República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-9574-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 27 de Noviembre de 2019

Referencia: 1-0047-0000-006623-18-8

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006623-18-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DRIMNORTH / MIDAZOLAM Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, MIDAZOLAM 5,00 mg/5 ml – 15,00 mg/3 ml; INYECTABLE (JERINGAS PRELLENADAS 5 ml) 5 mg – INYECTABLE (JERINGAS PRELLENADAS 3 ml) 15 mg; COMPRIMIDOS, MIDAZOLAM (MALEATO) 7,50 mg – 15,00 mg; aprobada por Certificado Nº 47.206.

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 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DRIMNORTH / MIDAZOLAM Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, MIDAZOLAM 5,00 mg/5 ml – 15,00 mg/3 ml; INYECTABLE (JERINGAS PRELLENADAS 5 ml) 5 mg – INYECTABLE (JERINGAS PRELLENADAS 3 ml) 15 mg; COMPRIMIDOS, MIDAZOLAM (MALEATO) 7,50 mg – 15,00 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-87231072-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-87230565-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 47.206 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

1-0047-0000-006623-18-8

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.11.27 09:09:09 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.27 09:09:19 -03:00

A.N.M.A.T.
FOLIO
281
MESA DE ENTRADAS

Laboratorio Internacional Argentino SA

Proyecto de Prospecto
Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

"DRIMNORTH"
MIDAZOLAM

INYECTABLE - COMPRIMIDOS

FÓRMULAS:

COMPRIMIDOS:	"7,5 mg"	"15 mg"
Cada comprimido contiene:		
Midazolam (Maleato)	7,50 mg	15,00 mg
Lactosa	92,60 mg	84,00 mg
Celulosa Microcristalina	69,30 mg	67,60 mg
Almidón Pregelatinizado	25,00 mg	25,00 mg
Estearato de Magnesio	1,90 mg	2,00 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	2,50 mg	2,50 mg
Dióxido de Titanio	1,25 mg	1,25 mg
Carbowax 6000	1,00 mg	1,00 mg
Talco	1,25 mg	1,25 mg
Indico Carmin 85%	------	0,05 mg

INYECTABLE:	*"5 mg"*	*"15 mg"*
Cada ampolla contiene:		
Midazolam	5,00 mg	15,00 mg
Cloruro de Sodio	45,00 mg	15,00 mg
Ácido Clorhídrico (25%)	4,09 mg	12,27 mg
Hidróxido de Sodio 1N c.s.p.	pH 3.3	pH 3.3
Agua Bidestilada c.s.p.	5,00 ml	3,00 ml

JERINGAS PRELLENADAS MONOCOMPARTIMENTADAS	*"5 mg"*	*"15 mg"*
Cada Jeringa Prellenada contiene:		
Midazolam	5,00 mg	15,00 mg
Cloruro de Sodio	45,00 mg	15,00 mg
Ácido Clorhídrico (25%)	4,09 mg	12,27 mg
Hidróxido de Sodio 1N c.s.p.	pH 3.3	pH 3.3
Agua Bidestilada c.s.p.	5,00 ml	3,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Hipnóticos y sedantes: derivados de las benzodiacepinas. (CÓDIGO ATC: NO5 CD)

INDICACIONES

MIDAZOLAM es un inductor del sueño de acción breve que está indicado:

Para los adultos:
• SEDACIÓN CONSCIENTE antes y durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos con o sin anestesia local.
• ANESTESIA
- Premedicación antes de la inducción de la anestesia.

PAULA FERNÁNDEZ
APODERADA
FARMACÉUTICA M.N. 15895
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 282 MESA DE ENTRADAS

- Inducción de la anestesia.
- Como componente sedante en la anestesia combinada.
• SEDACIÓN EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

Para los niños:

• 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.

Acción Farmacológica:

Midazolam es un medicamento inductor del sueño caracterizado por un rápido inicio y una corta duración de la acción. También ejerce efectos ansiolíticos, hipnóticos, relajantes musculares y antiepilépticos. Midazolam afecta a la función psicomotriz tras la administración de una única y/o múltiples dosis pero produce mínimos cambios hemodinámicos.

Al igual que ocurre con otras benzodiazepinas, se cree que los efectos de Midazolam son debidos principalmente a su unión agonista con los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABAA) en el Sistema Nervioso Central. Se piensa que las benzodiazepinas no activan directamente los receptores GABAA, sino que previamente necesitan unirse al ligando endógeno (ácido gamma-aminobutírico) para producir su efecto.

El midazolam es un derivado del grupo de las inmidazobenzodiazepinas. La base libre es una sustancia lipófila poco soluble en agua.
El nitrógeno básico en la posición 2 de la estructura del anillo de la imidazobenzodiazepina permite que el principio activo del midazolam forme sales hidrosolubles con ácidos. Estos producen una disolución para inyección estable y bien tolerada.

La acción farmacológica del midazolam se caracteriza por una duración breve a causa de la rápida transformación metabólica. El midazolam ejerce un efecto sedante y somnífero de intensidad pronunciada. También ejerce un efecto ansiolítico, anticonvulsivante y miorrelajante.

Después de la administración IM o IV se produce una amnesia anterógrada breve (el paciente no recuerda los acontecimientos acaecidos durante la actividad máxima del compuesto).

FARMACOCINÉTICA COMPRIMIDOS

Absorción

Midazolam se absorbe rápida y completamente tras su administración vía oral.
Debido a un sustancial efecto de primer paso, la biodisponibilidad absoluta del midazolam oral oscila entre el 30-70%. Los parámetros farmacocinéticos del midazolam son lineales en el rango de dosis: 7,5-20 mg.
Después de la administración de una dosis de 15 mg se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 70-120 ng/ml en una hora. La ingestión de alimento prolonga el tiempo (aproximadamente en una hora) para alcanzar la concentración plasmática más alta. Esto indica una reducción de la tasa de absorción del midazolam. La semivida de absorción es de 5 a 20 minutos.

Distribución

PAULA FERNÁNDEZ
APODERADA
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICA M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

La distribución a tejidos del midazolam es muy rápida y en la mayoría de los casos la fase de distribución no es aparente o finaliza en 1-2 horas tras la administración oral. En estado de equilibrio, el volumen de distribución varía entre 0,7 y 1,2 l/kg. Aproximadamente del 96-98% del midazolam se une a las proteínas plasmáticas. La fracción principal de la unión a las proteínas plasmáticas se debe a la albúmina. Existe un paso lento y no significativo del midazolam hacia el líquido cefalorraquídeo. En humanos el midazolam ha mostrado que atraviesa la placenta lentamente y entra en la circulación fetal. En la leche materna se encuentran pequeñas cantidades de midazolam.

Metabolismo o Biotransformación

El midazolam se elimina casi por completo por biotransformación. En orina se excreta como fármaco inalterado menos del 1% de la dosis administrada. El midazolam es hidroxilado por la isoenzima del citocromo P450 CYP3A. Las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5 participan activamente en el metabolismo hepático oxidativo del midazolam.

