



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **4456**

BUENOS AIRES, **15 JUL 2013**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007384-11-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma FADA PHARMA S.A., solicita la aprobación de una nueva presentación de venta y nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FADA MIDAZOLAM / MIDAZOLAM, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, MIDAZOLAM 15 mg/3 ml, aprobada por Certificado N° 50.534.

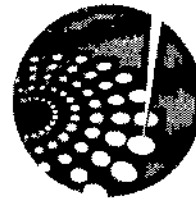
Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición N°: 855/89, de la Ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática para la nueva presentación de venta.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de

[Handwritten marks and signatures]

4 4 5 6



Laboratorio
Internacional
Argentino SA



Página 1 de 20

PROYECTO DE PROSPECTO

FADA MIDAZOLAM MIDAZOLAM SOLUCION INYECTABLE I.M / I.V.

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada-Lista IV

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada 3 ml de solución contiene: Midazolam 15,00 mg; Ácido Clorhídrico 8,30 mg; Cloruro de Sodio 15,00 mg; Agua para inyección c.s.p.3,00 ml

ACCION TERAPEUTICA:

Hipnótico. Clasificación ATC: NO5CD08

INDICACIONES:

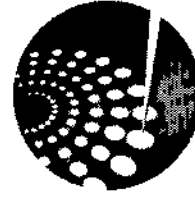
- Intramuscular o intravenoso: En preoperatorio para la sedación, ansiólisis y amnesia.
- Intravenoso: Como un agente para la sedación, ansiólisis y amnesia antes o durante el diagnóstico, los procedimientos terapéuticos o endoscópicos, tales como broncoscopia artroscopia, cistoscopia, angiografía coronaria, cateterización cardíaca, procedimientos oncológicos, procedimientos radiológicos, sutura y otros procedimientos, ya sea solo, o en combinación con otros depresores del Sistema Nervioso Central.
- Intravenoso para la inducción a la anestesia general, debe administrarse antes de otros agentes anestésicos. Con el uso de premedicación de algún narcótico, la inducción a la anestesia puede ser lograda con una gama relativamente estrecha de dosis y en un período de tiempo corto. La infusión intravenosa de Midazolam puede utilizarse también como componente intravenoso de suplementación de óxido nitroso y de oxígeno (anestesia equilibrada).
- La infusión intravenosa continua para la sedación de pacientes intubados y ventilados mecánicamente como componente de anestesia o durante el tratamiento de cuidado intensivo. Midazolam es asociado con una alta incidencia en la debilitación parcial o completa de la memoria en las horas siguientes

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS:

El Midazolam es una benzodiazepina de acción corta, depresora del sistema nervioso central (SNC). Sus efectos sobre el SNC dependen de la dosis administrada, de la vía de administración y de que se use simultáneamente con otros medicamentos. El Midazolam tiene efectos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivos, miorelajantes y amnésicos anterógrados, lo cual es característico de las benzodiazepinas. El mecanismo de acción del Midazolam no está del todo esclarecido; no obstante, es probable que sea similar al de otras benzodiazepinas. Aunque los mecanismos exactos de las acciones de las benzodiazepinas no se conocen por completo, se ha postulado que están mediadas por el neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA), que es uno de los principales neurotransmisores inhibidores en el cerebro. Se ha descrito que las benzodiazepinas actúan como agonistas en los receptores benzodiazepínicos, que se ha demostrado que son un componente del complejo ionóforo de cloruro-receptor de GABA-benzodiazepina. La mayor parte de los ansiolíticos parecen actuar a través de al menos un componente de este complejo potenciando la acción inhibitoria del

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
María Laura Cigliani
ApoDERADA

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



PROYECTO DE PROSPECTO

GABA. Otras acciones de las benzodiazepinas, como la sedación, los efectos anticonvulsivantes y los efectos relajantes musculares, pueden estar mediados por un mecanismo similar, aunque pueden estar implicados distintos subtipos de receptores. El Midazolam tiene una afinidad relativamente alta (aproximadamente dos veces la del diazepam) por el receptor de benzodiazepinas. Se cree que hay receptores diferentes para las benzodiazepinas y para el GABA acoplados a un canal ionóforo común (cloruro) y la ocupación de ambos receptores produce hiperpolarización de la membrana e inhibición neuronal.

Se ha demostrado que reduce los tiempos de adormecimiento y prolonga la duración del sueño, sin afectar cuantitativamente el sueño REM. Las fases de insomnio se reducen y el sueño tiene un efecto reparador más marcado. En líneas generales, el tiempo de adormecimiento luego de la ingesta de Midazolam es inferior a 20 minutos, la duración del sueño volverá a la normalidad en relación a la edad del paciente.

En aquellos pacientes en los cuales se ha utilizado dosis adecuadas, se alcanza una duración del sueño adecuada sin observarse alteraciones en la performance o capacidad de reacción.

Otras acciones / efectos:

El Midazolam produce una disminución moderada de la presión del líquido cefalorraquídeo (medida por punción lumbar), de forma similar a lo que ocurre con el tiopental, cuando el Midazolam se usa para inducir anestesia en pacientes sin lesiones intracraneales. En pacientes de cirugía intracraneal con una presión intracraneal normal pero con escaso cumplimiento (medidas del cierre subaracnoideo), el Midazolam atenúa el aumento de la presión intracraneal debida a la intubación en un grado comparable al del tiopental. Se ha reportado que la presión intraocular disminuye moderadamente cuando el Midazolam se usa para inducir anestesia en pacientes sin enfermedad ocular; no se han realizado estudios en pacientes con glaucoma. La depresión respiratoria es un efecto del Midazolam relacionado con la dosis.

Los efectos cardiovasculares del Midazolam parecen ser mínimos. Se ha reportado que el Midazolam produce un descenso ligero a moderado de la presión arterial media, gasto cardíaco, volumen de eyección y resistencia vascular sistémica cuando se usa para inducir la anestesia. El Midazolam puede hacer que una frecuencia cardíaca lenta (menos de 65 por minuto) aumente un poco, especialmente en pacientes que toman propranolol como tratamiento de la angina y puede hacer que las frecuencias cardíacas más rápidas (por ejemplo de 85 por minuto) desciendan ligeramente.

Farmacocinética

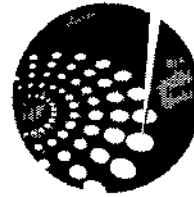
La actividad de Midazolam es principalmente debida a la droga madre. La eliminación de la droga se produce vía metabolismo hepático del Midazolam a metabolitos hidrolizados que se conjugan y se excretan en la orina. Seis estudios farmacocinéticos de dosis simples involucrando adultos sanos producen parámetros farmacocinéticos para Midazolam en el siguiente rango: volumen de distribución (VD), 1,0 a 3.1 l/kg; eliminación media, 1,8 a 6,4 horas (significan aproximadamente 3 horas); eliminación total (CL), 0,25 a 0,54 l/h/kg. En un grupo paralelo de estudio no hubo diferencia en la eliminación, en sujetos administrados 0,15 mg/kg y 0,30 mg/kg IV dosis indicaban cinética lineal.

La eliminación fue reducida sucesivamente por aproximadamente 30% en dosis de 0,45 mg/kg y 0,6 mg/kg indicando cinética no lineal en el rango de la dosis.

Absorción: La absoluta biodisponibilidad de la ruta intramuscular era mayor al 90% en un estudio en el que los sujetos saludables se administraban un 7,5 mg IV o dosis IM. La concentración máxima promedio (C_{max}) y el tiempo para alcanzarlo (t_{max}) seguido de una dosis IM fue de 90ng/ml (20% CV) y 0,5 horas (50% CV) C_{max} por el 1-metabólico hidroxy metabolito que sigue la dosis IM fue 8ng/ml (T_{max} = 1 hora). Siguiendo la administración IM, C_{max} para Midazolam y su 1-hidroxy metabolito fueron aproximadamente una mitad de aquellos que lograban después una inyección intravenosa.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
María Laura Cigliani
Apoderada

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



PROYECTO DE PROSPECTO

Distribución: El volumen de distribución (VD) determinado desde seis estudios farmacocinéticos de dosis simples, incluyendo adultos sanos de 1,0 a 8,1 l/kg. El género femenino, edad mayor y la obesidad están asociadas con el aumento de valores de Midazolam VD. En seres humanos, el Midazolam mostró atravesar placenta y entrar en la circulación fetal y se ha detectado en la leche humana y líquido cefaloraquídeo.

