



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N°

7754

BUENOS AIRES, 14 NOV 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008686-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DENVER FARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MIDAZOLAM DENVER FARMA / MIDAZOLAM, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, MIDAZOLAM (COMO CLORHIDRATO) 15,0 mg/3 ml, aprobada por Certificado N° 53.760.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

4 1



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 7754

Que a fojas 158 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MIDAZOLAM DENVER FARMA / MIDAZOLAM, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, MIDAZOLAM (COMO CLORHIDRATO) 15,0 mg/3 ml, aprobada por Certificado N° 53.760 y Disposición N° 2113/07, propiedad de la firma DENVER FARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 61 a 84, para los prospectos y de fojas 16 a 21, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2113/07 los prospectos autorizados por las fojas 61 a 68 y los rótulos autorizados por las fojas 16 y 19, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 7754

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 53.760 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008686-14-1

DISPOSICIÓN N°

Jfs

7754

Ing ROGÉLIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **7754** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 53.760 y de acuerdo a lo solicitado por la firma DENVER FARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MIDAZOLAM DENVER FARMA / MIDAZOLAM, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, MIDAZOLAM (COMO CLORHIDRATO) 15,0 mg/3 ml.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2113/07.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-022305-05-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2113/07.	Prospectos de fs. 61 a 84, corresponde desglosar de fs. 61 a 68. Rótulos de fs. 16 a 21, corresponde desglosar de fs. 16 y 19.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma DENVER FARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

53.760 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....^{14 NOV 2014}del mes
de.....

Expediente N° 1-0047-0000-008686-14-1

DISPOSICIÓN N° **7754**

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



DENVER FARMA

ORIGINAL

754



PROYECTO DE ROTULOS

MIDAZOLAM DENVER FARMA
MIDAZOLAM
Solución Inyectable
IV - IM

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada (Lista IV)

Contenido: 5 ampollas de 3 ml.

COMPOSICIÓN

Cada ampolla de MIDAZOLAM DENVER FARMA 15 mg/3 ml contiene:

Midazolam (como Clorhidrato) 15.0 mg

Excipientes: c.s.

Posología

Ver prospecto adjunto.

Modo de conservación

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, proteger de la luz.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 53.760

DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garin.

Director Técnico: José Luis Tombazzi -Farmacéutico

DENVER FARMA S.A.

Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A.

Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

PROYECTO DE ROTULOS

MIDAZOLAM DENVER FARMA
MIDAZOLAM
Solución Inyectable
IV - IM

USO HOSPITALARIO

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada (Lista IV)

Contenido: 25 ampollas x 3 ml

COMPOSICIÓN

Cada ampolla de MIDAZOLAM DENVER FARMA 15 mg/3 ml contiene:

Midazolam (como Clorhidrato) 15.0 mg

Excipientes: c.s.

Posología

Ver prospecto adjunto.

Modo de conservación

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, proteger de la luz.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 53.760

DENVER FARMA S.A.


Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Nota: El mismo texto para: 50 y 100 ampollas de 3 ml


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



DENVER FARMA

ORIGINAL

7754



PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

MIDAZOLAM DENVER FARMA MIDAZOLAM Solución Inyectable – Vías IV - IM

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada (Lista IV)

COMPOSICIÓN

Cada ampolla de MIDAZOLAM DENVER FARMA 15 mg/3 ml contiene:

Midazolam (como Clorhidrato) 15.0 mg

Excipientes: Cloruro de sodio, Acido Clorhidrico 1N, Agua para inyectable c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: N05C D08.

Benzodiazepina con efecto hipnótico y sedante.

INDICACIONES

Midazolam es un inductor del sueño de breve duración de acción, con las siguientes indicaciones:

Adultos:

-*Anestesia*: Premedicación antes de la inducción anestésica. Inducción anestésica. Como componente sedante en la anestesia combinada. La infusión endovenosa de Midazolam puede utilizarse como suplementación del óxido nitroso y el oxígeno (anestesia equilibrada).