Hay dos principales metabolitos oxidados, el 1'-hidroximidazolam (también llamado α-hidroximidazolam) y el 4-hidroximidazolam. El 1'-hidroximidazolam es el principal metabolito en plasma y en orina. Del 60 al 80% de la dosis es glucuronizado y se excreta en la orina como conjugado del 1'-hidroximidazolam. Las concentraciones plasmáticas del 1'-hidroximidazolam pueden alcanzar el 30-50% del compuesto inicial. El 1'-hidroximidazolam es farmacológicamente activo y contribuye significativamente (alrededor de un 34%) a los efectos del midazolam oral.

Investigaciones previas no mostraron un polimorfismo genético clínicamente relevante en el metabolismo oxidativo de midazolam.

Eliminación

En voluntarios jóvenes sanos, la semivida de eliminación del midazolam oscila entre 1,5 y 2,5 horas. El midazolam es un medicamento que no se acumula en el organismo cuando se administra una vez al día. La administración repetida de midazolam no produce inducción enzimática.

La semivida de eliminación del 1'-hidroximidazolam es inferior a 1 hora.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La semivida de eliminación del midazolam en varones mayores de 60 años aumentó significativamente 2,5 veces en comparación con pacientes varones jóvenes. En pacientes varones ancianos el aclaramiento total del midazolam se vio significativamente reducido y la biodisponibilidad oral de los comprimidos aumentó significativamente. Sin embargo, estas diferencias significativas no se observaron en mujeres ancianas en comparación con pacientes más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia hepática

La farmacocinética del midazolam se vio significativamente modificada en pacientes con insuficiencia hepática crónica, incluyendo cirrosis hepática avanzada. En particular, la semivida de eliminación se prolongó y la biodisponibilidad absoluta del midazolam oral se vio significativamente aumentada en pacientes cirróticos en compara-

FOLIO
284
MESA DE ENTRADAS

ción con el grupo control como consecuencia de una disminución del aclaramiento hepático. Por tanto, el midazolam oral debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética del midazolam no se vio alterada en pacientes con insuficiencia renal crónica. Sin embargo, el principal metabolito del midazolam, el 1'-hidroximidazolam glucurónido que se excreta a través del riñón, se acumula en pacientes con insuficiencia renal crónica grave. Esta acumulación produce una sedación prolongada. Por consiguiente, el midazolam oral debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes obesos

El volumen de distribución del midazolam aumenta en pacientes obesos. Como consecuencia, la media de la semivida de eliminación del midazolam es mayor en pacientes obesos que en pacientes no obesos (5,9 frente a 2,3 horas). La biodisponibilidad oral de los comprimidos de midazolam no fue diferente en pacientes obesos en comparación con pacientes no obesos.

FARMACOCINÉTICA INYECTABLE

Absorción después de la inyección IM:
La absorción del midazolam en el tejido muscular es rápida y completa. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 30 minutos. La biodisponibilidad absoluta tras la inyección IM es superior al 90%.

Absorción después de la administración rectal:
Tras la administración rectal el midazolam se absorbe con rapidez. Se alcanza la concentración plasmática máxima en 30 minutos aproximadamente. La biodisponibilidad absoluta es de un 50%.

Distribución:
Cuando el midazolam se inyecta IV, la curva de concentración plasmática-tiempo se caracteriza por una o dos fases de distribución diferentes. El volumen de distribución en estado de equilibrio es de 0,7-1,2 l/kg. El 96-98% del midazolam se une a las proteínas plasmáticas. La fracción principal de la unión a las proteínas plasmáticas se debe a la albúmina. Existe un paso lento e insignificante del midazolam al líquido cefalorraquídeo. En el caso de los seres humanos se ha demostrado que el midazolam atraviesa la placenta con lentitud y penetra en la circulación fetal. Se han encontrado pequeñas cantidades de midazolam en la leche humana.

Metabolismo:
El midazolam se elimina casi por completo mediante biotransformación. Se ha calculado que la fracción de la dosis extraída por el hígado es del 30-60%. El midazolam es hidroxilado por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 y el principal metabolito urinario y plasmático es el alfa-hidroximidazolam. Las concentraciones plasmáticas de alfa-hidroximidazolam representan el 12% de las del compuesto original. El alfa-hidroximidazolam es farmacológicamente activo, pero contribuye solo en un grado mínimo (alrededor del 10%) a los efectos del midazolam por vía intravenosa.

PAULA FERNÁNDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15605
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

Eliminación:

En el caso de voluntarios sanos, la semivida de eliminación del midazolam es de 1,5 a 2,5 horas. El aclaramiento plasmático es de 300-500 ml/min. El midazolam se elimina fundamentalmente por vía renal (60-80% de la dosis inyectada) y se recupera como alfa-hidroximidazolam glucuroconjugado. Menos del 1% de la dosis se recupera en la orina como fármaco sin modificar. La semivida de eliminación del alfa-hidroximidazolam es inferior a 1 hora. Cuando el midazolam se administra en perfusión IV, su cinética de eliminación no difiere de la correspondiente a la inyección en bolo.

Farmacocinética en el caso de poblaciones especiales:

Personas de edad avanzada:

En el caso de los adultos mayores de 60 años, la semivida de eliminación puede prolongarse hasta cuatro veces.

Niños:
La velocidad de absorción rectal de los niños es parecida a la de los adultos, pero la biodisponibilidad es menor (5-18%). La semivida de eliminación tras la administración IV y rectal es menor en el caso de los niños de 3-10 años (1-1,5 horas) que en el caso de los adultos. La diferencia concuerda con un incremento de la depuración metabólica en el caso de los niños.

Recién nacidos:
En el caso de los recién nacidos la semivida de eliminación es, en promedio, de 6-12 horas, probablemente por la inmadurez del hígado, y la depuración está disminuida.

Obesos:
La semivida media es mayor entre los pacientes obesos que entre los no obesos (5,9 frente a 2,3 horas). Ello obedece a un incremento aproximadamente del 50% del volumen de distribución corregido por el peso corporal total. La eliminación no es significativamente diferente entre los obesos con respecto a los no obesos.

Pacientes con insuficiencia hepática:
La semivida de eliminación de los pacientes cirróticos puede ser más prolongada y la depuración puede ser menor en comparación con voluntarios sanos.

Pacientes con insuficiencia renal:
La semivida de eliminación de los pacientes con insuficiencia renal crónica es parecida a la de los voluntarios sanos.

Pacientes gravemente enfermos:
La semivida de eliminación del midazolam se prolonga hasta 6 veces en el caso de los pacientes gravemente enfermos.

Pacientes con insuficiencia cardíaca:
La semivida de eliminación es más prolongada en el caso de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que entre las personas sanas.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN COMPRIMIDOS:
Comprimidos:

Las formas inyectables deben ser manejadas por profesionales entrenados y en ámbitos adecuados para esa utilización dentro de los márgenes de seguridad.