En adultos y pacientes de pediatría mayores de un año, el Midazolam se liga a la proteína del plasma aproximadamente un 97%, principalmente albúmina.

Metabolismo: Entre el 30 y 50 % del principio activo es metabolizado en el primer pasaje por el hígado.

Los estudios in vitro con microsomas del hígado humano indican que la biotransformación de Midazolam se mide mediante citocromo P450 3A4. Este citocromo también parece estar presente en la mucosa del tracto gastrointestinal como así también en el hígado. Del sesenta al setenta por ciento de los productos de biotransformación es

1-hydroxy midazolam, mientras que 4-hydroxy midazolam constituyen el 5% o menos.

Las cantidades menores de un derivado de dihydroxy se ha detectado también pero no ha sido cuantificado. Los productos principales de excreción urinaria son conjugados glucurónicos de los derivados hidroxilados. Las drogas que inhiben la actividad del citocromo P450 3A4 pueden inhibir el clearance de Midazolam y elevar el estado fijo de las concentraciones de Midazolam. Los estudios de la administración intravenosa 1-hydroxy-midazolam en seres humanos sugieren que 1-hydroxy midazolam es al menos tan potente como sus compuestos y pueden contribuir a la actividad farmacológica neta del Midazolam. Los estudios in vitro han demostrado que las afinidades de 1-y 4- hydroxy midazolam para el receptor de benzodiazepinas son aproximadamente del 20% y 7% respectivamente, relativo al Midazolam.

Excreción: el clearance de Midazolam se reduce en relación con la edad mayor, fallas congestivas cardíacas, enfermedades del hígado, o estados que disminuyen la potencia cardíaca y la corriente sanguínea hepática.

El producto principal de la excreción urinaria es 1-hydroxy midazolam en la forma de un conjugado glucurónico, se detectan también cantidades menores de conjugados glucurónicos de 4-hydroxy y dihydroxy midazolam. La cantidad de Midazolam excretados intercambiables en la orina después de una dosis simple IV es menor a 0.5%. Siguiendo una infusión simple en 5 voluntarios sanos, el 45% al 57% de la dosis se excretó en la orina como 1-hydroxymethyl midazolam conjugado.

Infusión Continua: El perfil farmacocinético de Midazolam que sigue la infusión continua, sobre la base de 282 adultos, mostró ser similar a aquellas que siguen la administración de dosis simple para sujetos de edad comparables, géneros, hábitos corporales y estados de salud. Sin embargo, el Midazolam puede acumularse en los tejidos periféricos con infusión continua. Los efectos de acumulación son mayores después de infusiones a largo plazo que infusiones a corto plazo. Los efectos de acumulación pueden reducirse al mantener el índice de infusión mas bajo de Midazolam que produce sedación satisfactoria.

Los episodios de hipotensión infrecuentes han ocurrido durante infusiones continuas; sin embargo, ni el tiempo de aparición ni la duración del episodio parecieron estar relacionados a las concentraciones del plasma del midazolam o alpha-hydroxy-midazolam. Los pacientes con daños renales pueden tener vida media de eliminación más prolongada para esta droga

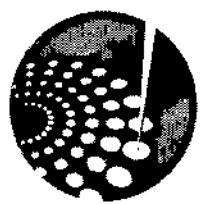
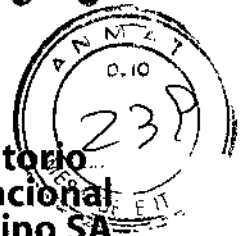
Eliminación: La vida media está comprendida entre 1,5 y 3,5 horas, y la del alfa-hidroximidazolam de 0,8 a 1 hora. Las caídas de las concentraciones plasmáticas se realizan en dos fases, después de una vida media de respectivamente 10 minutos (fase de distribución) y 1,5 a 3,5 horas (fase de eliminación).

Cinética en situaciones particulares: En los sujetos de edad avanzada la vida media puede prolongarse.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
María Laura Cicilliani
Apoderada

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 19138

4745 6



Laboratorio
Internacional
Argentino SA

PROYECTO DE PROSPECTO

Poblaciones especiales: Los cambios en el perfil farmacocinético de Midazolam debido a las interacciones de las drogas, variables psicológicas, etc. pueden resultar de cambios en el perfil de tiempo de concentración del plasma y a la respuesta farmacológica a Midazolam en esos pacientes. Por ejemplo, los pacientes con fallas renales severas parecen tener una vida media de eliminación mas larga para Midazolam y puede experimentar retrasos en la recuperación.

En otros grupos, la relación entre la media vida prolongada y la duración de efectos no ha sido establecida.

Pediátrico y neonatos: En pacientes pediátricos de 1 año de edad o mayores, las propiedades farmacocinéticas que siguen una dosis simple de Midazolam reportada en 10 estudios separados de Midazolam son similares a la de los adultos. El clearance normalizado es similar o mayor (0,19 a 0,80 l/h/kg) que en los adultos y la vida media de eliminación (0,78 a 3,3 horas) es similar o más corta que en los adultos. Las propiedades farmacocinéticas durante y siguiendo la infusión intravenosa continua en pacientes pediátricos en la sala de operaciones como un adjunto a la anestesia general y en "cuidado intensivo" son similares a la de los adultos. En neonatos seriamente enfermos, sin embargo, la vida media de eliminación del Midazolam es substancialmente prolongada (6,5 a 12 horas) y el clearance reducido (0,07 a 0,12 l/h/kg) comparado con los adultos sanos y otros grupos de pacientes pediátricos. No se puede determinar si estas diferencias son debido a la edad, función inmadura de los órganos o caminos metabólicos, que subyacen enfermedades o debilidad.

Obesidad: En un estudio que compara pacientes normales y pacientes obesos el promedio de vida media fue mayor en el grupo de pacientes obesos (5,9 contra 2,3 horas) esto fue debido al aumento de aproximadamente el 50% del VD corregido del total del peso del cuerpo. El clearance no fue significativamente diferente entre los grupos.

Ancianos: En estudios de tres grupos paralelos, la farmacocinética de Midazolam administrada IV o IM se comparó en jóvenes (edad promedio 29) y sujetos mayores sanos (edad promedio 73). La vida del plasma fue aproximadamente mayor en los ancianos. La media VD basada en la totalidad del peso aumentó considerablemente entre el 15% y el 100% en los ancianos. La media Cl decreció aproximadamente el 25% en los mayores en dos estudios y fue similar al de los jóvenes en los otros.

Fallas congestivas cardiacas en los pacientes que sufren fallas congestivas cardiacas, pareció haber un incremento duplicando la vida media de eliminación, un 25 % disminuyó en el clearance del plasma y un 40% de aumento en el volumen de distribución del Midazolam.

Insuficiencia hepática: Se estudio la farmacocinética del Midazolam después de una dosis simple IV (0,075 mg/kg) se administró a 7 pacientes con biopsias probadas en cirrosis alcohólicas y 8 pacientes controlados. El promedio de vida media de Midazolam se multiplicó el 2,5 en los pacientes alcohólicos. El clearance fue reducido en un 50% y el VD aumentó un 20%.

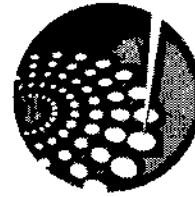
Insuficiencia Cardíaca Congestiva: En los pacientes que sufren falla cardíaca congestiva, parecía haber un aumento al doble en la vida media de eliminación, una disminución del 25% del clearance del plasma y un aumento del 40% en el volumen de distribución del Midazolam.

Insuficiencia Renal: Los pacientes con trastornos en el funcionamiento renal, pueden tener periodos más largos para la eliminación del Midazolam y sus metabolitos, puede resultar una recuperación más lenta. La cinética farmacológica del Midazolam y del 1-hydroxy-midazolam

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
María Laura Cicilliani
Aptodada

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138





PROYECTO DE PROSPECTO

en pacientes de ICU que desarrollaron una insuficiencia renal aguda (ARF) fueron comparados con un grupo de control con funciones renales normales.