-*Sedación consciente*: Antes y durante los procedimientos diagnósticos o terapéuticos realizados con o sin anestesia local, tales como endoscopia respiratoria, endoscopia digestiva, cateterismo, procedimientos oncológicos, procedimientos radiológicos, y sutura de laceraciones, ya sea solo o asociado con otros depresores del sistema nervioso central (SNC).

-*Sedación en unidades de cuidados intensivos*.

Niños y adolescentes hasta 15 años de edad:

-*Anestesia*: Premedicación antes de la inducción de la anestesia

-*Sedación consciente*: Antes y durante los procedimientos diagnósticos o terapéuticos, con o sin anestesia local, tales como los descriptos previamente para los adultos

-*Sedación en unidades de cuidados intensivos*

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Midazolam es un derivado del grupo imidazobenzodiazepina. La base libre es una sustancia lipofílica con baja solubilidad en agua. El nitrógeno básico en la posición 2 del sistema de anillo imidazobenzodiazepina permite al Midazolam formar sales con ácidos, solubles en agua. Esto produce una solución inyectable estable y bien tolerada. La acción farmacológica de Midazolam se caracteriza por un inicio rápido y un efecto breve debido a su rápida transformación metabólica. Por su baja toxicidad, Midazolam tiene un rango terapéutico amplio. Midazolam tiene un efecto sedante e inductor del sueño rápido y de intensidad pronunciada. También presenta un efecto ansiolítico, anticonvulsivo y relajante muscular. Tras la administración intramuscular (IM) o endovenosa (IV) se produce una amnesia anterógrada de breve duración (el paciente no recuerda los acontecimientos que se produjeron durante el pico de la actividad del compuesto).

Propiedades farmacocinéticas

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



DENVER FARMA

ORIGINAL

775



Absorción: Absorción después de una inyección I.M: La absorción de Midazolam desde el tejido muscular es rápida y completa. La concentración plasmática máxima se alcanza dentro de los 30 minutos. La biodisponibilidad absoluta después de una inyección I.M es superior al 90 %.

Distribución: Cuando Midazolam se inyecta por vía I.V., la curva de concentración plasmática-tiempo muestra una o dos fases de distribución distintas. El volumen de distribución en estado estacionario es de 0,7-1,2 l/kg. El 96-98% del Midazolam se une a las proteínas plasmáticas, especialmente con la albúmina. Midazolam presenta un pasaje lento e insignificante al líquido cefalorraquídeo. Se ha demostrado en humanos que Midazolam atraviesa la placenta con lentitud y penetra a la circulación fetal. Midazolam se encuentra en pequeñas cantidades en la leche humana.

Metabolismo: Midazolam se elimina casi completamente por biotransformación. Menos del 1 % de la dosis es recuperada en la orina como sustancia inalterada. Midazolam es hidroxilado por el citocromo P450 3A4 a α -hidroximidazolam, que es el principal metabolito en la orina y el plasma. El 60-80% de la dosis es excretada en la orina como glucuronidoconjugado del α -hidroximidazolam. Las concentraciones plasmáticas de α -hidroximidazolam son del 12% del compuesto original. La fracción de la dosis metabolizada por el hígado es un 30-60%. La vida media de eliminación del metabolito es menor a 1 hora. El α -hidroximidazolam es farmacológicamente activo, pero contribuye sólo mínimamente (aproximadamente un 10%) a los efectos del Midazolam intravenoso. No hay evidencia de polimorfismo genético en el metabolismo oxidativo de Midazolam (ver Interacciones).

Eliminación: En voluntarios sanos, la vida media de eliminación es de 1.5 a 2.5 horas. El clearance plasmático se encuentra entre un 300-500 mL/min. Cuando Midazolam se administra por infusión intravenosa su cinética de eliminación no difiere de aquellos a los que se les administró una inyección por bolo.

Poblaciones especiales

Ancianos: En los adultos mayores de 60 años de edad, la vida media de eliminación puede prolongarse hasta cuatro veces.

