación muscular o excitación paradójal. Los síntomas más graves consistirían en arreflexia, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria, apnea y coma.

Como tratamiento, en la mayoría de los casos, se deben controlar las funciones vitales. En el tratamiento de la sobredosis, se debe prestar una atención especial a las funciones respiratoria y cardiovascular en la unidad de cuidados intensivos. El flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas, está indicado en caso de intoxicación grave acompañada de coma o depresión respiratoria. Se debe ser precavido al emplear el flumazenil en caso de sobredosis farmacológica mixta y para pacientes con epilepsia ya tratada con benzodiazepinas. El flumazenil no se debe utilizar para los pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

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

PRESENTACIÓN

ETH-1010 solución inyectable 15/ 3 ml: Envases conteniendo 2, 4, 5 y 10 ampollas de 3ml.

USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

ETH-1010 solución inyectable 50/ 10 ml: Envases conteniendo 2, 4, 5 y 10 ampollas de 10ml.

USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Fecha de última revisión: .../.../...

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C**

**"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y
VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"**

ETHICAL PHARMA SA

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:

Director Técnico: Gustavo Sergio Ingratta – Farmacéutico

Elaborado en Álvaro Barros 1113 – B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

ETHICAL PHARMA S.A.

Información a profesionales y usuarios ☎ 4346-9884

USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO



INGRATTA Gustavo Sergio
CUIL 20163243300



D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

ETHICAL PHARMA SA

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

ETH-1010 7,5

MIDAZOLAM

Industria Argentina

Lote:

Vencimiento



anmat
ETHICAL PHARMA SA
CUIT 30540142714
Presidencia



anmat
FIORE Esteban Alejandro
CUIL 20085868595



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

ETHICAL PHARMA SA

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

ETH-1010 15

MIDAZOLAM

Industria Argentina

Lote:

Vencimiento


anmat
FIORE Esteban Alejandro
CUIL 20085868595


anmat
ETHICAL PHARMA SA
CUIT 30540142714
Presidencia


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

ETHICAL PHARMA SA

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

ETH-1010 15

MIDAZOLAM

Industria Argentina

Lote:

Vencimiento



anmat
ETHICAL PHARMA SA
CUIT 30540142714
Presidencia



anmat
FIORE Esteban Alejandro
CUIL 20085868595



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

ETHICAL PHARMA SA

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

ETH-1010 15mg/3ml

MIDAZOLAM

Solución inyectable

Vía intramuscular/ intravenosa

Industria Argentina

Lote:

Vencimiento



anmat

INGRATTA Gustavo Sergio
CUIL 20163243300



anmat

D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663



anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

ETHICAL PHARMA SA

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

ETH-1010 50mg/10ml

MIDAZOLAM

Solución inyectable

Vía intramuscular/ intravenosa

Industria Argentina

Lote:

Vencimiento


anmat
INGRATTA Gustavo Sergio
CUIL 20163243300


anmat
D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

ETHICAL PHARMA SA

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

ETH-1010 7,5

MIDAZOLAM

Comprimidos recubiertos

Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – LISTA IV

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene: Midazolam 7,5 mg (como Midazolam Maleato 10,2 mg).
Excipientes: Lactosa anhidra 92,60 mg, Celulosa microcristalina 70,30 mg, Almidón de maíz 25,00 mg, Estearato de magnesio 1,90 mg, Hipromelosa 3,08 mg, Dióxido de titanio 1,47 mg, Triacetina 0,45 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C**

**"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y
VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°:


Director Técnico: Gustavo Sergio Ingratta – Farmacéutico

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires


ETHICAL PHARMA S.A.

Información a profesionales y usuarios ☎ 4346-9884

Fecha de Vencimiento:


NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los comprimidos recubiertos.
INGRATTA Gustavo Sergio
CUIL 20163243300


D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663


LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932
conteniendo 15, 20 y 30

ETHICAL PHARMA SA

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

ETH-1010 15

MIDAZOLAM

Comprimidos recubiertos

Via oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – LISTA IV

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene: Midazolam 15,00 mg (como Midazolam Maleato 20,40 mg).