Midazolam fue administrado como una infusión (5 a 15 mg/h). El clearance del Midazolam fue reducido (1,9 vs 2,8 ml/min/Kg) y la vida media fue prolongada (7,6 vs 13 horas) en pacientes con insuficiencia renal aguda. El clearance renal del hydroxy-midazolam-glucurónico fue prolongado en el grupo con ARF (4 VS 136 ml/min) y la vida media se prolongo (12 VS > 25 horas). Los niveles acumulados de plasma en todos los pacientes ARF, tenían cerca de diez veces la droga madre. La relación entre la acumulación en niveles del metabolismo y la sedación prolongada no es clara. En un estudio en pacientes con insuficiencia renal crónica quienes recibieron una sola dosis intravenosa, hubo un aumento del doble en el clearance y el volumen de distribución pero la vida media no cambio. Los niveles del metabolismo no fueron estudiados.

Concentración en Plasma. Efectos de la relación de la Concentración-Efecto (después de aplicada una dosis IV): Ha sido demostrada por una variedad de medidas de la dinámica farmacológica (Ej. tiempo de reacción, movimientos de los ojos, sedación) y está asociada con una intensiva variabilidad interpersonal.

POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACION

Midazolam es un agente sedativo potente que requiere una lenta administración e individualización de la dosificación.

La experiencia clínica ha demostrado que Midazolam es de 3 a 4 veces tan potente por miligramo como diazepam.

Por el riesgo de que se presenten efectos adversos cardiorrespiratorios, serios y peligrosos para la vida es necesario disponer de los medios necesarios para vigilar, detectar y corregir estas reacciones, para cada paciente a quien se administre la inyección de Midazolam sin importar la edad o el estado de salud.

La dosis única excesiva, o la administración intravenosa rápida, pueden dar lugar a la depresión respiratoria, obstrucción de la vía aérea y/o paro respiratorio. El potencial para estos últimos efectos, aumenta en pacientes debilitados, los que reciben medicaciones concomitantes capaces de deprimir el sistema nervioso central, y pacientes sin intubación endotraqueal sometidos a procedimientos que involucran la vía aérea superior, tal como endoscopia.

Las reacciones tales como agitación, movimientos involuntarios, hiperactividad y agresividad han sido señalados en adultos y pacientes pediátricos.

Si se presentan tales reacciones, la precaución debe ser ejercitada antes de continuar la administración de Midazolam.

Midazolam debe ser administrado solamente IM o IV (véase ADVERTENCIAS).

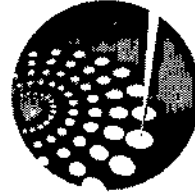
Debe tomarse cuidado para evitar la inyección o la extravasación intraarterial (véase ADVERTENCIAS).

La inyección de Midazolam puede mezclarse en la misma jeringa con las premedicaciones frecuentemente usadas: sulfato de morfina, meperidina, sulfato de atropina o escopolamina.

Midazolam, es compatible con dextrosa al 5% y con solución fisiológica, hasta 24 horas y con la solución Ringer lactato hasta 4 horas.

SUPERVISIÓN:

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
María Laura Ciciliani
Apoderada



PROYECTO DE PROSPECTO

La respuesta del paciente a los agentes sedativos, y el estado respiratorio resultante, son variables.

Sin importar el nivel previsto de la sedación o de la vía de su administración, la sedación es un proceso continuo; un paciente puede pasar fácilmente desde una suave a una profunda sedación, con la pérdida potencial de reflejos protectores. Esto especialmente en pacientes pediátricos. Las dosis sedativas se deben titular individualmente, considerando edad del paciente, estado clínico y el uso concomitante de otros depresores del sistema nervioso central.

Se recomienda efectuar la supervisión continua de la función respiratoria y cardíaca.

Pacientes Adultos y Pediátricos: Se recomienda efectuar una adecuada historia clínica sobre los antecedentes inherentes a sedación, a fin de determinar las condiciones médicas subyacentes de un paciente o las medicaciones concomitantes, que pueden afectar su respuesta a la sedación/analgesia, y efectuar un examen físico, especialmente de vías aéreas para detectar anomalías.

Se recomienda además apropiado ayuno previo a la sedación.

La titulación al efecto con las pequeñas dosis múltiples, es esencial para la segura administración. Debe observarse, que el momento adecuado de alcanzar el efecto máximo del sistema nervioso central (3 a 5 minutos) para el Midazolam, debe ser permitido entre dosis, para reducir al mínimo el potencial de sobredosificación.

Debe transcurrir tiempo suficiente entre las dosis de medicaciones sedativas concomitantes, para permitir que el efecto de cada dosis sea evaluado ante la administración subsecuente del fármaco. Debe asegurarse la inmediata disponibilidad de drogas resucitadoras y equipos apropiados, personal entrenado en el uso, y un experto en el manejo de la vía aérea.

Pediatría: En el caso de pacientes pediátricos, es necesario contar con Personal adecuado, para vigilar al paciente durante el procedimiento.

Nota: Los fármacos de administración parenteral deben examinarse visualmente para evaluar el aspecto físico y la coloración antes de la administración; siempre y cuando la solución y el envase lo permitan.

La dosis inicial de Midazolam se debe administrar concluido un tiempo de 2 a 3 minutos.

Se recomienda esperar de 2 a 3 minutos para evaluar completamente el efecto sedativo de Midazolam, antes de iniciar un procedimiento o de repetir una dosis.

Si se necesita sedación adicional se recomienda efectuar incrementos pequeños en la dosis hasta alcanzar el apropiado nivel de sedación.

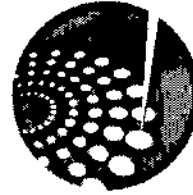
Si se administran otros fármacos capaces de deprimir el sistema nervioso central, el efecto máximo de esas medicaciones concomitantes debe ser considerado y la dosis de Midazolam ajustada de acuerdo al caso.

La dosis total de Midazolam dependerá de la respuesta del paciente, del tipo y duración del procedimiento, tan bien como el tipo y la dosis de medicaciones concomitantes.

1) **Pacientes pediátricos menores a 6 meses de edad:** Hay limitada información sobre los pacientes pediátricos no intubados menores a 6 meses de edad.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
María Laura Ciciliani
Apoderada

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



PROYECTO DE PROSPECTO

No está claramente definido en que momento el paciente pasa de la fisiología del neonato a la fisiología pediátrica, las recomendaciones de la dosificación no son precisas.

Los pacientes pediátricos menores a 6 meses de edad son particularmente vulnerables a la obstrucción de la vía aérea y a la hipoventilación, por lo tanto la dosificación con pequeños incrementos y vigilancia cuidadosa son esenciales.

2) Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad: Se recomienda una dosis inicial de 0,05 a 0,1 mg/kg. La dosis total, hasta 0,6 mg/kg puede ser necesaria para alcanzar el punto final deseado recomendándose no exceder los 6 mg.

La sedación prolongada y el riesgo de hipoventilación pueden ser asociados con las altas dosis.

3) Pacientes pediátricos de 6 a 12 años de edad: Se recomienda una dosis inicial de 0,025 a 0,05 mg/kg. La dosis total, hasta 0,4 mg/kg puede ser necesaria para alcanzar el punto final deseado recomendándose no exceder 10 mg.

La sedación prolongada y el riesgo de hipoventilación pueden asociarse a dosis más altas.

4) Pacientes pediátricos 12 a 16 años de edad: Deben ser dosificados como adultos, la sedación prolongada se puede asociar a dosis más altas; algunos pacientes en este rango de edad requerirán dosis más altas que las recomendadas del adulto, pero las dosis totales no deben exceder los 10 mg. La dosis de Midazolam se debe reducir en pacientes premedicados con opioides u otros agentes sedativos incluyendo Midazolam.

Cuando hay riesgo más alto o en pacientes debilitados, puede requerirse dosificaciones más bajas hayan o no sido administrados con medicamentos concomitantes de sedación.

PERFUSIÓN INTRAVENOSA CONTÍNUA: Para la sedación en Terapia Intensiva.

DOSIS PEDIÁTRICA (no neonatal): Generalmente para iniciar la sedación, se recomienda una dosis intravenosa de carga de entre 0,05 a 0,2 mg/kg. administrados durante por lo menos 2 a 3 minutos, para establecer el efecto clínico deseado en los pacientes intubados (Midazolam no debe administrarse por vía intravenosa rápida).

Esta dosis de carga puede ser seguida por una infusión intravenosa continua para mantener el efecto.

Este esquema posológico se ha utilizado en pacientes cuya tráquea estaba intubada pero con respiración espontánea.