Niños: La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) después de la administración I.V. es más breve en niños de 3-10 años en comparación con los adultos, debido a un mayor clearance metabólico en los niños.

Neonatos: En los recién nacidos la vida media de eliminación promedio es de 6-12 horas, probablemente debido a la inmadurez del hígado y al clearance reducido (ver Advertencias y Precauciones).

Pacientes con insuficiencia hepática: La vida media de eliminación en pacientes cirróticos puede ser mayor y el clearance menor en comparación con los voluntarios sanos (ver Advertencias y Precauciones).

Pacientes con insuficiencia renal: La vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia renal crónica es similar a la de voluntarios sanos.

Pacientes en estado crítico: La vida media de eliminación del Midazolam se prolonga en los pacientes en estado crítico.

Pacientes con insuficiencia cardíaca: La vida media de eliminación es mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva en comparación sujetos sanos (ver Advertencias y Precauciones).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Midazolam es un potente agente sedante que requiere administración cuidadosa y una dosis adaptada a cada caso individual. Midazolam puede producir serios efectos adversos cardiorrespiratorios, por lo que su uso requiere disponer de los medios necesarios para vigilar, detectar y corregir estas potenciales reacciones en todo pacientes tratados con este fármaco, independientemente de su condición clínica. La administración de dosis excesivas o la administración IV rápida pueden resultar en depresión respiratoria y/o paro cardiorrespiratorio.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

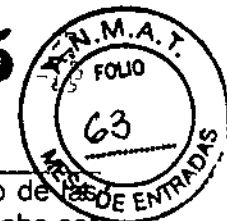
DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



DENVER FARMA

ORIGINAL

775



En el caso de pacientes de edad avanzada con cambios orgánicos cerebrales o deterioro de funciones cardíaca y respiratoria, así como en los pacientes pediátricos, la dosis a utilizar debe ser determinada con precaución. Las inyecciones intravenosas iniciales y posteriores deben administrarse lentamente (aproximadamente 2,5 mg en 10 segundos para la inducción de la anestesia, y 1 mg en 30 segundos para la sedación consciente). El medicamento comienza a actuar en alrededor de dos minutos después de iniciada la inyección, alcanzándose el máximo efecto en 5 a 10 minutos. Debe evitarse la administración intra-arterial o la extravasación.

Premedicación anestésica

Administrado poco antes de un procedimiento quirúrgico produce sedación y amnesia. Puede administrarse en combinación con anticolinérgicos. Para esta indicación Midazolam debe administrarse por vía IV o IM profunda.

Adultos: La dosis recomendada para los adultos ASA I y II menores de 60 años es de 1-2 mg IV repetida según necesidad, o 0,07 a 0,1 mg/kg por vía IM profunda. La dosis debe ser reducida (0,5 mg IV o 0,025-0,05 mg/kg IM) cuando se administre a los mayores de 60 años, o pacientes debilitados con enfermedades crónicas. En caso de la administración concomitante de narcóticos se debe reducir la dosis de Midazolam.

Pacientes pediátricos: No se recomienda su empleo en recién nacidos y niños de hasta 6 meses de edad. En niños mayores de 6 meses, la dosis usual es de 0,08 a 0,2 mg/kg por vía IM profunda. En niños con menos de 15 kg de peso corporal, las soluciones de Midazolam a utilizarse no deben ser mayores a 1 mg/mL.

Inducción y mantenimiento de la anestesia

Adultos: Cuando se utiliza Midazolam antes o en combinación con agentes inhalatorios o por vía IV, la dosis inicial de cada agente debe reducirse, incluso hasta el 25 % de la dosis inicial habitual de los agentes individuales. Midazolam debe administrarse por vía IV lentamente en dosis incrementales no superiores a 5 mg durante 20 a 30 segundos, con un intervalo de 2 minutos entre los incrementos sucesivos.

