



## DISPOSICIÓN N° 6793

BUENOS AIRES, 21 DE JUNIO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000342-13-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

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

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

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

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



## DISPOSICIÓN N° 6793

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:



## DISPOSICIÓN N° 6793

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma SCOTT PHARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial MIDAZOLAM SCOTT y nombre/s genérico/s MIDAZOLAM , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION11.PDF - 20/01/2017 12:12:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION07.PDF - 07/04/2016 12:03:31, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION05.PDF - 13/05/2016 12:09:02 .

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

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

## DISPOSICIÓN N° 6793



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

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

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000342-13-0



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

PROYECTO DE PROSPECTO



**MIDAZOLAM SCOTT**  
**MIDAZOLAM 5 mg/ml**  
15 mg/ 3 ml

Solución inyectable

BUDELLI Elsie Cora

BUDELLI Elsie Cora

Industria Argentina - Venta bajo receta archivada -Lista IV

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica

### FÓRMULA

Cada ml contiene:

Midazolam	5 mg.
Cloruro de Sodio para hemodiálisis	5 mg
Ácido Clorhídrico 36.5-38.0%p/p	2.76 mg
Agua para inyección c.s.p.	1.0 ml

Cada ampolla contiene: 3 ml

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipnótico- sedante - Código ATC: N05C D08.

### INDICACIONES

Fármaco inductor del sueño de breve acción, indicado para:

#### *En adultos:*

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

#### *En niños:*

- Sedación consciente antes y durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos con o sin anestesia local.  
**No está indicado en menores de 6 meses.**
- Como Pre-medicación antes de la inducción de la anestesia-
- Sedación en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Grupo fármaco-terapéutico:

Hipnóticos y sedantes: derivados de las benzodiazepinas, Código ATC: N05CD08

### Propiedades fármaco-dinámicas

El midazolam es un derivado del grupo de las imidazobenzodiazepinas. 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).

### Propiedades fármaco-cinéticas

**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%.

**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 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 cantidades de midazolam en la leche humana.

**Metabolismo :** El midazolam se elimina casi por completo mediante biotransformación. Se ha calculado que la fracción de dosis extraída por el hígado es del 30-60%. El midazolam es hidroxilado por la isozima 3 A4 del citocroma 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.

**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 a 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 semivida de eliminación tras la administración IV 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 6-12h, 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 aumento aproximadamente del 50 % del volumen de distribución corregido por el peso corporal. 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 / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Midazolam es un potente sedante que requiere ajuste de dosis y administración lenta.

Se recomienda adaptar la dosis para obtener sin problemas el grado deseado de sedación según las necesidades clínicas, el estado físico, la edad y los fármacos usados concomitantemente.

En el caso de adultos mayores de 60 años, pacientes debilitados o con enfermedades crónicas y pacientes pediátricos hay que determinar con precaución la dosis y tener en cuenta los factores de riesgo relacionados con cada paciente.

- Posología para Sedación consciente antes y durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos con o sin anestesia local.

**IV:**

*Adultos*

Menores de 60 años:

Inicial 2.0-2.5 mg Dosis de ajuste: 1 mg

Total: 3.5-7.5 mg

Mayores de 60 años/Debilitados o con enfermedad crónica:

Inicial 0.5-1.0 mg Dosis de ajuste: 0.5-1 mg

Total: menor 3.5 mg

*Niños*

Niños de 6 meses a 5 años

Inicial 0.05-0.1mg / Kg de peso

Total: menor 6 mg

Niños de 6 a 12 años

Inicial: 0.025-0.05mg / Kg de peso

Total: menor 10 mg

**IM:**

Niños de 1-15 años : 0.05-0.15mg/Kg de peso

**No está indicado para sedación consciente en niños menores de 6 meses.**

Anestesia:

- Posología para Pre-medicación antes de la inducción de la anestesia

**IV:**

*Adultos*

Menores de 60 años:

1-2 mg repetidos

Mayores de 60 años/Debilitados o con enfermedad crónica:

Inicial 0.5 mg escalado de dosis lento, según necesidad.