De acuerdo con parámetros de la cinética farmacológica y experiencia clínica señalada, las infusiones intravenosas continuas de Midazolam deben iniciarse en un índice de 0,06 a 0,12 mg/kg/h (1 a 2 ug/kg/min).

El índice de la infusión puede ser incrementado o disminuido según sea requerido (generalmente por el 25% de la medida inicial o subsecuente de la infusión), o dosis intravenosas suplementarias de Midazolam para aumentar o mantener los efectos deseados.

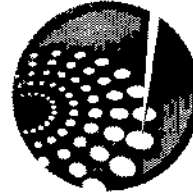
La evaluación frecuente en los intervalos regulares que usan escalas estándares de dolor / sedación es recomendada.

La eliminación de la droga se puede retrasar en los pacientes que reciben eritromicina y/o otros inhibidores enzimáticos de P450 3A4 (véase PRECAUCIONES; Interacciones de la droga) y en la disfunción hepática, pacientes con volumen cardiaco bajo (especialmente que requieren ayuda inotrópica), y en neonatos.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
María Laura Cicchiani
Apoderada

7

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



PROYECTO DE PROSPECTO

La hipotensión arterial puede observarse en pacientes que están críticamente enfermos, particularmente si han sido medicados con opioides y/o cuando Midazolam se administra rápidamente. Al iniciar una infusión, en pacientes hemodinámicamente comprometidos, generalmente las dosis de carga de Midazolam se debe dosificar en los incrementos pequeños y el paciente vigilado para detectar inestabilidad hemodinámica.

Estos pacientes son también vulnerables a los efectos depresores respiratorios de Midazolam y requieren cuidadoso monitoreo de la saturación de oxígeno y frecuencia respiratoria.

DOSIS NEONATAL USUAL: Basado en parámetros de farmacocinética y en la experiencia clínica, se recomiendan las siguientes dosis:

En Neonatos prematuros y de término CUYA TRAQUEA FUE INTUBADA, las perfusiones intravenosas continuas de Midazolam deben iniciarse en un índice de 0,03 mg/kg/h (0,5 ug/kg/min.), en neonatos < 32 semanas, y de 0,06 mg/kg/h (1 ug/kg/min) en neonatos > 32 semanas.

Las dosis de ataque no deben utilizarse en neonatos.

La perfusión puede ejecutarse algo más rápidamente para las primeras horas para establecer niveles terapéuticos del plasma.

La velocidad de la perfusión debe ser evaluado cuidadosamente y con frecuencia, determinando después de las primeras 24 horas para administrar el nivel más bajo posible de dosis y reducir el potencial para la acumulación de la droga.

La hipotensión arterial puede observarse en pacientes que están críticamente enfermos, en prematuros y en infantes, particularmente los que reciben fentanilo y/o cuando Midazolam es administrado rápidamente.

Debido a un mayor riesgo de apnea, se aconseja extrema precaución al administrar un fármaco sedante a un paciente prematuro y los pacientes con antecedente de prematuros cuya traquea no este intubada.

DOSIS USUAL PARA UN ADULTO – INTRAMUSCULAR.

Para sedación preoperatoria, se indica la administración de Midazolam en forma intramuscular profunda.

La dosis de premedicación recomendada para Midazolam, en los pacientes por debajo de los 60 años de edad es de 0,07 a 0,08 mg/kg IM (aproximadamente 5 mg IM) administrado una hora antes de la cirugía.

La dosis debe ser individualizada y reducida cuando Midazolam IM se administra a pacientes con enfermedades pulmonares crónicas obstructivas, otro riesgo mayor en pacientes quirúrgicos, pacientes de 60 años o más, y pacientes que recibieron narcóticos concomitantes y otros sedantes del sistema nervioso central (ver Reacciones Adversas).

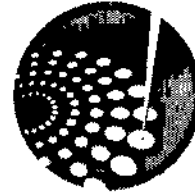
La dosis de 1 mg IM de Midazolam puede ser suficiente para pacientes mayores si la intensidad anticipada y la duración de la sedación es menos crítica.

Como con cualquier otro fármaco potencialmente depresor de la actividad respiratoria, estos pacientes necesitan observación por signos de depresión cardiorrespiratoria después de recibir Midazolam IM.

El efecto del Midazolam se logra a los 15 minutos aproximadamente, con una duración promedio de 30 a 60 minutos.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
María Laura Cicilliani
Aprobada

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tarrabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



PROYECTO DE PROSPECTO

DOSIS USUAL PARA UN ADULTO - INTRAVENOSA

Cuando se indica Midazolam para lograr sedación y/o ansiolisis previo a efectuar procedimientos, la dosificación debe determinarse en forma individual. El Midazolam debe ser administrado lentamente, durante 2 minutos y permitir un adicional de 2 ó más minutos para evaluar totalmente el efecto sedativo.

La respuesta individual puede variar con la edad, la situación física y la administración de medicaciones concomitantes.

El Midazolam puede diluirse solución de 0,9% de Cloruro de Sodio o de Dextrosa al 5%.

ADULTOS SANOS POR DEBAJO DE LOS 60 AÑOS DE EDAD:

Algunos pacientes pueden responder a una dosis de tan solo a 1 mg. De Midazolam.

No deben administrarse mas de 2,5 mg de Midazolam en un periodo menor a 2 minutos.

Se debe esperar un adicional de 2 ó más minutos para evaluar completamente el efecto sedativo.

Si se necesita mayor sedación pueden efectuarse incrementos menores en la dosis de Midazolam hasta lograr un nivel apropiado de sedación. Esperar 2 ó más minutos después de cada incremento para evaluar completamente el efecto sedativo.

Una dosis total mayor de 5 mg no es necesaria para alcanzar el punto final deseado.

Si se utiliza la premedicación de narcóticos u otros agentes depresores del sistema nervioso central, los pacientes necesitaran aproximadamente el 30% menos de Midazolam que los pacientes no premedicados.

PACIENTES DE 60 AÑOS O MAYORES, Y PACIENTES DEBILITADOS O ENFERMOS:

Debido a que el peligro de hiperventilación, obstrucción de las vías respiratorias, o apnea es mayor en estos pacientes y aquellos con estados de enfermedades crónicas y reserva pulmonar disminuida y ya que el efecto máximo puede tardar mas en estos pacientes, el incremento debe ser menor y la velocidad de inyección debe ser más lenta.

Se recomienda valorar lentamente al efecto deseado ya que algunos pacientes pueden responder tan solo a 1 mg.

No se debe administrar más de 1,5 mg de Midazolam sobre un periodo menor a 2 minutos. Se recomienda esperar un adicional de 2 ó más minutos para evaluar completamente el efecto sedativo.

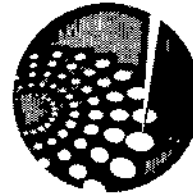
Si se necesita una dosis adicional de Midazolam, se deberá hacer a razón de 1 mg en un período de 2 minutos, esperando un adicional de 2 ó más minutos cada vez que se evalúe completamente el efecto sedativo. No son necesarios las dosis totales mayores a 3,5 mg. de Midazolam.

Si se utilizan las premedicaciones de agentes depresores del sistema nervioso central en estos pacientes, necesitarán al menos el 50% menos de Midazolam que en pacientes jóvenes no premedicados y sanos.

Mantenimiento de la dosis: Las dosis adicionales para mantener el nivel deseado de sedación se puede dar en incrementos del 25% de la dosis usada para alcanzar el punto final de sedación, pero solo mediante valoración lenta, especialmente en los pacientes mayores, con debilidades o cronológicamente enfermos. Estas dosis adicionales se deben dar solo después de una cuidadosa evaluación clínica que indique claramente la necesidad de sedación adicional.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 María Laura Cicilliani
 Apoderada

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
 Leandro Aldo Tagliabue
 Co-Director Técnico
 Farmacéutico M.N. 15133



PROYECTO DE PROSPECTO

DOSIS USUAL DEL ADULTO

Inducción de anestesia:

El Midazolam puede ser administrado para inducción de anestesia general, antes de la administración de otros agentes anestésicos.

La respuesta individual al Midazolam es variable, particularmente cuando no se utiliza la premedicación de un narcótico.

La dosis de Midazolam debe ser valorada a los efectos deseados de acuerdo con la edad del paciente y la situación clínica.

Cuando se administra Midazolam antes de otros agentes intravenosos para inducción de anestesia, la dosis inicial de cada agente puede ser reducida significativamente al 25 % de su dosis inicial.