A.N.M.A.T. FOLIO 286 MESA DE ENTRADAS

Vía oral.
La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. En general, la duración del tratamiento varía desde unos cuantos días hasta un máximo de 2 semanas.
En algunos casos, es necesario extender el tratamiento más allá del período máximo; en estas circunstancias, hay que revisar previamente la situación clínica del enfermo. Midazolam debe administrarse inmediatamente antes de dormir debido a su rápido comienzo de acción.
Midazolam puede tomarse en cualquier momento del día, asegurando que el paciente pueda tener al menos 7-8 horas de sueño sin ser molestado.
El proceso de reducción gradual de la dosis se debe ajustar en cada paciente. El tratamiento con Midazolam no debe ser suspendido de forma brusca.

Posología
Rango posológico: 7,5 – 15 mg al día.
El tratamiento debe iniciarse con la dosis mínima recomendada. Nunca debe excederse la dosis máxima porque aumenta el riesgo de reacciones adversas del SNC incluyendo probablemente depresión cardiovascular y respiratoria clínicamente relevante.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada y/o debilitados
La dosis recomendada en pacientes de edad avanzada y/o debilitados es de 7,5 mg al día.
El efecto sedante fue mayor en los pacientes ancianos, por lo que también pueden tener un mayor riesgo de depresión cardio-respiratoria. Por consiguiente, Midazolam debe utilizarse con mucha precaución en estos pacientes, y se debe considerar la administración de una dosis menor si fuera necesario.

Pacientes con insuficiencia hepática
La dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es de 7,5 mg al día. DDoorrmmiiccuumm ssee debe administrarr con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe considerar la administración de una dosis menor si fuera necesario.

Pacientes con insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal grave se puede producir acumulación del principal metabolito del midazolam, el 1´- hidroximidazolam glucurónido, produciéndose una sedación más prolongada y evidente incluyendo probablemente depresión cardiovascular y respiratoria clínicamente relevante. Por consiguiente Midazolam debe dosificarse con precaución en este grupo de pacientes.
La dosis recomendada es de 7,5 mg y se debe considerar la administración de una dosis menor si fuera necesario.

Forma de administración
Los comprimidos deben ingerirse enteros con algún líquido.

Inyectable:

El midazolam es un potente sedante que requiere ajuste de la dosis y administración lenta. Se recomienda encarecidamente adaptar la dosis para obtener sin problemas el grado deseado de sedación según las necesidades clínicas, el estado físico, la edad y los fármacos concomitantes. En el caso de los adultos mayores de 60 años, los pacientes debilitados o con enfermedades crónicas y los pacientes pediátricos hay que determinar con precaución la dosis y tener en cuenta los factores de riesgo relacionados con cada paciente. En la tabla siguiente se muestran las dosis habituales. En el texto situado a continuación de la tabla se facilitan más detalles.

ABOGADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

POSOLOGÍA HABITUAL

Indicación	**Adultos < 60 años**	**Adultos ≥ 60 años / debilitados o con enfermedades crónicas**	**Niños**
Sedación consciente	*IV* Dosis inicial: 2-2,5 mg Dosis de ajuste: 1 mg Dosis total: 3,5-7,5 mg	*IV* Dosis inicial: 0,5-1 mg Dosis de ajuste: 0,5-1 mg Dosis total: < 3,5 mg	*IV para pacientes de 6 meses-5 años* Dosis inicial: 0,05-0,1 mg/kg Dosis total: < 6 mg *IV para pacientes de 6-12 años* Dosis inicial: 0,025-0,05 mg/kg Dosis total: < 10 mg *rectal > 6 meses* 0,3-0,5 mg/kg *IM 1-15 años* 0,05-0,15mg/kg
Premedicación de la anestesia	*IM* 0,07-0,1 mg/kg	*IM* 0,025-0,05 mg/kg	*rectal > 6 meses* 0,3-0,5 mg/kg *IM 1-15 años* 0,08-0,2 mg/kg
Inducción de la anestesia	*IV* 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 sin premedicación)		*IV* 0,1-0,2 mg/kg (0,15-0,3 sin premedicación)
Componente sedante en la anestesia combinada	*IV* dosis intermitentes de 0,03-0,1 mg/kg o perfusión continua de 0,03-0,1 mg/kg/h		*IV* dosis inferiores a las recomendadas para adultos < 60 años
Sedación en la UCI	*IV* Dosis inicial: 0,03-0,3 mg/kg en incrementos de 1-2,5 mg Dosis de mantenimiento: 0,03-0,2 mg/kg/h		*IV para recién nacidos < 32 semanas de edad de gestación* 0,03 mg/kg/h *IV para recién nacidos > 32 semanas y niños de hasta 6 meses* 0,06 mg/kg/h *IV para pacientes > 6 meses de edad* Dosis inicial: 0,05-0,2 mg/kg Dosis de mantenimiento: 0,06-0,12 mg/kg/h

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 inyección rápida en una sola embolada. 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 arreglo a las necesidades individuales. El medicamento empieza a actuar aproximadamente 2 minutos después de la inyección. Se obtiene un efecto máximo en un plazo de 5 a 10 minutos

Adultos:

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - MN 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

FOLIO
288
HOJA DE ENTRADAS

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

Niños:
Administración IV: la dosis de midazolam debe ajustarse con lentitud hasta obtener el efecto clínico deseado. La dosis inicial de midazolam debe administrarse durante 2 ó 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 se necesita más sedación, hay que continuar ajustando la posología con pequeños incrementos 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: los niños menores de 6 meses 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 los niños menores de 6 meses.

• Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad: dosis inicial de 0,05 a 0,1 mg/kg. Puede ser necesaria una dosis total de hasta 0,6 mg/kg para conseguir la sedación deseada, pero la dosis total no debe exceder de 6 mg. Las dosis superiores pueden asociarse con sedación prolongada y riesgo de hipoventilación.

• Pacientes pediátricos de 6 a 12 años: dosis inicial de 0,025 a 0,05 mg/kg. Puede ser necesaria una dosis total de hasta 0,4 mg/kg que no exceda de 10 mg. 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.

Administración rectal: la dosis total de midazolam suele variar entre 0,3 y 0,5 mg/kg. La administración rectal de la solución de la ampolla se realiza 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 10 ml. La dosis total debe administrarse de una vez, y hay que evitar la administración rectal repetida.
No se recomienda el uso para niños menores de 6 meses, pues apenas se dispone de datos de esta población.