-En los adultos premedicados menores de 60 años, una dosis IV de 0,15-0,2 mg/kg IV en general es suficiente. En adultos no premedicados menores de 60 años, la dosis usual es de 0,3 a 0,35 mg/kg IV, pudiendo incrementarse un 25% en caso de necesidad y completarse con anestésicos inhalatorios. La dosis máxima total recomendada es de 0,6 mg/kg.

-En adultos premedicados mayores de 60 años, pacientes debilitados o con enfermedades crónicas, la dosis se reduce a 0,05-0,15 mg/kg IV administrada en 20-30 segundos.

-Los adultos no premedicados mayores de 60 años por lo general requieren una dosis inicial de 0,15-0,3 mg/kg IV. Los pacientes no premedicados con enfermedad sistémica grave o debilitante suelen requerir una dosis inicial de 0,15-0,25 mg/kg IV.

Componente sedante en anestesia combinada

Adultos: Puede administrarse en pequeñas dosis de 0,03-0,1 mg/kg IV de manera intermitente, o por infusión intravenosa continua 0,03-0,1 mg/kg/h en combinación con analgésicos. En adultos mayores de 60 años, pacientes debilitados o con enfermedades crónicas, se requieren dosis de mantenimiento más bajas.

Sedación consciente

Para la sedación consciente durante procedimientos de diagnósticos o intervenciones quirúrgicas llevadas a cabo bajo anestesia local.

Adultos: La dosis a utilizar debe ser individualizada y su administración por vía IV debe realizarse a razón de 1mg cada 30 segundos, y nunca debe ser inyectada rápidamente o "en bolo". La dosis inicial no debe superar los 2,5 mg para vía IV administrados 5-10 minutos antes del comienzo del procedimiento. Si es necesario se puede administrar otra dosis de 1 mg. Por lo general no es necesario aplicar una dosis total mayor de 5 mg para alcanzar el efecto deseado. En los mayores de 60 años o en los casos de en que el paciente presenta un estado general deteriorado, la dosis

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



DENVER FARMA

ORIGINAL

1754



inicial debe reducirse a 0,5-1 mg administrados 5 a 10 minutos antes del procedimiento. No son generalmente necesarias dosis totales mayores de 3,5 mg.

Niños: La dosis debe ser individualizada y administrada en un periodo de 2 a 3 minutos por vía IV, y debe aguardarse 2 a 5 minutos hasta el efectos sedante pleno del fármaco. Lo niños menores de 5 años pueden requerir dosis sustancialmente mayores en mg/kg que los niños mayores y los adolescentes. No se recomienda su administración en niños menores de 6 meses. La dosis inicial en niños de 6 meses a 5 años es de 0.05 -1 mg/kg hasta un máximo de 0,6 mg/kg no excediendo: 6 mg como dosis total. La dosis inicial en menores de 6 a 12 años es de 0.025 -0,05 mg/kg hasta un máximo de 0,4 mg/kg, no excediendo de 10 mg como dosis total. Los niños mayores de 12 años de edad pueden recibir una dosis similar a la de un adulto.

Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos

Sedación intravenosa: Para la sedación en unidades de cuidados intensivos (UCI), la dosis debe ser individualizada de acuerdo al estado deseado de sedación, la necesidad clínica, estado físico, la edad y la medicación concomitante del paciente.

Adultos: Dosis de carga: 0,03 a 0,3 mg/kg IV. Cada incremento de la dosis de 1 a 2,5 mg debe ser inyectado en 20 a 30 segundos con un intervalo de 2 minutos entre los incrementos sucesivos.

Dosis de mantenimiento: 0,03 a 0,2 mg/kg /h. La dosis debe ser reducida o la dosis de carga debe incluso omitirse en pacientes con hipovolemia, vasoconstricción y hipotermia.

Niños:

Recién nacidos y niños hasta 6 meses de edad: No se recomienda el empleo de dosis de carga. En este grupo de pacientes Midazolam debe ser administrado en infusión continua comenzando con 0,03 mg/kg/h en recién nacidos menores de 32 semanas de edad gestacional y 0,06 mg/kg/h en recién nacidos mayores a 32 semanas de edad gestacional y lactantes de hasta 6 meses.