Pacientes no premedicados: En ausencia de premedicación, en Pacientes Adultos de menos de 55 años de edad la dosis inicial de Midazolam es de 0,3 a 0,35 mg/kg para la inducción, administrado en 20 a 30 segundos y esperando 2 minutos para el efecto.

Si se necesita completar la inducción, se deben efectuar incrementos del 25% de la dosis inicial del paciente; la inducción se puede completar con anestésicos inhalantes.

En casos de resistencia, se debe utilizar dosis de Midazolam mayores a 0,6 mg/kg para inducción, pero estas dosis altas pueden prolongar la recuperación.

Los pacientes no premedicados mayores a los 55 años necesitan menos cantidad de Midazolam para inducción. Se recomienda una dosis inicial de Midazolam de 0,3 mg/kg.

Los pacientes no premeditados, o con enfermedades sistémicas severas u otras condiciones debilitantes necesitan una menor dosis de Midazolam para la inducción. Una dosis inicial de Midazolam de 0,2 a 0,25 mg/kg puede ser suficiente. En algunos casos, una dosis de Midazolam de no más de 0,15 mg/kg puede ser suficiente.

Pacientes premedicados: Cuando el paciente ha sido medicado con sedantes o recibió premedicación de narcóticos, la dosis de Midazolam recomendada es de 0,15 a 0,35 mg/kg.

En pacientes adultos de menos de 55 años de edad, se considera suficiente administrar una dosis de Midazolam de 0,25 mg/kg, dentro de los 20 a 30 segundos y esperando 2 minutos para evaluar el efecto.

En pacientes quirúrgicos (ASA I & II) de 55 años de edad, se recomienda una dosis inicial de Midazolam de 0,2 mg/kg.

En algunos pacientes con enfermedades sistémicas severas u otras patologías debilitantes, una dosis de Midazolam de 0,15 mg puede ser suficiente.

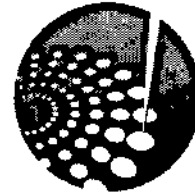
La dosis de Midazolam inyectable se puede utilizar durante el mantenimiento de anestesia, para procedimientos quirúrgicos, como un componente de anestesia balanceada. La premedicación de narcóticos efectivos se recomienda especialmente en estos casos.

PERFUSIÓN CONTINUA.

Para la perfusión continua, se recomienda la formulación de Midazolam 5 mg/kg diluida en solución fisiológica de cloruro de sodio o dextrosa al 5% en agua.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
María Laura Siciliani
Apoderada

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tarrabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138


PROYECTO DE PROSPECTO

Dosis usuales para adultos: Si es necesario administrar una dosis que permite acortar el tiempo de inicio de la sedación, se debe administrar lentamente 0,01 a 0,05 mg/kg (aproximadamente 0,5 a 4 mg para un adulto típico) de Midazolam, o se lo infundirá dentro de varios minutos.

Esta dosis puede repetirse en intervalos de 10 a 15 minutos hasta que se logre la sedación adecuada.

Para el mantenimiento de la sedación, el nivel de infusión inicial de Midazolam es de 0,02 a 0,10 mg/kg/h.

Se puede necesitar dosis iniciales o de mantenimiento de infusión mayores en algunos pacientes.

Pueden recomendarse dosis de Midazolam más bajas en pacientes con efectos residuales de otros psicofármacos, sean fármacos anestésicos o sedantes.

La respuesta individual al Midazolam es variable.

La perfusión de Midazolam debe efectuarse en base al nivel deseado de sedación, tomando en cuenta la edad del paciente, la historia clínica y las medicaciones corrientes.

La evaluación de la sedación debe realizarse en intervalos regulares y el índice de perfusión de Midazolam debe ajustarse en un 25 al 50% del índice de infusión inicial para asegurar una valoración adecuada del nivel de sedación.

Cuando se administra Midazolam junto con fármacos opioides y otros sedantes, el potencial de producir depresión respiratoria, obstrucción de las vías respiratorias, o hiperventilación aumenta.

El médico que usa esta medicación en pacientes pediátricos debe seguir las pautas profesionales aceptadas para la sedación pediátrica apropiada.

FRECUENCIA DE EVALUACION DEL OBSERVADOR: PUNTAJE COMPUESTO DE VIGILANCIA / SEDACION EN UN ESTUDIO DE PACIENTES PEDIATRICOS BAJO PROCEDIMIENTOS CON MIDAZOLAM INTRAVENOSO PARA LA SEDACION.

Rango de Edad	N	1(Sueño Profundo)	2	3	4	5
1 - 2	16	6 (38%)	4 (25%)	3 (19%)	3 (19%)	0
> 2 - 5	22	9 (41%)	5 (23%)	8 (36%)	0	0
> 5 - 12	34	1 (3%)	6 (18%)	22 (65%)	5 (15%)	0
> 12 - 17	18	0	9 (22%)	14 (78%)	0	0
Total (1 - 17)	90	16 (18%)	19 (21%)	47 (52%)	8(9%)	0

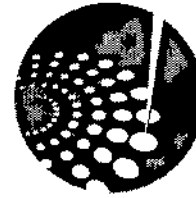
EVALUACION DEL OBSERVADOR DEL ESTADO DE ALERTA / SEDACION (OAA/S)

Respuesta	Habla/ Discurso	Expresión Facial	Ojos	Puntaje Compuesto
Responde rápidamente al nombre. Expresado en tono normal	Normal	Normal	Límpidos Sin ptosis	5 (alerta)

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Mafía Laura Ciciliani
Apoderada

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro A. de Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138




PROYECTO DE PROSPECTO

Responde letárgicamente al nombre en tono normal	Lentamente suave o grueso titubeante	Ligera relajación	Vidrioso o ptosis leve (menos de 1 mitad del ojo)	4
Responde solo después de que el nombre fue dicho fuerte o repetidamente	Prominentemente lento	Marcada relajación (mandíbula floja)	Vidrioso o ptosis marcada (Mitad del ojo o mas)	3
Responde solo después de pinchazos o sacudidas.	Pocas palabras comprensibles	-	-	2
No responde a pinchazos o sacudidas	-	-	-	1 (sueño profundo)

CONTRAINDICACIONES:
Absolutas:

Midazolam esta contraindicado para pacientes con una conocida hipersensibilidad al fármaco. Las benzodiazepinas están contraindicadas en pacientes con glaucoma agudo del ángulo cerrado. Las benzodiazepinas pueden ser utilizadas en pacientes con glaucoma del ángulo abierto solamente si están recibiendo la terapia apropiada para dicha patología.

Relativas:

Insuficiencia respiratoria severa. Insuficiencia hepática. Miastenia y síndrome de apnea del sueño.

ADVERTENCIAS:

Midazolam nunca debe utilizarse sin la individualización de la dosificación particularmente cuando se utiliza con otras medicaciones capaces de producir depresión del SNC.

Antes de la administración intravenosa de Midazolam en cualquier dosis, debe contarse con una inmediata disponibilidad de oxígeno, drogas resucitadoras, equipos para edad y tamaño adecuados, con la bolsa, válvula, equipo de ventilación y máscara de intubación, además de personal experto para el mantenimiento de una vía aérea y de ayuda de la ventilación.

Los pacientes deben ser monitoreados continuamente con algunos medios de muestras para la detección temprana de hipoventilación, obstrucción de vía aérea, o apnea.

La hipoventilación, la obstrucción de la vía aérea, y la apnea pueden conducir a la hipoxia y/o al paro cardíaco.

Se recomienda la disponibilidad inmediata de Antídoto Benzodiazepínico (Flumazenil).

Los signos vitales deben continuar siendo monitoreados durante el período de recuperación.

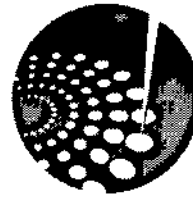
Debido a que Midazolam intravenoso deprime la respiración (véase FARMACOLOGÍA CLÍNICA) y a que los agonistas opioides y otros sedantes, pueden aumentar a esta depresión, Midazolam debe ser administrado como agente de inducción solamente por un profesional entrenado en anestesia general.

Midazolam debe ser administrado siempre lentamente en adultos o pacientes pediátricos.

Los efectos hemodinámicos adversos han sido señalados en pacientes pediátricos con inestabilidad cardiovascular.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
María Laura Cicilliani
Aporada

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



44516

**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Página 13 de 20

PROYECTO DE PROSPECTO

La administración intravenosa rápida de Midazolam, también debe ser evitada en pacientes pediátricos.