Administración IM: las dosis empleadas varían entre 0,05 y 0,15 mg/kg. Habitualmente, no es necesaria una dosis total superior a 10,0 mg. Esta vía sólo se debe utilizar en casos excepcionales. Es preferible 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 1 mg/ml. Las concentraciones superiores deben diluirse hasta 1 mg/ml

POSOLOGÍA PARA LA ANESTESIA

PAULA FERNÁNDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A

A.N.M.A.T. FOLIO 289 MESA DE ENTRADAS

PREMEDICACIÓN

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, preferentemente por vía rectal en el caso de los niños (véase a continuación). Es obligatorio observar atentamente al paciente después de administrar la premedicación, por 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 de estado físico I y II de ASA y menores de 60 años es de 0,07 a 0,1 mg/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 0,05 mg/kg. La dosis habitual es de 2 a 3 mg

Niños:

Administración rectal: La dosis total de midazolam, habitualmente de 0,3 a 0,5 mg/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 10 ml.

Administración IM: como 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 0,2 mg/kg de midazolam administrado IM resulta eficaz e inocua. En el caso de los niños de 1 a 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, pues apenas se dispone de datos 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 1 mg/ml. Las concentraciones mayores deben diluirse hasta 1 mg/ml.

INDUCCIÓN

Adultos:

Cuando se emplea midazolam para la inducción de la anestesia antes de haber administrado otros anestésicos, la respuesta individual es variable. La dosis debe adaptarse al efecto deseado con arreglo 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 en incrementos. Hay que inyectar cada incremento de no más de 5 mg durante 20 a 30 segundos, dejando 2 minutos entre los incrementos sucesivos

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

A.N.M.A.T. FOLIO 290 MESA DE ENTRADAS

• Para los adultos menores de 60 años, una dosis IV de 0,15 a 0,2 mg/kg suele ser suficiente. Para los adultos no premedicados menores de 60 años, la dosis puede ser mayor (0,3 a 0,35 mg/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 0,6 mg/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 0,1 a 0,2 mg/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 0,3 mg/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 0,25 mg/kg.

COMPONENTE SEDANTE EN LA ANESTESIA COMBINADA

Adultos:
El midazolam se puede administrar como un componente sedante en anestesia combinada 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.

SEDACIÓN EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

El grado deseado de sedación se alcanza mediante ajuste gradual del midazolam, seguido de perfusión continua o embolada intermitente, con arreglo a las necesidades clínicas, el estado físico, la edad y los fármacos concomitantes (véase 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Adultos:
Dosis inicial IV. Se deben administrar 0,03 a 0,3 mg/kg con lentitud en incrementos. Cada incremento de 1 a 2,5 mg debe inyectarse durante 20 a 30 segundos, dejando 2 minutos entre los incrementos sucesivos. En el caso de los pacientes con hipovolemia, vasoconstricción e hipotermia, debe reducirse u omitirse la dosis inicial. Cuando el midazolam se administra con analgésicos potentes, estos deben aplicarse primero, de forma que los efectos sedantes del midazolam se puedan adaptar sin problemas al margen de la sedación causada por el analgésico.

Dosis de mantenimiento IV. Las dosis pueden variar entre 0,03 y 0,2 mg/kg/h. En el caso de los pacientes con hipovolemia, vasoconstricción o hipotermia se debe reducir la dosis de mantenimiento. Hay que evaluar con regularidad el grado de sedación. Con una sedación prolongada puede aparecer tolerancia, lo que implicaría la necesidad de aumentar la dosis

Niños mayores de 6 meses:
En el caso de los pacientes pediátricos intubados y ventilados se debe administrar con lentitud una dosis inicial de 0,05 a 0,2 mg/kg IV durante al menos 2 ó 3 minutos para establecer el efecto clínico deseado. El midazolam no debe administrarse como una dosis intravenosa rápida. Tras la dosis inicial se debe proceder a una perfusión IV continua de 0,06 a 0,12 mg/kg/h (1 a 2 µg/kg/min). Si es necesario, se puede aumentar o disminuir la velocidad de perfusión (generalmente un 25% de la velocidad de perfusión inicial o posterior), o pueden administrarse dosis IV complementarias de midazolam para incrementar o mantener el efecto deseado.
Al iniciar la perfusión de midazolam a pacientes con afectación hemodinámica, hay que ajustar la dosis inicial habitual en pequeños incrementos y vigilar al paciente para descartar inestabilidad hemodinámica, por ejemplo, hipotensión. Estos pacientes son también vulnerables a los efectos depresores respiratorios del midazolam y requieren una vigilancia cuidadosa de la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

FOLIO 291 MESA DE ENTRADAS

Recién nacidos y niños de hasta 6 meses de edad:

El midazolam debe administrarse en una perfusión IV continua, empezando con 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) en el caso de los recién nacidos con una edad de gestación < 32 semanas o 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) para los recién nacidos con una edad de gestación > 32 semanas y niños de hasta 6 meses.

No se recomiendan dosis de choque intravenosas para los lactantes prematuros, los recién nacidos y los niños de hasta 6 meses. La perfusión puede realizarse con mayor rapidez durante las primeras horas para establecer las concentraciones plasmáticas terapéuticas. Es necesario revisar atentamente y con frecuencia la velocidad de perfusión, sobre todo después de las primeras 24 horas, a fin de administrar la mínima dosis eficaz posible y reducir las posibilidades de acumulación del fármaco.

Es necesario vigilar atentamente la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

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

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes incluidos
- Miastenia gravis
- Insuficiencia respiratoria grave
- Síndrome de apnea del sueño
- Niños
- Insuficiencia hepática grave
- Tratamiento concomitante con ketoconazol, itraconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo las formulaciones de inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir.

ADVERTENCIAS

Debe informarse a los pacientes de las siguientes advertencias y precauciones:

Tolerancia

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede producirse una cierta pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos de las benzodiazepinas de corta duración de acción

Dependencia

El tratamiento con Midazolam puede conducir al desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración de tratamiento; también es mayor en pacientes con antecedentes de alcoholismo y/o drogadicción

Abstinencia

El síndrome de abstinencia puede consistir en cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, el ruido y contacto físico, alucinaciones o convulsiones.

El riesgo de síndrome de abstinencia / insomnio de rebote es mayor tras finalizar el tratamiento bruscamente, por lo que se recomienda disminuir gradualmente la dosis.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento con benzodiazepinas hipnóticas debe ser lo más corta posible y no debe exceder de 2 semanas. El proceso de reducción gradual de la dosis se debe ajustar en cada paciente. Nunca debe prolongarse el tratamiento más de este periodo sin una reevaluación de la situación del paciente.

Insomnio de rebote

PAULA FERNANDEZ SOLDERA
DIRECTORA TECNICA
FARMACEUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

FOLIO 292 AREA DE ENTRADAS

Cuando se interrumpe el tratamiento con Midazolam, el insomnio puede reaparecer, posiblemente con una mayor intensidad que antes de empezar el tratamiento ("insomnio de rebote"). El insomnio de rebote, un síndrome de carácter transitorio, puede estar acompañado de otras reacciones incluyendo cambios de humor, ansiedad e intranquilidad. El riesgo de un fenómeno de rebote es mayor tras finalizar el tratamiento bruscamente. Por consiguiente, se recomienda disminuir gradualmente la dosis de Midazolam.
Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo disminuir la dosis progresivamente. Además, es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación.
Al utilizar benzodiazepinas de acción corta, puede suceder que el cuadro de retirada se manifieste con niveles plasmáticos terapéuticos, especialmente si la dosis utilizada era alta.