Excipientes: Lactosa anhidra 82,40 mg, Celulosa microcristalina 70,30 mg, Almidón de maíz 25,00 mg, Estearato de magnesio 1,90 mg, Hipromelosa 4,89 mg, Dióxido de titanio 2,34 mg, Triacetina 0,72 mg, Colorante Índigo Carmin 0,05 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C**

**"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y
VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Director Técnico: Gustavo Sergio Ingratta – Farmacéutico

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 –
B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

ETHICAL PHARMA S.A.

Información a profesionales y usuarios ☎ 4346-9884

Fecha de Vencimiento:

Lote N°:

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932
teniendo 15, 20 y 30

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los

comprimidos recubiertos.

anmat

INGRATTA Gustavo Sergio
CUIL 20163243300

anmat

D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663

anmat

ETHICAL PHARMA SA

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 2 ampollas
de 3 ml.

ETH-1010 15/ 3 ml

MIDAZOLAM

Solución inyectable

Vía intramuscular/ intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – LISTA IV

Fórmula:

Cada ampolla de 3 ml contiene: Midazolam 15,00 mg (cada ml contiene 5,00 mg de midazolam), Cloruro de sodio 15,00 mg, Ácido clorhídrico 12,26 mg, Solución 1 N de hidróxido de sodio csp pH 3,3, Agua para inyectables csp 3,00 mL

Posología: Ver prospecto interior.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Director Técnico: Gustavo Sergio Ingratta – Farmacéutico

Elaborado en Álvaro Barros 1113 – B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

ETHICAL PHARMA S.A.

Información a profesionales y usuarios ☎ 4346-9884

Fecha de Vencimiento:

Lote N°:

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 4, 5 y 10 ampollas de

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

3 ml.

anmat

INGRATTA Gustavo Sergio
CUIL 20163243300


anmat

D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663


anmat

ETHICAL PHARMA SA

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 2 ampollas de 10 ml.

/ETH-1010 50/ 10 ml

MIDAZÓLAM

Solución inyectable

Via intramuscular/ intravenosa

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – LISTA IV

Fórmula:

Cada ampolla de 10 ml contiene: Midazolam 50,00 mg (cada ml contiene 5,00 mg de midazolam), Cloruro de sodio 50,00 mg, Acido clorhidrico 40,88 mg, Solución 1 N de hidróxido de sodio csp pH 3,3, Agua para inyectables csp 10,00 mL

Posología: Ver prospecto interior.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Director Técnico: Gustavo Sergio Ingratta – Farmacéutico

Elaborado en Álvaro Barros 1113 – B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

ETHICAL PHARMA S.A.

Información a profesionales y usuarios ☎ 4346-9884

Fecha de Vencimiento:

Lote N°:

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 4, 5 y 10 ampollas de 10 ml.


anmat

INGRATTA Gustavo Sergio
CUIL 20163243300


anmat

D'ANGELO Jorgelina
CUIL 27216990663


anmat

LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

30 de Junio de 2020

DISPOSICIÓN N° 4644

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59230

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000390-16-6

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troqueles
MIDAZOLAM 7,5 mg COMO MIDAZOLAM MALEATO 7,5 10,2 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	661684
MIDAZOLAM 50 mg - SOLUCIÓN INYECTABLE	Nó Corresponde
MIDAZOLAM 15 mg COMO MIDAZOLAM MALEATO 15 20,4 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	661697
MIDAZOLAM 15 mg - SOLUCIÓN INYECTABLE	Nó Corresponde



SIERRAS Roberto Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 1055
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 26 DE JUNIO DE 2020.

DISPOSICIÓN N° 4644

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59230

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: ETHICAL PHARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7149

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ETH-1010 50/10ML

Nombre Genérico (IFA/s): MIDAZOLAM

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 565
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
MIDAZOLAM 50 mg

Excipiente (s)
CLORURO DE SODIO 50 mg
ACIDO CLORHIDRICO 25 % 40,88 mg
AGUA PARA INYECTABLE CSP 10 ml
HIDROXIDO DE SODIO 1 Normal 3,3 ajuste a pH

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: AMPOLLA VIDRIO (I)