Se han presentado efectos adversos serios cardiorrespiratorios, después de la administración de Midazolam.

Éstos han incluido la depresión respiratoria, la obstrucción de la vía aérea, desaturación de oxígeno, apnea, paro respiratorio y/o paro cardíaco, a veces dando como resultado la muerte o lesiones neurológicas permanentes. También hay informes de episodios de hipotensión arterial, los cuales requieren tratamiento durante y después de tratamientos de diagnóstico o quirúrgicos, particularmente en adultos o pacientes pediátricos con inestabilidad hemodinámica.

Las reacciones tales como agitación, movimientos involuntarios (movimientos tónicos /clónicos), e hiperactividad han sido señaladas en adultos y pacientes pediátricos. Estas reacciones pueden ser debidas al uso inadecuado, a la dosificación excesiva, o a la administración incorrecta de Midazolam, sin embargo, debe considerarse la posibilidad de hipoxia cerebral o verdaderas reacciones paradójicas.

Si ocurren tales reacciones, la respuesta a cada dosis de Midazolam y de otros fármacos debe evaluarse antes de proceder.

La reversión de tales respuestas con Flumazenil se indica en estos casos.

El uso concomitante de barbitúricos, de alcohol u otros depresores del sistema nervioso central, puede aumentar el riesgo de hipoventilación, de la obstrucción de la vía aérea, de la desaturación, o de apnea y puede contribuir al profundo y/o prolongado efecto del fármaco.

Adultos de riesgo más alto y pacientes quirúrgicos pediátricos, pacientes mayores, y pacientes adultos y pediátricos debilitados, requieren dosificaciones de Midazolam más bajas, sean administrados o no en forma concomitante con otros fármacos sedante.

Los pacientes adultos o pacientes pediátricos con EPOC son sensibles al efecto depresor respiratorio de Midazolam.

Los pacientes pediátricos y adultos que sometidos a procedimientos de vía aérea superior, tal como endoscopia superior, son particularmente vulnerables a los episodios de hipoventilación y desaturación debido a la obstrucción parcial de la vía aérea.

Los pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal crónica, y los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva eliminan el Midazolam más lentamente.

Dado que los pacientes mayores de edad tienen con frecuencia insuficiencia en las funciones de uno o más sistemas y, dado que la necesidad de dosificación disminuyen con la edad, se recomienda reducir la dosis inicial de Midazolam, y considerar la posibilidad de que se presente un efecto más profundo y/o prolongado.

Midazolam inyectable no se debe administrar a adultos o a los pacientes pediátricos en estado de "shock" o coma, o a aquellos que sufren una intoxicación aguda de alcohol con depresión de centros vitales.

Ha habido reportes limitados de la inyección intrarterial de Midazolam. Los acontecimientos adversos incluyen las reacciones locales; así como informes aislados de convulsiones, no habiéndose establecido una clara relación causal.

Deben tomarse precauciones para evitar la inyección intrarterial de Midazolam. Midazolam debe ser administrado sólo por vía intravenosa o intramuscular.

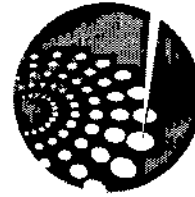
La decisión en cuanto a cuando los pacientes que han recibido Midazolam inyectable, determinado sobre una base del paciente no internado, pueden reanudar las actividades que requieren vigilancia mental completa, funcionamiento de maquinarias peligrosas, o el manejo de vehículos, debe ser individualizada.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
María Laura Ciciliari
Aptoderada

13

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138

44516



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Página 14 de 20

PROYECTO DE PROSPECTO

Para los pacientes pediátricos, se debe tener cuidado particular para asegurar la ambulación segura.

El paciente debe ser advertido de los efectos indeseables si ingiere simultáneamente alcohol.

Como consecuencia de las interacciones es conveniente evitar el consumo previo o durante el tratamiento de Midazolam de alcohol u otros medicamentos que ejerzan acción sobre el sistema nervioso central.

Uso en infantes y Neonatos prematuros: La inyección rápida de Midazolam debe evitarse en la población neonatal.

Midazolam, administrado rápidamente (menos de 2 minutos) como inyección intravenosa, se ha asociado a hipotensión severa en neonatos, particularmente cuando el paciente también ha recibido fentanilo.

Del mismo modo, se han observado casos de hipotensión severa en los pacientes neonatos que recibieron una infusión continua del Midazolam, y luego una inyección intravenosa rápida de fentanilo.

Los pacientes neonatos son también vulnerables a los efectos respiratorios profundos y/o prolongados de Midazolam.

Embarazo y lactancia: El Midazolam no debe ser administrado durante el embarazo, y menos aun durante el primer trimestre (riesgo de malformaciones congénitas).

La utilización de benzodiazepinas durante los últimos meses del embarazo o durante el trabajo de parto, puede producir en el recién nacido depresión respiratoria, hipotermia e hipotonía, pudiendo además durante el periodo postnatal presentar síntomas de retiro. Por lo que no deberá utilizarse en el embarazo.

El Midazolam atraviesa la leche materna y puede ocasionar en el lactante somnolencia y suprimir el deseo de mamar.

El Midazolam está contraindicado en mujeres que estén amamantando. Si es necesario su administración, se deberá suspender la lactancia.

Uso en infantes: El Midazolam está contraindicado como hipnótico en niños.

PRECAUCIONES

General: Las dosis intravenosas de Midazolam deben ser reducidas en pacientes de edad y debilitados (véase ADVERTENCIAS y DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN). Midazolam no protege contra el incremento de la presión intracraneal, o contra el incremento de las pulsaciones del corazón y/o la presión sanguínea asociada con la intubación endotraqueal bajo anestesia general.

Uso con otros depresores del sistema nervioso central: La eficacia y seguridad de Midazolam en el uso clínico son funciones de las dosis administradas, el estado clínico de cada paciente, y el uso de medicamentos concomitantes capaces de deprimir el sistema nervioso central.

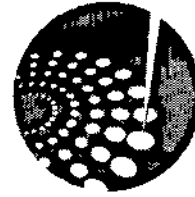
Los efectos previsibles varían desde suave a niveles profundos de sedación, equivalente a un estado de anestesia general donde el paciente puede requerir soporte externo de funciones vitales. Debe tomarse la precaución de individualizar y titular cuidadosamente la dosis de Midazolam para las condiciones medicas / quirúrgicas subyacentes de cada paciente, administrar para lograr el efecto deseado y esperar el tiempo adecuado para alcanzar los efectos máximos en el sistema nervioso central de Midazolam y medicaciones concomitantes, y tener personal y equipo del tamaño apropiado y recursos disponibles para el monitoreo y la intervención (ver, ADVERTENCIAS, DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
María Laura Siciliani
Apoderada

14

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15158





PROYECTO DE PROSPECTO

Los médicos que administran Midazolam deben tener las habilidades necesarias para manejar razonablemente efectos adversos previsibles, particularmente habilidades en el manejo de vías aéreas.

Interacciones con medicamentos Inyectables:

El efecto sedativo de Midazolam intravenoso, es acentuado por cualquier medicación concomitante administrada, la cual deprime el sistema nervioso central, particularmente narcóticos (Ej. morfina, meperidina y fentanilo) y también secobarbital y droperidol. En consecuencia, la dosificación de Midazolam debe ser ajustada de acuerdo con el tipo y cantidad de medicamentos concomitantes administrada y la deseada respuesta clínica.

Se recomienda tener precaución cuando Midazolam es administrado concomitantemente con drogas que son conocidas por inhibir el sistema enzimático de P450 3A4 tal como cimetidina (no ranitidina) eritromicina, diltiazem, verapamil, ketoconazol, e itraconazol. Estas interacciones de las drogas pueden dar lugar a la sedación prolongada debido a la disminución de la depuración del Midazolam.

Los efectos del diltiazem (60 mg tres veces por día) y verapamil (80 mg tres veces por día) en la cinética farmacológica y la dinámica farmacológica del Midazolam fueron investigados en un estudio de tres vías. La vida media del Midazolam aumentó de 5 a 7 horas cuando el Midazolam fue tomado conjuntamente con el verapamil o el diltiazem. Ninguna interacción fue observada entre el Midazolam y la nifedipina.