Niños mayores de 6 meses: en pacientes bajo asistencia respiratoria mecánica, Midazolam debe ser infundido por vía IV con una dosis de carga de 0.05-2 mg/kg en 2 a 3 minutos, seguido por una infusión continua de 0,06-0,12 mg/kg/h.

Posologías especiales

Insuficiencia renal: En pacientes con clearance de creatinina menor a 10mL/minuto y luego de una prolongada infusión IV, la duración del efecto sedante de Midazolam puede verse considerablemente incrementada debido a la acumulación del metabolito α -hidroxi-midazolam glucurónico. No existen datos específicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento renal inferior a 30mL/min) tratados con Midazolam para la inducción anestésica.

Insuficiencia hepática: La afectación hepática reduce el aclaramiento del Midazolam IV con el consiguiente aumento de la vida media. Por lo tanto los efectos clínicos son mayores y más prolongados. La dosis necesaria de Midazolam debe reducirse y debe realizarse un adecuado monitoreo de los signos vitales (Advertencias y Precauciones).


Cuando MIDAZOLAM DENVER FARMA se administra con analgésicos potentes estos últimos deben administrarse primero, de modo que los efectos sedantes de MIDAZOLAM DENVER FARMA, puedan ser valorados de manera segura desde el máximo nivel de sedación causada por el analgésico.

Compatibilidad con soluciones de infusión: La solución de la ampolla MIDAZOLAM DENVER FARMA se puede diluir con sodio cloruro 0,9%, dextrosa al 5% y 10%, levulosa 5%, solución de Ringer y solución de Hartmann en una relación de mezcla de 15 mg de Midazolam por 100-1.000 ml de solución de infusión. Estas soluciones permanecen física y químicamente estables durante 24 horas a temperatura ambiente (o tres días a 5°C).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a las benzodiacepinas o a cualquier componente del producto. Está contraindicado en la sedación consciente de los pacientes con insuficiencia respiratoria o depresión respiratoria aguda.


DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



DENVER FARMA

ORIGINAL

7751



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Midazolam debe ser administrado por médicos con experiencia, con un adecuado monitoreo y soporte de las funciones respiratoria y cardiovascular y manejo de eventuales reacciones adversas. Se han notificado reacciones adversas cardiorrespiratorias graves incluyendo depresión respiratoria, apnea, y paro cardiorrespiratorio. Es más probable que ocurran estos incidentes, potencialmente mortales, cuando la inyección de Midazolam se administra con demasiada rapidez o se emplea una dosis elevada (ver Reacciones Adversas).

MIDAZOLAM DENVER FARMA debe ser usado por vía I.V. solamente cuando la existencia de un equipo de resucitación adecuado está disponible, ya que puede producir depresión de la contractilidad miocárdica y causar apnea. En raras ocasiones se han producido eventos adversos cardiorrespiratorios graves. Estos son más probables en los mayores de 60 años, las personas con insuficiencia respiratoria o deterioro de la función cardíaca, y pacientes pediátricos con inestabilidad cardiovascular, en particular cuando se administra la inyección rápidamente o con el uso de dosis elevadas.

Debe tenerse especial precaución cuando se administre MIDAZOLAM DENVER FARMA parenteral a los pacientes que representan un grupo de mayor riesgo: Adultos mayores de 60 años de edad - Pacientes debilitados o con enfermedades crónicas - Pacientes con insuficiencia respiratoria crónica - Pacientes con insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática o con insuficiencia cardíaca congestiva - Pacientes pediátricos con inestabilidad cardiovascular

Estos pacientes de alto riesgo requieren dosis más bajas (ver Posología) y deben ser monitoreados continuamente por la aparición de los primeros signos de alteraciones de las funciones vitales. Las benzodiazepinas deben utilizarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de alcohol o abuso de drogas. Al igual que con cualquier sustancia depresora del SNC con propiedades relajantes musculares, debe observarse precaución al administrar Midazolam en pacientes con miastenia gravis y debilidad muscular.