Amnesia
Midazolam puede causar amnesia anterógrada, lo que ocurre más frecuentemente en las primeras horas tras ingerir el medicamento. Con el fin de disminuir el riesgo asociado, los pacientes deben asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 7-8 horas.

Efectos residuales
En pacientes estándar tras la administración oral de Midazolam, no se abserva efecto residual ya que la dosis no puede ser mayor de 15 mg/día y al paciente se le asegura al menos de 7 a 8 horas de sueño sin ser molestado. Esto se confirma mediante la observación clínica utilizando métodos farmacológicos sensibles.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas
Las benzodiazepinas pueden producir reacciones paradójicas tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, y más raramente delirios, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento.

Estas reacciones son más frecuentes en los ancianos.

PRECAUCIONES
Grupos especiales de pacientes
En pacientes ancianos y/o debilitados, así como en pacientes con insuficiencia cardiovascular o respiratoria, la dosis recomendada es de 7,5 mg. Estos pacientes pueden ser más sensibles a los efectos adversos clínicos del midazolam tales como depresión cardiorrespiratoria. Por lo tanto, Midazolam debe utilizarse con mucha precaución en estos grupos de pacientes y se debe considerar la administración de una dosis menor si fuera necesario.

Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica. Las benzodiazepinas no deben utilizarse solas para el tratamiento de la depresión o de la ansiedad asociada a depresión (riesgo de suicidio).

Uso concomitante de alcohol/depresores del SNC
Debe evitarse el uso concomitante de Midazolam con alcohol y/o depresores del SNC. Este uso concomitante puede aumentar los efectos clínicos de Midazolam incluyendo posiblemente sedación intensa, depresión respiratoria clínicamente relevante y/o cardiovascular.

Antecedentes de alcoholismo o drogadicción
Midazolam debe evitarse en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

Coadministración con medicamentos que alteran la actividad del CYP3A

PAULA FERNÁNDEZ
APOTERRADO
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICA - M.N. 13695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

La farmacocinética del midazolam se ve alterada en pacientes que reciben de forma concomitante compuestos que inhiben o inducen el CYP3A. Como consecuencia, los efectos clínicos y los efectos adversos pueden verse aumentados o disminuidos.

Intolerancia a la lactosa
Midazolam 7,5 mg comprimidos contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción farmacocinética

Debido a que el midazolam es metabolizado casi exclusivamente por el citocromo P450 3A (CYP3A), los moduladores del CYP3A tienen el potencial de alterar las concentraciones plasmáticas y posteriormente los efectos clínicos del midazolam.
Cuando se coadministra con un inhibidor del CYP3A, los efectos clínicos del midazolam oral pueden verse aumentados, así como prolongarse su efecto en el tiempo, por lo que puede ser necesaria una dosis menor. Por el contrario, cuando se se coadministra con un inductor del CYP3A, el efecto del midazolam puede verse debilitado, y puede disminuir su efecto en el tiempo, por lo que puede ser necesaria una dosis mayor.
En caso de inducción del CYP3A e inhibición irreversible (llamado inhibición basada en el mecanismo), el efecto sobre la farmacocinética del midazolam puede persistir desde varios días a varias semanas tras la administración del modulador del CYP3A. Ejemplos: claritromicina, eritromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, verapamilo, diltiazem.

La exposición a midazolam no se modifica de forma significativa durante la coadministración con etinilestradiol/norgestrel (inhibidores basados en el mecanismo) utilizados como contraceptivos orales.

- Inhibidores muy potentes: El AUC del midazolam aumenta más de 10 veces y Cmax aumenta más de 3 veces. Los siguientes medicamentos se incluyen dentro de esta categoría: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir:

Está contraindicada la administración concomitante de midazolam por vía oral con inhibidores muy fuertes del CYP3A.

- Inhibidores potentes: El AUC del midazolam aumenta de 5 a 10 veces y Cmax aumenta más de 3 veces.

- Inhibidores moderados: El AUC del midazolam aumenta de 2 a 5 veces y Cmax aumenta de 2 a 3 veces. Los siguientes medicamentos son inhibidores moderados: fluconazol, claritromicina, telitromicina, eritromicina, diltiazem, verapamilo, nefazodona, aprepitant, tabimorelina.

La administración concomitante de midazolam con inhibidores potentes y moderados del CYP3A requiere una evaluación cuidadosa de las condiciones del paciente, ya que pueden influir en las reacciones adversas potenciales de midazolam

- Inhibidores débiles: El AUC del midazolam aumenta de 1,25 a menos de 2 veces o Cmax aumenta de 1,25 a menos de 2 veces. Los siguientes medicamentos y fitoterápicos se incluyen en esta categoría: posaconazol, roxitromicina, cimetidina, ranitidina, fluvoxamina, bicalutamida, propiverina, jugo de pomelo, echinacea purpurea, sello de oro.

PAULA FERNÁNDEZ
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

A.N.M.A.T. FOLIO 294 MESA DE ENTRADAS

La administración concomitante de midazolam con inhibidores débiles del CYP3A generalmente no suele producir un cambio relevante en el efecto clínico del midazolam.

Medicamentos inductores del CYP3A
Los pacientes que reciben midazolam en combinación con inductores del CYP3A pueden requerir una dosis más alta de midazolam, en concreto si se coadministra midazolam con inductores potentes del CYP3A. Los siguientes medicamentos son inductores potentes del CYP3A: rifampicina, carbamazepina y fenitoína mientras que entre los inductores moderados del CYP3A se incluyen el efavirenz y la hierba de San Juan.

Interacción farmacodinámica
La coadministración del midazolam con otros agentes sedantes/hipnóticos tiene probablemente como resultado un aumento de los efectos sedantes/hipnóticos. Como agentes sedantes/hipnóticos se incluye el alcohol, opiáceos/opioides (cuando se utilicen como analgésicos, antitusivos o tratamientos sustitutivos), antipsicóticos, otras benzodiazepinas utilizadas como ansiolíticos o hipnóticos, barbitúricos, propofol, ketamina, etomidato; antidepresivos sedantes, antihistamínicos y medicamentos antihipertensivos de acción central. El midazolam disminuye la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos inhalados.
Cuando se coadministra midazolam con depresores del SNC incluyendo el alcohol, también puede producirse un aumento de los efectos adversos tales como la sedación y depresión cardiorrespiratoria. Debe evitarse la combinación de alcohol y midazolam.