Contenido por envase primario: AMPOLLA DE VIDRIO DE 10 ML

Accesorios: CUNA PVC BLANCA CON TAPA ALUBIPOL

Contenido por envase secundario: 2: ESTUCHE CONTENIENDO CUNA DE PVC BLANCA CON 2 AMPOLLAS DE VIDRIO DE 10 ML

4: ESTUCHE CONTENIENDO CUNA DE PVC BLANCA CON 4 AMPOLLAS DE VIDRIO DE 10 ML

5: ESTUCHE CONTENIENDO CUNA DE PVC BLANCA CON 5 AMPOLLAS DE VIDRIO DE 10 ML

10: ESTUCHE CONTENIENDO CUNA DE PVC BLANCA CON 10 AMPOLLAS DE VIDRIO DE 10 ML

Presentaciones: 2 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 4 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 5 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 10 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 669
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA (PSICOTROPICOS LISTA IV)

Código ATC: N05CD08

Acción terapéutica: Hipnótico, sedante.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / INTRAMUSCULAR

Indicaciones: PACIENTES ADULTOS • Sedación consciente antes de procedimientos diagnósticos o terapéuticos con o sin anestesia local. • Anestesia: premedicación antes de la inducción de la anestesia; inducción y mantenimiento de la anestesia; como componente sedante en anestesia combinada. • Sedación Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). PACIENTES PEDIÁTRICOS • Sedación consciente antes y durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos con o sin anestesia local. • Anestesia: premedicación antes de la inducción de la anestesia. • Sedación en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS SAICF	790/16	ALVARO BARROS 1113	LUIS GULLON - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 865
(C1084AAD), CABA





Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

ROEMMERS SA.ICF	790/16	ALVARO BARROS 1113	LUIS GUELLON - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA
-----------------	--------	--------------------	-----------------------------------	------------------------

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS SAICF	790/16	ALVARO BARROS 1113.	LUIS GUELLON - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ETH-1010 7,5

Nombre Genérico (IFA/s): MIDAZOLAM

Concentración: 7,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

MIDAZOLAM 7,5 mg COMO MIDAZOLAM MALEATO 10,2 mg

Excipiente (s)

LACTOSA ANHIDRA 92,6 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 70,3 mg NÚCLEO 1
ALMIDON DE MAIZ 25 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,9 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA 3,08 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,47 mg CUBIERTA 1
TRIACETINA 0,45 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CON 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 665
(C1087AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

BLISTER CON 15 COMPRIMIDOS RECIBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 10: ESTUCHE DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CONTENIENDO 2 BLISTERS DE 5 COMPRIMIDOS

10: ESTUCHE DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CONTENIENDO 1 BLISTER DE 10 COMPRIMIDOS

15: ESTUCHE DE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 5 COMPRIMIDOS

15: ESTUCHE DE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CONTENIENDO 1 BLISTER DE 15 COMPRIMIDOS

20: ESTUCHE DE 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CONTENIENDO 2 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS

30: ESTUCHE DE 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS

30: ESTUCHE DE 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CONTENIENDO 2 BLISTERS DE 15 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 10, 15, 20, 30

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA (PSICOTROPICOS LISTA IV)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 885
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Código ATC: N05CD08

Acción terapéutica: Hipnótico, sedante.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: ETH-1010 está indicado para el tratamiento a corto plazo de insomnio primario (según DSM IV).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS SAICF	790/2016	ALVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA
ROEMMERS SAICF	9685/16	JOSE E RODÓ 6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.AICF	9685/16	JOSE E. RODÓ 6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA
ROEMMERS SA.ICF	790/16	ALVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS SAI.CF	9685/16	JOSE E. RODÓ 6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 865
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

ROEMMERS SAIC.F	790/16	ALVARO BARROS 1113	LUIS GULLON - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA
-----------------	--------	--------------------	----------------------------------	------------------------

Nombre comercial: ETH-1010 15

Nombre Genérico (IFA/s): MIDAZOLAM

Concentración: 15 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

MIDAZOLAM 15 mg COMO MIDAZOLAM MALEATO 20,4 mg

Excipiente (s)

LACTOSA ANHIDRA 82,4 mg NÚCLEO 1
ALMIDON DE MAIZ 25 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,9 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 70,3 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA 4,89 mg CUBIERTA 1
COLORANTE INDIGO CARMIN 0,05 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 2,34 mg CUBIERTA 1
TRIA CETINA 0,72 mg CUBIERTA 1.