En un estudio placebo-controlado, saquinavir administrado en dosis de 1200 mg tres veces por día, por 5 días fue observada una reducción del 56% en el clearance del Midazolam, siguiente a una dosis IV de 0,05 mg/kg.

La vida media fue duplicada.

Una reducción moderada en los requerimientos de la inducción de la dosificación de tiopental (alrededor del 15%) a sido notada a continuación del uso de Midazolam intramuscular para premedicación en adultos.

Aunque la posibilidad de interacciones entre Midazolam y pancuronio no han sido extensamente estudiadas, cuando se los ha utilizado juntos, en pacientes adultos, no se observaron cambios clínicos significativos.

Midazolam no protege contra los cambios circulatorios característicos observados después de la administración de succinilcolina o de pancuronio y tampoco protege contra el aumento de la presión intracraneal, observada después de la administración de succinilcolina. Midazolam no causa un cambio clínico significativo en la dosificación, el inicio o la duración de una sola dosis de intubación de succinilcolina; no se han realizado estudios similares en pacientes pediátricos, pero no hay razones científicas para esperar que éstos respondieran diferente que los adultos.

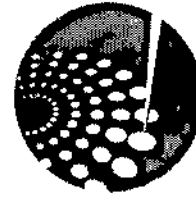
No hay interacciones adversas significativas con premedicaciones comúnmente usadas o drogas usadas durante anestesia y cirugía (incluyendo atropina, escopolamina, glicopirrolato, hidroxizina, d-tubocurarina, succinilcolina, y otros relajantes no despolarizados del músculo) anestesia tópico local (incluida la lidocaína) ni en adultos o pacientes pediátricos.

En neonatos, sin embargo, la hipotensión severa ha estado señalada en la administración concomitante de fentanilo.

Este efecto ha sido observado en neonatos, quienes recibieron una infusión de Midazolam que recibieron una rápida inyección de fentanilo y en pacientes con una infusión de fentanilo quienes habían recibido una rápida inyección de Midazolam.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
María Laura Cicilliani
Aprobada

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



Laboratorio
Internacional
Argentino SA



Página 16 de 20

PROYECTO DE PROSPECTO

Droga / Prueba de laboratorio: Midazolam no ha mostrado interferir con los resultados obtenidos en las pruebas clínicas de laboratorio.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad: Carcinogénesis: Midazolam maleato fue administrado con dietas en ratas y ratones por 2 años en dosificaciones de 1,9 y 0,80 mg/kg/día. En ratas hembra en el grupo más alto de dosis hubo un marcado incremento en la incidencia de tumores hepáticos. En ratas macho, en el grupo más alto de dosis hubo un pequeño pero estadísticamente significativo incremento en las células foliculares de los tumores benignos de la tiroides. Dosificaciones de 9 mg/kg/día de Midazolam maleato, 25 veces una dosis humana de 0,35 (mg/kg) no incrementa la incidencia de tumores. La inducción de patogénesis de estos tumores, no es conocida. Estos tumores fueron encontrados después de administraciones crónicas, mientras que en el uso humano sería una sola dosis o varias dosis.

Mutagénesis: Midazolam no tuvo actividad mutagénica en *Salmonella thypinurium* (5 bacterias trabajadas forzosamente).

Células pulmonares de hámsteres chinos (V79), linfocitos humanos o en estudios misceláneos en ratones.

Deterioro de fertilidad: Un estudio en la reproducción de ratas machos y hembras no mostró ningún deterioro de fertilidad en dosis de hasta 10 veces la dosis humana IV de 0,35 mg/kg. En pacientes pediátricos obesos, la dosis se debe calcular basada en el peso corporal ideal. Cuando se da conjuntamente con opioides u otros sedativos, el potencial para la depresión respiratoria, la obstrucción de la vía aérea, o la hipoventilación aumenta. El médico que utiliza esta medicación en pacientes pediátricos debe estar alerta y seguir las guías de consulta profesionales validas apropiadas para la situación.

Uso geriátrico: Porque en los pacientes geriátricos se pueden alterar la distribución de la droga y la función hepática y/o renal, las dosis reducidas de Midazolam se recomiendan: las dosis intravenosa e intramuscular de Midazolam deben ser disminuidas para ancianos y para pacientes debilitados (ver ADVERTENCIAS y DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN) y sujetos mayores de 70 años de edad pueden ser particularmente sensibles.

Estos pacientes tardaran probablemente mas tiempo para recuperarse totalmente después de la administración de Midazolam para la inducción de la anestesia. La administración de Midazolam IM e IV para pacientes mayores de edad y/o quirúrgicos de alto riesgo, ha sido asociada con raros informes de muerte bajo circunstancias compatibles con la depresión cardiorrespiratoria. En la mayoría de estos casos, los pacientes también recibieron otros depresores del sistema nervioso central, capaces de deprimir la respiración, especialmente narcóticos (véase DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

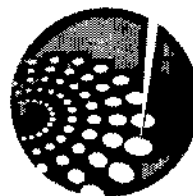
REACCIONES ADVERSAS:

Vea ADVERTENCIAS referente a efectos cardiorrespiratorios serios y a reacciones paradójicas posibles.

Fluctuaciones en signos vitales eran los hallazgos más frecuentes vistos después de la administración parenteral de Midazolam en adultos, e incluía la disminución del volumen respiratorio y/o frecuencia respiratoria (23,3% pacientes siguiendo IV y 10,8% pacientes siguiendo

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
María Laura Ciciliani
Apoderada

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



Laboratorio
Internacional
Argentino SA



Página 17 de 20

PROYECTO DE PROSPECTO

administración IM) apnea (15,4% pacientes siguiendo administración IV), también como variación en la presión sanguínea y el nivel de pulsaciones. La mayoría de los efectos adversos serios, particularmente aquellos asociados con oxigenación y ventilación, han sido reportados cuando Midazolam es administrado con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central. La incidencia de tales efectos es más alta en pacientes quienes pasan por procedimientos que involucran la vía aérea sin el efecto protector de la intubación endotraqueal (E). Endoscopia superior).

Adultos: Las siguientes reacciones adicionales adversas fueron señaladas después de la administración intramuscular:

Efectos locales en el sitio de inyección IM: Dolor (3,7%); Induración (0,5%); Enrojecimiento (0,5%); Rigidez muscular (0,3%).

La administración de Midazolam IM a pacientes quirúrgicos de edad avanzada y/o de alto riesgo, se ha asociado a raros informes de muerte bajo circunstancias compatibles con la depresión cardiorrespiratoria.

En la mayoría de estos casos, los pacientes también recibieron otros depresores del sistema nervioso central capaces de deprimir la respiración, especialmente narcóticos (véase DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

Las siguientes reacciones adversas adicionales fueron señaladas subsecuentemente a la administración intravenosa como agente solo de sedación/ ansiolisis/amnesia en pacientes adultos: Hipo (3,9%); Náuseas (2,8%); Vómitos (2,6%); Tos (1,3%); Sobresedación. (1,6%); Dolor de cabeza (1,5%); Somnolencia (1,2%).

Efectos locales en el sitio de inyección IV:

Dolor durante la inyección (5%); Enrojecimiento (2,6%); Induración (1,7%); Flebitis (0,4%).

Pacientes pediátricos: Los siguientes efectos adversos, relacionados con el uso intravenoso de Midazolam en pacientes pediátricos, fueron señalados en la literatura médica: Desaturación 4,6%, apnea 2,8%, hipotensión 2,7%, reacciones paradójales 2%, Hipo 1,2%, y el nistagmus 1,1%.

La mayoría de los efectos adversos relacionados, ocurrieron en pacientes que recibían otras medicaciones que deprimen el sistema nervioso central y en pacientes cuando Midazolam no fue utilizado como único agente sedante.

Neonatos: Para la información referente a episodios de hipotensión y convulsiones que siguen a la administración de Midazolam a los neonatos véase ADVERTENCIAS, CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

Otros efectos adversos observados principalmente luego de la inyección intravenosa como único agente de sedación ansiolisis/amnesia, ocurriendo una incidencia < 1,0% en adultos y pacientes pediátricos, son los siguientes:

Respiratorio: Laringoespasma, broncoespasmos, disnea, hiperventilación, respiración dificultosa, obstrucciones de la vía aérea, taquipnea.

Cardiovascular: Bigeminación, contracciones ventriculares prematuras, episodio vasovagal, bradicardia, taquicardia, ritmo nodal.