Clasificación de los inhibidores CYP3A
Los inhibidores CYP3A pueden clasificarse de acuerdo a la intensidad de su efecto inhibitorio y a la importancia de las modificaciones clínicas que se producen cuando se coadministran con midazolam oral:

Los medicamentos que aumentan el estado de alerta/memoria tales como la fisostigmina, inhibidor de la acetilcolinesterasa (AchE), revierten los efectos hipnóticos del midazolam. De la misma manera, 250 mg de cafeína revierten en parte el efecto sedante del midazolam.
En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.

Fertilidad, embarazo y lactancia
No existen datos suficientes para valorar la seguridad de midazolam en el embarazo y en la lactancia.
Se debe evitar el uso de benzodiazepinas durante el embarazo a menos que no exista otra alternativa más segura.
Si el producto se prescribe a una mujer que pudiera quedarse embarazada durante el tratamiento, se le recomendará que a la hora de planificar un embarazo o de detectar que está embarazada, contacte con su médico para proceder a la retirada del tratamiento.
Se han notificado irregularidades en la frecuencia cardíaca del feto, hipotonía, dificultades de succión e hipotermia y depresión respiratoria moderada en el neonato debido a la administración de midazolam en el último trimestre del embarazo o a altas dosis durante el parto.
Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas de forma crónica durante el último periodo del embarazo pueden desarrollar dependencia física, pudiendo desencadenarse un síndrome de abstinencia en el período postnatal.
Debido a que las benzodiazepinas se excretan por la leche materna, su uso está contraindicado en madres lactantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria puede verse negativamente afectada por la sedación, amnesia, dificultad en la concentración y deterioro de la función muscular que pueden aparecer como consecuencia del tratamiento. Además, los períodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta.

PAULA FERNANDEZ
APOD...
FARMACÉUTICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

FOLIO 295 ENTRADAS

REACCIONES ADVERSAS:

Se han notificado (*frecuencia desconocida, no se puede estimar a partir de los datos disponibles*) las siguientes reacciones adversas cuando se administra midazolam por vía oral:

Las categorías de las frecuencias son las siguientes:
Muy frecuentes: ≥1/10
Frecuentes: ≥1/100 a <1/10
Poco frecuentes: ≥1/1.000 a <1/100
Raras: ≥/10.000 a <1/1.000
Muy raras: <1/10.000
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:	
frecuencia no conocida	Hipersensibilidad, aannggiiooeeddeemmaa
Trastornos psiquiátricos:	
frecuencia no conocida	Estados de confusión***, trastorno emocional*** Trastornos de la líbido Depresión (la utilización de benzodiazepinas puede des-enmascarar una depresión preexistente) Intranquilidad*, agitación*, irritabilidad*, agresividad*, delirio*, ira*, pesadillas*, alucinaciones*, psicosis*, comportamiento inadecuado Dependencia física y síndrome de retirada Abuso
Trastornos del sistema nervioso:	
frecuencia no conocida	Somnolencia***, cefalea***, vértigos***, disminución de la alerta***, ataxia*** Sedación (post-quirúrgica) Amnesia anterógrada**
Trastornos oculares	
frecuencia no conocida	Diplopia***
Trastornos cardiacos	
frecuencia no conocida	Paro cardíaco, insuficiencia cardiaca
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido con-juntivo	
frecuencia no conocida	Debilidad muscular***
Trastornos respiratorios	

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

A.N.M.A.T. FOLIO 296 MESA DE ENTRADAS

frecuencia no conocida	Depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales	
frecuencia no conocida	Alteraciones gastrointestinales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
frecuencia no conocida	Alteraciones cutáneas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
frecuencia no conocida	Fatiga***
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
frecuencia no conocida	Caídas, fracturas****

Dependencia: el uso de midazolam (incluso a dosis terapéuticas) puede desarrollar dependencia física. La interrupción del tratamiento puede provocar síndrome de abstinencia o efecto de rebote como insomnio de rebote, cambios de humor, ansiedad e inquietud (ver advertencias y precauciones especiales de empleo).

Puede desarrollarse dependencia física. Se han notificado casos de abuso en personas politoxicómanas

*Este tipo de reacciones paroxísticas se han notificado principalmente con el uso de benzodiazepinas o derivados benzodiazepínicos. Si este fuese el caso se debe interrumpir el uso del fármaco. Es más frecuente la aparición de estos efectos en pacientes de edad avanzada.
** La amnesia anterógrada puede aparecer a dosis terapéuticas. El riesgo aumenta a dosis más altas. Los efectos anestésicos pueden estar asociados con un comportamiento inapropiado.
*** Estos efectos se producen predominantemente al comienzo del tratamiento y desaparecen generalmente con la administración repetida.
**** El riesgo de caídas y fracturas es mayor en aquellos pacientes que tomen concomitantemente otros sedantes (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.

SOBREDOSIFICACIÓN
Comprimidos:

Síntomas

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

Tratamiento

PAULA FERNÁNDEZ
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

Se deben monitorizar los signos vitales del paciente y establecer medidas de soporte en función de su estado clínico. En especial, algunos pacientes pueden requerir un tratamiento sintomático para paliar los efectos cardiorrespiratorios o los efectos sobre el sistema nervioso central causados por la sobredosis.
Para prevenir una absorción posterior del medicamento se debe utilizar un método apropiado como p.ej. el tratamiento con carbón activo en las primeras 1-2 horas. Si se usa carbón activo es imprescindible mantener las vías respiratorias despejadas en pacientes somnolientos. Como medida excepcional se podría considerar el lavado gástrico en casos de sobredosis por ingestión concomitante de varios medicamentos.
Si la depresión del SNC es intensa se puede considerar el uso de flumazenilo (Anexate), un antagonista benzodiazepínico. Sólo debe administrarse bajo estrecha monitorización. Tiene una semivida corta (alrededor de 1 hora), por lo tanto, los pacientes a los que se les ha administrado flumazenilo requerirán monitorización después de que sus efectos hayan desaparecido. Flumazenilo debe utilizarse con extrema precaución en combinación con medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p. ej. antidepresivos tricíclicos). Consulte la ficha técnica de flumazenilo para más información sobre el uso correcto de este medicamento.

Inyectable:

Síntomas:
Los síntomas de sobredosis representan fundamentalmente una intensificación de los efectos farmacológicos: somnolencia, confusión mental, letargo y relajación muscular o excitación paradójica. Los síntomas más graves consistirían en arreflexia, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria, apnea y coma.

Tratamiento:
En la mayoría de los casos, solo basta con 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, o fármacos epileptógenos, ni para los enfermos con anomalías ECG (prolongación de QRS o QT).

Centros de Intoxicación

Hospital Posadas "Toxicología"	☎	4658-7777
		4654-6648
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutierrez	☎	4962-6666
		4962-2247

ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS:
Ver sobredosificación.