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CON 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CON 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 10: ESTUCHE DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CONTENIENDO 2 BLISTERS DE 5 COMPRIMIDOS

10: ESTUCHE DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CONTENIENDO 1 BLISTER DE

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 865
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

10 COMPRIMIDOS

15: ESTUCHE DE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 5 COMPRIMIDOS

15: ESTUCHE DE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CONTENIENDO 1 BLISTER DE 15 COMPRIMIDOS

20: ESTUCHE DE 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CONTENIENDO 2 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS

30: ESTUCHE DE 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS

30: ESTUCHE DE 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CONTENIENDO 2 BLISTERS DE 15 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 10, 15, 20, 30

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA (PSICOTROPICOS LISTA IV)

Código ATC: N05CD08

Acción terapéutica: Hipnótico, sedante.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: ETH-1010 está indicado para el tratamiento a corto plazo del insomnio primario (según DSM IV).

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

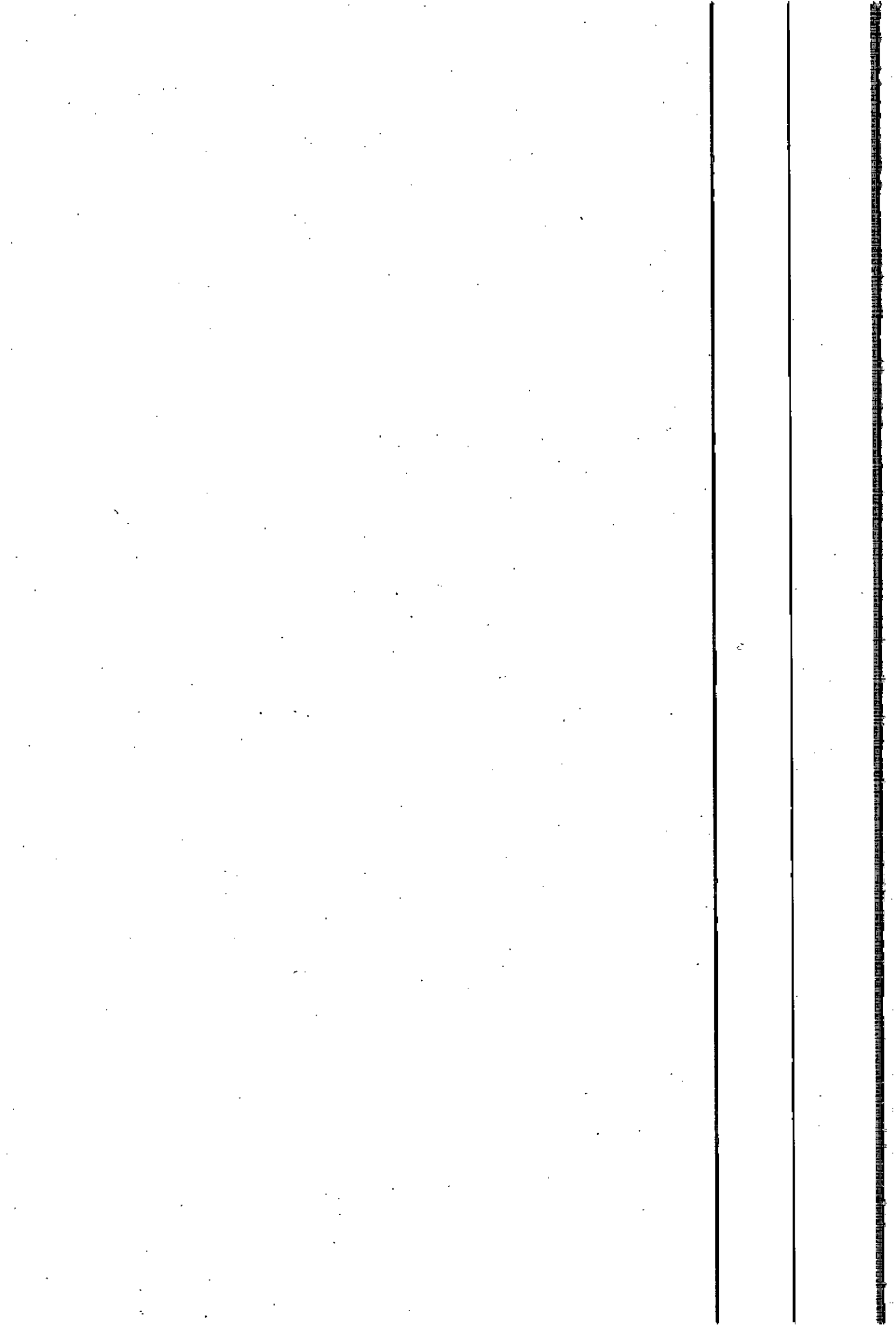
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 665
(C1064AAD), CABA





Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.I.C.F.	790/16	ALVARO BARROS 113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA
ROEMMERS SAICF	9685/16	JOSE E RODO 6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.AICF	9685/16	JOSE E RODO 6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA
ROEMMERS SA.ICF	790/16	ALVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.AICF	790/16	ALVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA
ROEMMERS SAICF.	9685/16	JOSE E RODO 6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ETH-1010 15/3ML

Nombre Genérico (IFA/s): MIDAZOLAM

Concentración: 15 mg

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 865
(C1082AAD), CABA



Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
MIDAZOLAM 15 mg

Excipiente (s)
HIDROXIDO DE SODIO 1 Normal 3,3 ajuste a pH
AGUA PARA INYECTABLE CSP 3 ml
ACIDO CLORHIDRICO 25 % 12,26 mg
CLORURO DE SODIO 15 mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: AMPOLLA VIDRIO (I)

Contenido por envase primario: AMPOLLA DE VIDRIO DE 3 ML

Accesorios: CUNA PVC BLANCA CON TAPA ALUBIPOL

Contenido por envase secundario: 2: ESTUCHE CONTENIENDO CUNA DE PVC BLANCA CON 2 AMPOLLAS DE VIDRIO DE 3 ML

4: ESTUCHE CONTENIENDO CUNA DE PVC BLANCA CON 4 AMPOLLAS DE VIDRIO DE 3 ML

5: ESTUCHE CONTENIENDO CUNA DE PVC BLANCA CON 5 AMPOLLAS DE VIDRIO DE 3 ML

10: ESTUCHE CONTENIENDO CUNA DE PVC BLANCA CON 10 AMPOLLAS DE VIDRIO DE 3 ML

Presentaciones: 2 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 4 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 5 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 10 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 665
(C1064AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA (PSICOTROPICOS LISTA IV)

Código ATC: N05CD08

Acción terapéutica: Hipnótico, sedante.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / INTRAMUSCULAR

Indicaciones: PACIENTES ADULTOS • Sedación consciente antes de procedimientos diagnósticos o terapéuticos con o sin anestesia local. • Anestesia: premedicación antes de la inducción de la anestesia; inducción y mantenimiento de la anestesia; como componente sedante en anestesia combinada. • Sedación Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). PACIENTES PEDIÁTRICOS • Sedación consciente antes y durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos con o sin anestesia local. • Anestesia: premedicación antes de la inducción de la anestesia. • Sedación en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS SAICF	790/16	ALVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 865
(C1084AAC), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA (PSICOTROPICOS LISTA IV)

Código ATC: N05CD08

Acción terapéutica: Hipnótico, sedante.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / INTRAMUSCULAR

Indicaciones: PACIENTES ADULTOS • Sedación consciente antes de procedimientos diagnósticos o terapéuticos con o sin anestesia local. • Anestesia: premedicación antes de la inducción de la anestesia; inducción y mantenimiento de la anestesia; como componente sedante en anestesia combinada. • Sedación Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). PACIENTES PEDIÁTRICOS • Sedación consciente antes y durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos con o sin anestesia local. • Anestesia: premedicación antes de la inducción de la anestesia. • Sedación en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS SAICF	790/16	ALVARO BARROS 1113	LUIS GULLÓN - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 865
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS SAICF	790/16	ALVARO BARROS 1113	LUIS GULLON - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.I.CF	790/16	ALVARO BARROS 1113	LUIS GULLON - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000390-16-6



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 565
(C1082AAD), CABA