Tolerancia: Se ha reportado pérdida de eficacia, cuando Midazolam se utiliza a largo plazo en UCI.

Dependencia: Cuando se utiliza MIDAZOLAM DENVER FARMA en la sedación a largo plazo en la UCI, debe tenerse en cuenta que puede desarrollar dependencia física. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración de tratamiento.

Síntomas de abstinencia: Durante el tratamiento prolongado en la UCI, se puede desarrollar la dependencia física. Por lo tanto, la interrupción abrupta del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia tales como dolor de cabeza, dolor muscular, ansiedad, tensión, inquietud, confusión, irritabilidad, insomnio por rebote, cambios de humor, alucinaciones y convulsiones. Dado que el riesgo de síntomas de abstinencia es mayor después de la interrupción abrupta del tratamiento, se recomienda que la dosis sea reducida gradualmente.

Amnesia: Midazolam provoca amnesia anterógrada (frecuentemente este efecto es muy deseable antes y durante los procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico), cuya duración está directamente relacionada con la dosis administrada. La amnesia prolongada puede plantear problemas en pacientes ambulatorios programados para recibir el alta después de la intervención. Después de recibir MIDAZOLAM DENVER FARMA parenteral, los pacientes deben ser dados de alta del hospital o del consultorio si van acompañados por un asistente.

Reacciones paradójica: Se ha informado que Midazolam produce reacciones paradójicas como agitación, movimientos involuntarios (incluyendo convulsiones tónico-clónicas y temblor muscular), hiperactividad, hostilidad, ira, agresividad, excitación y ataque paroxístico, especialmente pacientes más susceptibles, los niños y los ancianos.

Prematuros y neonatos: Se aconseja el uso de Midazolam bajo intubación y ventilación asistida en este grupo de pacientes. Se debe evitar la inyección rápida en la población neonatal. Debido a la reducción e inmadurez de la función orgánica, estos pacientes son más propensos a sufrir los efectos respiratorios del Midazolam.

DENVER FARMA S.A

Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A

Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



DENVER FARMA

ORIGINAL

7751



INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

El metabolismo del Midazolam está predominantemente mediado por el citocromo P450 3A4. Inhibidores e inductores del CYP3A4 pueden incrementar y reducir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas de Midazolam requiriendo un ajuste de la dosis. Asimismo, debe prestarse atención al aumento o reducción de los efectos del Midazolam ante el uso concurrente con inhibidores e inductores del CYP3A4 respectivamente.

Inhibidores del CYP3A4

- *Antifúngicos azólicos*: Ketoconazol aumentó 5 veces la concentración en plasma de Midazolam por vía intravenosa mientras que la vida media terminal aumentó aproximadamente 3 veces. Midazolam parenteral debe administrarse en una UCI con estrecho monitoreo clínico y disponibilidad del tratamiento de una eventual depresión respiratoria o sedación prolongada cuando se administre conjuntamente con ketoconazol, un fuerte inhibidor de CYP3A. Se debe ajustar la dosis y administrarla en forma escalonada, especialmente si se administra una dosis única IV de Midazolam. Fluconazol e itraconazol aumentan las concentraciones plasmáticas de Midazolam intravenoso en 2-3 veces con un aumento de la vida media terminal en 2-4 veces para itraconazol y 1,5 veces para fluconazol, respectivamente. Posaconazol aumentó las concentraciones plasmáticas de Midazolam intravenoso en aproximadamente 2 veces. Voriconazol incrementa 3 veces la exposición sistémica y la vida media del Midazolam administrado por vía IV.
- *Macrólidos*: La administración conjunta de eritromicina con Midazolam incrementa la concentración plasmática de Midazolam 1,6-2 veces y prolonga su vida media 1,5-1,8 veces. Claritromicina incrementa la concentración plasmática de Midazolam 2,5 veces y prolonga su vida media 1,5-2 veces. Se recomienda ajustar las dosis de Midazolam intravenoso, especialmente si se administra en dosis altas (ver Precauciones).
- *Cimetidina y Ranitidina*: La cimetidina incrementa la concentración plasmática en estado estacionario de Midazolam en un 26 %, mientras que la ranitidina no tuvo ningún efecto. La coadministración de Midazolam y cimetidina o ranitidina no tuvo efecto clínicamente significativo en la farmacocinética y farmacodinamia de Midazolam, indicando que puede utilizarse en las dosis habituales con cimetidina y ranitidina.
- *Ciclosporina y Nitrendipina*: No hay interacción farmacocinética y farmacodinámica entre ciclosporina y Midazolam, como tampoco entre nitrendipina y Midazolam.
- *Inhibidores de la proteasa del VIH*: Saquinavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH: La administración conjunta con inhibidores del VIH incrementan las concentraciones plasmáticas de Midazolam. Considerando que la co-administración de ritonavir con liponavir incrementa las concentraciones de este último, las concentraciones plasmáticas de Midazolam intravenoso se incrementan asimismo 5.4 veces al igual que su vida media terminal.
- *Anticonceptivos orales*: La farmacocinética de Midazolam intramuscular no se vio afectada por los anticonceptivos orales.