**IM:**

*Adultos*

Menores de 60 años:

0.07-0.1 mg/ Kg de peso

Mayores de 60 años/Debilitados o con enfermedad crónica:

0.025-0.05 mg /Kg de peso

*Niños*

Niños de 1-15 años

0.08-0.2mg / Kg de peso



- Posología para Inducción de la anestesia

**IV:**

*Adultos*

Menores de 60 años:

0.15-0.2 mg /Kg (0.3-0.35 sin premedicación)

Mayores de 60 años/Debilitados o con enfermedad crónica:

0.05 – 0.15 mg/ Kg (0.15-0.30 sin premedicación)

- Como componente sedante en la anestesia combinada

**IV:**

*Adultos*

Menores de 60 años:

Dosis intermitentes de 0.03-0.1 mg/Kg o perfusión continua de 0.03-0.1 mg/kg/h

Mayores de 60 años/Debilitados o con enfermedad crónica:

Dosis menores a las recomendadas para menores de 60 años.

- Posología para Sedación en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)

**IV:**

*Adultos*

Inicial: 0.03-0.3 mg/Kg en incrementos de 1-2.5 mg

Mantenimiento : 0.03-0.2 mg/Kg/h

*Recien nacidos*

Menores de 32 semanas de gestación:

0.03 mg/Kg/h

Mayores de 32 semanas de gestación y hasta 6 meses:

0.06 mg/Kg/h

*Niños de mas de 6 meses*

Inicial: 0.05-0.2 mg/Kg/h

Mantenimiento: 0.06-0.12 mg/kg/h

*Niños con peso corporal menor a 15 Kg:*

No utilizar concentraciones de Midazolam mayores de 1 mg/ml.

Las concentraciones mayores deben diluirse hasta 1mg/ml

**“Descartar el remanente en caso de no utilizar una ampolla completa”**

**Solucion para infusión**

Diluir una ampolla que contiene 15 mg en 100 ml o en 1000 ml de solución de ClNa 0.9% o Glucosa 5% o 10% o Levulosa 5% o Solución Ringer o de Hartmann.

Las soluciones más concentradas pueden precipitar.

Las soluciones se mantienen estables durante 24 horas a temperatura ambiente o 3 a 5 días a 5°C

Las soluciones de ClNa 0.9%, Glucosa 5% o 10%, Levulosa, Solucion Ringer o de Hartmann son compatibles con Midazolam.

### **Incompatibilidades**

Midazolam es incompatible con soluciones alcalinas (por reducción de la solubilidad y precipitación de midazolam) y con algunos otros medicamentos. La compatibilidad debe comprobarse con anterioridad si se destina a ser mezclado con otros medicamentos.

Datos publicados muestran que midazolam inyectable es incompatible con inyecciones alcalinas tales como algunos antibióticos y esteroides inyectables, bumetanida, furosemida, omeprazol sódico, bicarbonato de sodio y tiopental sódico.

También es incompatible con aciclovir, albumina, amoxicilina sódica, ampicilina sódica, alteplasa, acetazolam disódico, ceftazidime, dexametazona fosfato sódico, diazepam, enoximone, flecainida acetato, fluoxacilina sódica, fluorouracil, hidocortisona succinato sódico, imipenem, mezlozillina, nafcilina, fenobarbital sódico, fenitoina sódica, canrenoato potásico, sulbactam sódico, teofilina, trometamol, urokinasa, dimenhidrinato, foscarnet sódico, imipenem cilastina, pentobarbital sódico, clinidina clorhidrato, perfenazina, proclorprenazina, ranitidina, trimetoprima-sulfametoxazol, metotrexato sódico y ciertas soluciones parenterales incluidas soluciones de nutrición parenteral.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad al principio activo y/o a alguno de los componentes de la fórmula.
- En sedación consciente en pacientes con insuficiencia respiratoria severa o depresión respiratoria aguda.

### **ADVERTENCIAS – PRECAUCIONES**

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

Cuando el midazolam se utilice para pre-medicación, es obligatorio observar atentamente al paciente después de la administración porque la sensibilidad interindividual es variable y pueden sobrevenir síntomas de sobredosis. Hay que ser especialmente precavido cuando se administra midazolam a pacientes de alto riesgo:

- adultos mayores de 60 años
- pacientes con enfermedades crónicas o debilitados, por ejemplo - pacientes con insuficiencia respiratoria crónica
- pacientes con insuficiencia renal crónica, alteración de la función hepática o alteración de la función cardíaca
- pacientes pediátricos, especialmente aquellos con inestabilidad cardiovascular.