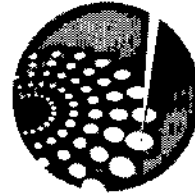
Gastrointestinal: gusto ácido, salivación excesiva, náuseas.

Sistema nervioso central/neuromuscular: amnesia retrógrada, euforia, alucinaciones, confusión, nerviosismo, ansiedad, inquietud, delirio, agitación, disturbio del sueño, prolongación de la salida de la anestesia, insomnio, pesadillas, movimientos atetoides, ataxia, mareos, disforia, disforia, parestesia.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
María Laura Cicilliani
Apoderada

17

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagnabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.I. 15138



PROYECTO DE PROSPECTO

Sentidos especiales: visión borrosa, diplopía, nistagmus, pupilas puntiformes, movimientos cíclicos de párpados, disturbio visual, pérdida de equilibrio, aturdimiento.

Piel: hinchazón, sensación de quemazón, calor o frío en el sitio de la inyección.

Hipersensibilidad: Reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilácticas, erupción, prurito.

Misceláneas: Bostezos, letargo, escalofríos, debilidad, odontalgias, sensación de desvanecimiento, hematomas.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE LA DROGA:

Midazolam fue activamente auto administrado en los modelos de primates usados para evaluar los efectos positivos que reforzaban las drogas psicoactivas.

Midazolam produjo dependencia física en intensidad de suave a moderada en monos después de 10 semanas de administración.

Los datos disponibles referentes al potencial de abuso y dependencia de la droga Midazolam, sugieren que su abuso potencial es por lo menos equivalente al del diazepam.

Los síntomas de retiro, similares en carácter a los conocidos con barbitúricos y alcohol (convulsiones, alucinaciones, temblor, calambres abdominales y musculares, vómitos y sudoración) ocurrieron a partir de la discontinuación precipitada de benzodiazepinas, incluyendo Midazolam. Distensión abdominal, náuseas, vómitos, y taquicardia son los síntomas prominentes del retiro en infantes. Los síntomas más severos del retiro se han limitado generalmente a esos pacientes que habían recibido dosis excesivas durante un extendido período de tiempo.

Generalmente los síntomas más suaves del retiro (Ej. Disforia e insomnio) han sido señalados después de la suspensión abrupta de las benzodiazepinas, tomados continuamente en los niveles terapéuticos durante varios meses. Por lo tanto, después de una terapia extendida, la discontinuación precipitada debe ser evitada.

No hay consenso en la literatura médica con respecto a esto; por lo tanto, los médicos son aconsejados de individualizar la terapia para resolver las necesidades del paciente.

Algunos casos señalan, que los pacientes que han tenido reacciones severas del retiro, debido a la discontinuación precipitada del Midazolam en aquellos que venían tomando la droga que había sido administrada durante un largo plazo y en altas dosis, se pudo realizar el retiro de Midazolam después de varios días.

SOBREDOSIS:

Inyectable:

Las manifestaciones sobre la sobredosificación de Midazolam señaladas, son similares a las observadas con otras benzodiazepinas, incluyendo la sedación, somnolencia, confusión, trastornos de la coordinación, reflejos disminuidos, coma y deterioro de signos vitales. No se han reportado evidencias específicas de toxicidad en órganos por sobredosificación de Midazolam.

Tratamiento de la sobredosificación: el tratamiento de la sobredosificación de Midazolam inyectable, es igual a aquel seguido por la sobredosificación con otras benzodiazepinas. La respiración, el pulso y la presión arterial deben ser monitoreados y deben ser empleadas las medidas generales de apoyo. La atención debe ser dada al mantenimiento de la vía aérea del paciente y a ayudar a la ventilación, incluyendo la administración de oxígeno.

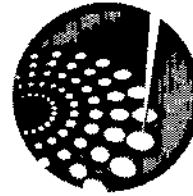
Una infusión intravenosa debe ser iniciada. Si la hipotensión se desarrolla, el tratamiento puede incluir la terapia fluida intravenosa, uso juicioso de los vasopresores apropiados a la situación clínica, si está indicado, y otras contramedidas apropiadas.

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
María Laura Ciciliani
Aprobada

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Taubae
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138

(A)

4456



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Página 19 de 20

PROYECTO DE PROSPECTO

No hay información si la diálisis peritoneal, la diálisis forzada o la hemodiálisis, son de algún valor en el tratamiento de la sobredosificación del Midazolam.

El Flumazenil, antagonista específico del receptor de benzodiazepinas, está indicado para revertir, total o parcialmente, los efectos sedativos de benzodiazepinas y puede ser utilizado en situaciones cuando una sobredosis con una benzodiazepina se diagnostica o se sospecha.

Hay informes de reversión de las respuestas adversas hemodinámicas asociadas al Midazolam, después de la administración del Flumazenil a los pacientes pediátricos.

Antes de la administración del flumazenil, se deben instituir las medidas necesarias para asegurar la vía aérea, para asegurar la ventilación adecuada, y para establecer el acceso intravenoso adecuado.

Flumazenil se piensa como adjunto a, no como sustituto para el correcto manejo de la sobredosis de la benzodiazepina. Los pacientes tratados con flumazenil deben ser vigilados, la depresión respiratoria y otros efectos residuales de la benzodiazepina por un período de tiempo apropiado después del tratamiento.

Flumazenil revertirá solamente los efectos inducidos por benzodiazepinas pero no lo hará con los efectos de otras medicaciones concomitantes.

Debe estar alerta a dicho riesgo en asociación con el tratamiento del Flumazenil, particularmente en los pacientes que usan benzodiazepinas a largo plazo y en sobredosis cíclicas de antidepresivo. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

CENTRO DE INTOXICACIONES:

- Atención especializada para niños en Capital Federal: Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (011) 4962-2247 / 6666
- Atención especializada para adultos en Capital Federal: Hospital Fernández: (011) 4801-5555
- Hospital Alejandro Posadas. (011) 4654-6648 ó 4658-7777

CONSERVACION:

Envasado y almacenamiento:

- Proteger de la luz.
- Mantener entre 15 y 30° C. Evitar la congelación.

PRESENTACION:

5mg/1mL: Envases conteniendo 1, 5, 10, 25, 50 y 100 ampollas de 1 ml, todas para uso Exclusivo hospitalario.

15mg/3mL: Envases conteniendo 1, 5, 10, 25, 50 y 100 ampollas de 3 ml, todas para uso Exclusivo hospitalario.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N 50.534

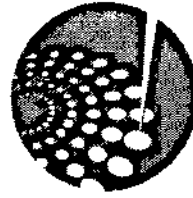
Director Técnico: Farmacéutico - Sebastián Leandro

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
María Laura Cioffani
Apoderada

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



456



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Página 20 de 20

PROYECTO DE PROSPECTO

Fecha de última revisión...../...../.....

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.
Tabaré 1641/45- C.A.B.A. - Argentina

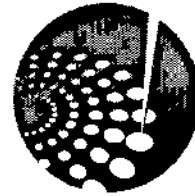
Laboratorio Internacional Argentino S.A.
María Lúcia Ciciliani
Apodada

20

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138



4456



Laboratorio
Internacional
Argentino SA

Página 1 de 1

PROYECTO DE ROTULO

**FADA MIDAZOLAM
MIDAZOLAM
SOLUCION INYECTABLE I.M / I.V.**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada-Lista IV

PRESENTACIÓN: 1 ampolla de 3 ml conteniendo 15 mg de Midazolam.

FÓRMULA:

Cada 3 ml de solución contiene: Midazolam 15,00 mg; Ácido Clorhídrico 8,30 mg; Cloruro de Sodio 15,00 mg; Agua para inyección c.s.p.3,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Ver prospecto Adjunto

CONSERVACIÓN:

- Proteger de la luz.
- Mantener entre 15 y 30° C. Evitar la congelación.

USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 50.534

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.
Tabaré 1641/69 (C1437FHM) - Buenos Aires
Director Técnico: Sebastián Leandro - Farmacéutico.

NOTA: También se presenta rótulo de este mismo tenor para envases por 5, 10, 25, 50 y 100 ampollas de 3 ml conteniendo 15 mg de Midazolam y envases por 1, 5, 10, 25, 50 y 100 ampollas de 1 ml conteniendo 5 mg de Midazolam

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
María Laura Cicchiani
Asociada

1

Laboratorio Internacional Argentino S.A.
Leandro Aldo Tagliabue
Co-Director Técnico
Farmacéutico M.N. 15138