PRESENTACIONES:
Comprimidos "7,5 mg"-"15 mg": Envases conteniendo 10, 20, 30 y 500 comprimidos, siendo este último para Uso Exclusivo de Hospitales; para ambas concentraciones.
Inyectable "5 mg"-"15 mg": Envases conteniendo 2, 5, 10 y 100 ampollas de 5 ml. y 3 ml. respectivamente, siendo los dos últimos para Uso Exclusivo de Hospitales; para ambas concentraciones.
Jeringas Prellenadas Monocompartimentadas "5 mg"-"15 mg": Envases conteniendo 2, 5, 10 y 100 Jeringas Prellenadas Monocompartimentadas de 5 ml. y 3 ml. respectivamente, siendo los dos últimos para Uso Exclusivo de Hospitales; para ambas concentraciones.

Conservación:
Comprimidos: Conservar este producto a Temperatura Ambiente (entre 10º C y 25º C).
Inyectables: Conservar este producto protegido del calor y de la luz.

Elaborado en:

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Laboratorio Internacional Argentino SA

FOLIO 298 A DE ENTRADAS

Comprimidos: Juan A. García 5420 – C.A.B.A.
Inyectables: Tabaré 1541 – C.A.B.A.

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado Nº 47.206
Fecha de Vencimiento:
Fecha de Revisión: ...../...../.....

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.
"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Directora Técnica: Paula Fernández- Farmacéutica

MABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.
Tabaré 1641 – C.A.B.A.
Buenos Aires
Argentina.

Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico: 011-6090-3100.

PAULA FERNÁNDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA MAT. 15895
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-87231072-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 25 de Septiembre de 2019

Referencia: 6623-18-8 Prospectos Certificado N47206.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.09.25 14:47:31 -03:00

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.09.25 14:47:32 -03:00

Laboratorio Internacional Argentino SA

A.N.M.A.T. FOLIO 835 AREA DE ENTRADAS

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina | Venta Bajo Receta Archivada

DRIMNORTH
MIDAZOLAM

Inyectable - Comprimidos

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información, ya que puede tener que volver a leerla
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico
- Este medicamento se ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad, ya que puede perjudicarles.
- Informe a su médico si experimenta cualquier efecto adverso mencionado o no en esta Información para el paciente.

1 – QUÉ ES DRIMNORTH Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Drimnorth contiene midazolam como principio activo. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados como benzodiazepinas.
Midazolam es un fuerte inductor del sueño de rápida acción. Alivia al mismo tiempo la ansiedad, así como las tensiones y espasmos musculares.
Los médicos recetan Midazolam para los trastornos en el ritmo del sueño y para todas las formas de insomnio, especialmente cuando existen dificultades para conciliar el sueño, bien inicialmente o bien tras un despertar prematuro.
También puede ser utilizado para sedación consciente antes y durante los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, durante la anestesia como premedicación antes de la inducción y en la inducción de la anestesia.

(Código ATC: NO5 CD)

2 – QUÉ NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR TRATAMIENTO CON DRIMNORTH

No debe recibir DRIMNORTH:

- si es alérgico al principio activo midazolam, a otros medicamentos del grupo de las benzodiacepinas en general o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- si tiene dificultades respiratorias relacionadas o no con el sueño desde hace tiempo

PAULA FERNANDEZ APODERADA DIRECTORA TÉCNICA FARMACÉUTICA - M.N. 15695 LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A

Laboratorio Internacional Argentino SA

- si tiene problemas musculares graves (miastenia gravis)
- si tiene problemas graves del hígado
- si tiene o ha tenido problemas de dependencia de drogas o alcohol, a menos que su médico se lo indique formalmente
- si toma medicamentos para tratar infecciones por hongos
- si toma un tipo de medicamento que se usa para el tratamiento del VIH (SIDA) (inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo las formulaciones de inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir)
- Midazolam no debe administrarse a niños

Precauciones y Advertencias

- si tiene alguna enfermedad de hígado o de riñón,
- si sufre debilidad muscular,
- si padece otras enfermedades,
- si tiene alergias,
- si toma otros medicamentos.

Su médico decidirá la conveniencia de que tome una dosis inferior de Midazolam o que no lo tome en absoluto.
Después de haber tomado Midazolam es conveniente que se asegure que podrá descansar sin ser despertado durante 7 horas.

Niños y adolescentes
Ni los niños ni los adolescentes deben tomar este medicamento.

Toma de Midazolam con otros medicamentos
Comunique a su médico ofarmacéutico que está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Este punto es muy importante, porque tomar varios medicamentos a la vez puede aumentar o disminuir su efecto.
Por ejemplo, los tranquilizantes, los medicamentos para inducir el sueño, los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central y los medicamentos para tratar infecciones por hongos pueden aumentar el efecto de Midazolam.
Por lotanto, no debe tomar Midazolam junto con otros medicamentos sin consultar a su médico. Cuando su médico se lo autorice usted puede empezar a tomarlo.

Toma de Midazolam con alimentos, bebidas y alcohol
Durante el tratamiento con Midazolam evite las bebidas alcohólicas. Las bebidas alcohólicas aumentan el efecto de este medicamento y ello puede provocar disminución de los reflejos, problemas de coordinación, somnolencia y depresión cardio-respiratoria (respiración lenta y de poca intensidad y el corazón bombea la sangre muy lentamente).
Si necesita información adicional consulte a su médico.

PAULA FERNÁNDEZ ALDEGUNDA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

POLIO 337 MESA DE ENTRADAS

Embarazo, lactancia y fertilidad
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médicoofarmacéutico antes de utilizar este medicamento.
Su médico decidirá entonces si debe ser tratada con Midazolam.
Usted debe informar a su médico si está en periodo de lactancia. En este caso su médico decidirá si debe ser tratada con Midazolam (ya que las benzodiazepinas se excretan por la leche materna).

Conducción y uso de Máquinas

Midazolam es un medicamento que produce sueño. No conduzca ni utilice máquinas si siente somnolencia o si nota que su atención y capacidad de reacción se encuentran reducidas.

3 – CÓMO SE ADMINISTRA DRIMNORTH

Las formas inyectables deben ser manejadas por profesionales entrenados y en ámbitos adecuados para esa utilización dentro de los márgenes de seguridad.

COMPRIMIDOS

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.
Dependiendo de la naturaleza de su enfermedad, de su respuesta al medicamento, de su edad y de su peso, su médico le recetará la dosis adecuada. El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja. No debe excederse la dosis máxima (15 mg al día, es decir dos comprimidos al día)
Las dosis recomendadas son las siguientes:

Adultos: 1 - 2 comprimidos al día (7,5 - 15 mg de midazolam/día).

Pacientes de edad avanzada: 1 comprimido al día (7,5 mg de midazolam/día)

En los pacientes de edad avanzada que tengan algún problema de hígado, riñón o debilidad muscular, el médico recetará una dosis inferior.
Midazolam puede afectar más a los pacientes de edad avanzada que a los pacientes jóvenes. Si usted es anciano, su médico le puede recetar una dosis inferior y comprobar

PAULA FERNANDEZ
DIRECTORA TECNICA
FARMACEUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

FOLIO 338
MESA DE ENTRADAS

su respuesta al tratamiento. Por favor, siga cuidadosamente las instrucciones de su médico.
No aumentar, en absoluto, los límites indicados y la dosis diaria total prescritas por el médico a menos que su médico le recete una dosis superior.