Otras interacciones


- *Valproato de sodio*: Valproato de sodio desplaza Midazolam de sus sitios de unión con las proteínas plasmáticas y puede aumentar la respuesta al Midazolam, debiéndose ajustar la dosis de Midazolam en pacientes con epilepsia (ver Advertencias y Precauciones).
- *Lidocaína*: Midazolam no tuvo efecto sobre la unión a las proteínas plasmáticas de la lidocaína en pacientes sometidos a tratamiento antiarrítmico o a anestesia regional con lidocaína.
- *Diltiazem, atorvastatin, nefazodone*: Diltiazem incrementa la concentración plasmáticas de Midazolam un 25%, mientras que atorvastatin la incrementa 1,4 veces, y nefazodone 4,6 veces.

Drogas que inducen el CYP3A

Rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de Midazolam en un 60% así como su vida media en un 50-60% luego de 7 días de tratamiento con Rifampicina 600mg/día.

El alcohol puede aumentar el efecto sedante de Midazolam.

La administración intravenosa de Midazolam disminuye la concentración alveolar mínima (MAC) de halotano requerido para la anestesia general.


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



DENVER FARMA

ORIGINAL

7754



Embarazo y lactancia

No se dispone de datos suficientes sobre el Midazolam para evaluar su seguridad durante el embarazo. Aun cuando los estudios en animales no han demostrado teratogenicidad, se ha observado fetotoxicidad con el uso de otras benzodiazepinas. Las benzodiazepinas deben evitarse durante el embarazo a menos que no haya otra alternativa más segura. La administración de Midazolam en el último trimestre del embarazo o en dosis elevadas durante el parto produjo en el recién nacido irregularidades en la frecuencia cardíaca fetal, hipotonía, problemas de alimentación, hipotermia moderada y depresión respiratoria. Además, los bebés nacidos de madres que recibieron benzodiazepinas crónicamente durante la última etapa del embarazo pueden desarrollar dependencia física con riesgo de abstinencia durante el período postnatal.

Dado que el Midazolam pasa a la leche materna, MIDAZOLAM DENVER FARMA no se debe administrar durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La sedación, la amnesia, trastornos de la concentración y la función muscular pueden afectar negativamente la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Antes de recibir MIDAZOLAM DENVER FARMA, el paciente debe ser advertido de no conducir un vehículo o manejar una máquina hasta que se recupere.

REACCIONES ADVERSAS

Durante la administración de Midazolam se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Sistema nervioso central y periférico y desórdenes psiquiátricos: Somnolencia y sedación prolongada, disminución de la alerta, confusión, euforia, alucinaciones, fatiga, dolor de cabeza, mareos, ataxia, sedación postoperatoria, amnesia anterógrada, cuya duración está directamente relacionada con la dosis administrada. La amnesia anterógrada puede persistir hasta el final del procedimiento y en casos aislados se ha informado amnesia prolongada.