Normas para la correcta administración
Tome Midazolam justo antes de acostarse y trague el comprimido sin masticarlo, junto con agua u otra bebida no alcohólica.
En condiciones normales no tardará más de 20 minutos en dormirse después de haber tomado Midazolam, y es conveniente que se asegure que podrá descansar sin ser despertado durante al menos 7 horas. Si no fuera así, es posible que no recuerde lo sucedido mientras estuvo levantado, aunque esto sucede en raras ocasiones.
Nunca cambie usted mismo la dosis que se le ha recetado.

Para evitar síntomas de abstinencia, no debe dejar de tomar midazolam bruscamente, sobre todo si lo ha estado tomando durante largo tiempo. Si cree que el efecto de midazolam es demasiado fuerte o demasiado débil, comuníqueselo a su médico o farmacéutico.

Duración del tratamiento

Su médico le indicará la duración de su tratamiento con midazolam. En la mayoría de los casos sólo se necesita un tratamiento de corta duración con este medicamento (en general no debe superar las dos semanas).
Consultar al médico regularmente para que decida si debe continuarse el tratamiento.
No prolongar el tratamiento más tiempo del recomendado por su médico.

Si olvidó tomar midazolam.

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

Si interrumpe el tratamiento con midazolam

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

Las formas inyectables deben ser manejadas por profesionales entrenados y en ámbitos adecuados para esa utilización dentro de los márgenes de seguridad.

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
FARMACEUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

FOLIO 339 MESA DE ENTRADAS

4 – POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
La mayoría de los pacientes toleran bien este medicamentopero algunos, especialmente al principio del tratamiento, se encuentran algo somnolientos o cansados durante el día.
Los efectos adversos que pueden producirse durante el tratamiento con este medicamento, y que se han observado con una frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) son:

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad, angioedema (hinchazón en la cara).
Trastornos psiquiátricos: confusión, trastorno emocional, trastornos de la libido (alteración del deseo sexual), depresión (el uso de este medicamento puede hacer aparecer una depresión que ya existía), intranquilidad, agitación, irritabilidad, conducta agresiva, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado, dependencia física, síndrome de retirada y abuso.
Trastornos del sistema nervioso: somnolencia (sueño), dolor de cabeza, vértigos (alteración del sentido del equilibrio), disminución de la alerta (lentitud en los reflejos), ataxia (descoordinación de los movimientos voluntarios), sedación (después de una operación) y amnesia anterógrada (situación que se produce cuando no recuerda lo sucedido mientras estuvo despierto después de tomar el medicamento).
Trastornos oculares: diplopía (visión doble de los objetos).
Trastornos cardiacos: insuficiencia cardiaca (el corazón no bombea bien la sangre) y parada cardiaca (ataque al corazón).
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: debilidad muscular.
Trastornos respiratorios: depresión respiratoria (respiración lenta y de poca intensidad).
Trastornos gastrointestinales: alteraciones gastrointestinales.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alteraciones cutáneas (alteraciones de la piel).
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fatiga.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: aumento del riesgo de caídas y fracturas en pacientes de edad avanzada y pacientes que estén tomando a la vez otros sedantes (incluidas las bebidas alcohólicas).

Riesgo de dependencia
El uso de benzodiazepinas puede conducir a una dependencia. Esto ocurre principalmente tras la toma de forma ininterrumpida del medicamento durante largo tiempo. Para reducir al máximo el riesgo de dependencia deben tenerse en cuenta estas precauciones:

PAULA FERNÁNDEZ
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

FOLIO 340 MESA DE ENTRADAS

- La toma de benzodiazepinas se hará sólo bajo prescripción médica (nunca porque hayan dado resultado en otros pacientes) y nunca se aconsejarána otras personas.
- No aumentar en absoluto las dosis prescritas por el médico, ni prolongar el tratamiento más tiempo del recomendado.
- Consultar al médico regularmente para que decida si debe continuarse el tratamiento.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Abstinencia
Para intentar minimizar la aparición del síndrome de abstinencia/insomnio de rebote (dificultad para dormir de forma más intensa que al inicio del tratamiento), no debe interrumpir bruscamente la medicación sino reducir gradualmente la dosis, de acuerdo siempre con las instrucciones del médico.
Al cesar la administración puede aparecer insomnio, ansiedad, dolor de cabeza, confusión, dolor muscular, cambios de humor e intranquilidad.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5 – CÓMO CONSERVAR DRIMNORTH

Comprimidos: Conservar este producto a Temperatura Ambiente (entre 10º C y 25º C).
Inyectables: Conservar este producto protegido del calor y de la luz.

6 – CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Comprimidos "7,5 mg"-"15 mg": Envases conteniendo 10, 20, 30 y 500 comprimidos, siendo este último para Uso Exclusivo de Hospitales; para ambas concentraciones.
Inyectable "5 mg"-"15 mg": Envases conteniendo 2, 5, 10 y 100 ampollas de 5 ml. y 3 ml. respectivamente, siendo los dos últimos para Uso Exclusivo de Hospitales; para ambas concentraciones.
Jeringas Prellenadas Monocompartimentadas "5 mg"-"15 mg": Envases conteniendo 2, 5, 10 y 100 Jeringas Prellenadas Monocompartimentadas de 5 ml. y 3 ml. respectivamente, siendo los dos últimos para Uso Exclusivo de Hospitales; para ambas concentraciones.

7 – QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

Si a Vd. le administran más MIDAZOLAM del que necesita:

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA M.N. 16695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A

FOLIO 341
MESA DE ENTRADAS

Laboratorio Internacional Argentino SA

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano, o comunicarse con los centros de toxicología.

Atención especializada para niños:
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/2247
Sánchez de Bustamante 1399 (C.A.B.A.)
Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4943-1455

Atención especializada para adultos:
Hospital A. Posadas: (011)4658-7777 – 4654-6648
Av. Presidente Illía y Marconi (Haedo – Pcia. de Buenos Aires)
Hospital Fernández: (011)4801-5555
Cerviño:3356 (C.A.B.A.)

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

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO

LABORATORIO INTERNACIONAL S.A.
Tabaré 1641/69 (C1437FHM) - Buenos Aires.

Directora Técnica: Paula Fernández - Farmacéutica.

Aprobado por Disposición N°
Fecha de última revisión:

Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico: 011-6090-3100.

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
DIRECTORA TECNICA
FARMACEUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-87230565-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 25 de Septiembre de 2019

Referencia: 6623-18-8 Inf pacientes Certificado N47206

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.09.25 14:46:46 -03:00

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.09.25 14:46:47 -03:00