Se ha informado, en particular entre los niños y los ancianos, la presencia de reacciones paradójicas como agitación, movimientos involuntarios (incluyendo movimientos tónicos/clónicos y temblor muscular), hiperactividad, hostilidad, ira, agresividad, excitación y ataque paroxístico. Se han descrito casos de convulsiones en bebés prematuros y recién nacidos.

Trastornos del sistema gastrointestinal: Náuseas, vómitos, hipo, estreñimiento, sequedad de boca.

Trastornos cardiorrespiratorios: En raras ocasiones se han producido eventos adversos cardiorrespiratorios graves. Estos han incluido depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio y/o paro cardíaco. Tales incidentes, que amenazan la vida, es más probable que ocurra en los adultos de más de 60 años de edad y los que tienen deterioro cardíaco e insuficiencia respiratoria preexistente, en particular cuando la inyección se administra demasiado rápidamente o en dosis elevadas. Se han reportado: hipotensión, aumento moderado de la frecuencia cardíaca, efectos vasodilatadores, disnea. Después de la inyección de Midazolam se ha producido laringoespasma.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción en la piel, urticaria, prurito.

Trastornos generales: Hipersensibilidad generalizada con reacciones cutáneas y anafilácticas.

Reacción local: Eritema y dolor en el sitio de inyección, tromboflebitis, trombosis.

Dependencia: El uso de Midazolam, aun en dosis terapéuticas, puede conducir al desarrollo de dependencia. Luego de la administración IV prolongada, la discontinuación abrupta puede ir acompañada de síntomas abstinencia, incluyendo convulsiones.

SOBREDOSIS

Los síntomas de sobredosis son principalmente una intensificación de los efectos farmacológicos: somnolencia, confusión mental, letargo y relajación muscular o excitación paradójica. Como otras benzodiazepinas, la sobredosis de Midazolam puede causar, ataxia, disartria y nistagmo. Una sobredosis de Midazolam rara vez pone en peligro la vida cuando se administra solo, pero puede causar arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria, y raramente estado de coma. El coma, si ocurre, normalmente dura pocas horas, pero puede ser más prolongado y cíclico,


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

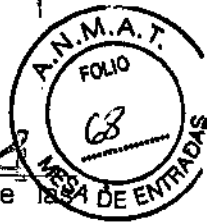
24



DENVER FARMA

ORIGINAL

775



particularmente en pacientes de avanzada edad. Los efectos de depresión respiratoria de las benzodiacepinas son más graves en pacientes con trastorno respiratorio previo.

Las benzodiacepinas aumentan los efectos de otros depresores del SNC, incluido el alcohol. Como con otras benzodiacepinas, la sobredosis no debe presentar un peligro para la vida al menos que se combine con otros depresores del SNC. Los síntomas más graves son arreflexia, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria, apnea y coma.

Tratamiento: Consiste en el monitoreo estrecho de los signos vitales y medidas de soporte para los efectos cardiorrespiratorios o depresores del SNC. Si la sobredosis es oral puede prevenirse la absorción utilizando carbón activado dentro de las primeras 1-2 horas de la ingesta, siendo indispensable la protección de la vía respiratoria para prevenir la aspiración del contenido gástrico. Ante la depresión del SNC se considerará el uso de flumazenil (antagonista de las benzodiazepinas). Flumazenil debe usarse con precaución en presencia de medicamentos que reducen el umbral convulsivo (por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos).

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

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

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

MODO DE CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, proteger de la luz.

PRESENTACION

Envase conteniendo MIDAZOLAM DENVER FARMA 15 mg/ 3 ml: 5, 25, 50 y 100 ampollas de 3 ml, siendo estas 3 últimas de Uso Exclusivo Hospitalario.

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o a la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar

-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

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.760

DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285

(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Junio 2014

Disposición ANMAT N°:

DENVER FARMA S.A.

Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A.

Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

4