Estos pacientes de alto riesgo requieren dosis menores (Ver: Posología y modo de administración), y se les debe vigilar continuamente para detectar signos precoces de alteraciones de las funciones vitales.

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

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

#### Tolerancia

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

#### Dependencia

Cuando el midazolam se emplea para sedación prolongada en la UCI, hay que tener en cuenta que puede producir dependencia física. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.

#### Síntomas de abstinencia

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

#### Amnesia

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

#### Reacciones paradójales

Se han descrito con el midazolam reacciones paradójales, como agitación, movimientos involuntarios (convulsiones tónicas/clónicas y temblor muscular), hiperactividad, hostilidad, reacción de ira, agresividad, excitación paroxística y amenazas e insultos. Estas reacciones pueden producirse con dosis elevadas o cuando la inyección se administra con rapidez. Tales reacciones se

caracterizan por una máxima incidencia en el caso de los niños y las personas de edad avanzada.

#### Retraso de la eliminación del midazolam

La eliminación del midazolam puede alterarse en el caso de los pacientes que reciben compuestos que inhiben o inducen CYP3A4 (Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). La eliminación de midazolam también puede retrasarse en el caso de los pacientes con insuficiencia hepática o gasto cardíaco bajo y de los recién nacidos (Ver Farmacocinética en el caso de poblaciones especiales).

***Midazolam nunca deberá utilizarse sin tener disponible un equipo de monitorización, oxígeno, y equipo de resucitación por la potencial depresión respiratoria, apnea, paro respiratoria y paro cardíaca.***

- No usar en ansiedad asociada a depresión
- No usar como tratamiento primario de enfermedad psicótica
- En pacientes sensibles pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad. Se debe reevaluar la situación clínica del paciente a intervalos regulares.
- **La vía parenteral debe usarse exclusivamente en hospital con equipos de reanimación adecuados.**
- Tener precaución extrema cuando se utiliza en recién nacidos y lactantes prematuros por riesgo de apnea.
- Evitar la inyección IV rápida en pacientes pediátricos con inestabilidad cardiovascular.
- Realizar cuidadosa evaluación del paciente cuando se administra concomitantemente con inhibidores potentes y moderados del CYP3A
- El uso de MIDAZOLAM inyectable, incluso en dosis terapéuticas, debe realizarse **solo en establecimientos hospitalarios** debidamente equipados para la atención de cualquier evento adverso urgente.
- Para utilización simultánea con otros medicamentos : Ver "Interacciones Medicamentosas"

**Se sugiere NO utilizar en Embarazo y Lactancia**

#### EMBARAZO:

En caso de embarazo o presunción del mismo, el médico decidirá si el uso del medicamento es adecuado o no.

No utilizar a menos que sea estrictamente necesario.

En el embarazo puede causar teratogenicidad si se administra durante el primer trimestre y depresión central en el recién nacido si se administra durante el último trimestre o en el parto porque atraviesa la barrera placentaria.

#### LACTANCIA:

Midazolam puede pasar a la leche materna, por lo cual no se recomienda el uso en madres que amamantan.

El médico evaluará en el caso de ser necesario la relación riesgo beneficio. Midazolam se excreta en pequeña cantidad a la leche materna, por lo cual si se ha administrado Midazolam, no se debe amamantar al bebé pasadas 24 hs.

***Se recomienda a madres que amamantan no dar de mamar durante las 24 hs siguientes a la administración de midazolam.***

#### **Efectos sobre la capacidad de conducir**

Midazolam induce el sueño. Puede alterar la capacidad de reacción, dificultar la concentración y producir amnesia. Es posible que la somnolencia persista a la mañana siguiente de la administración del medicamento.

Se aconseja No conducir vehículos ni manejar maquinaria cuya utilización requiera especial atención o concentración hasta que se compruebe que la capacidad para realizar las tareas no está afectada.

#### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

##### **INTERACCIONES FARMACOCINETICAS**

Midazolam es metabolizado por CYP3A4.

Inhibidores e inductores de CYP3A4 tienen el potencial, respectivamente, de aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas y consecuentemente, los efectos de midazolam, por lo que se requiere ajustes de dosis.

Las interacciones farmacocinéticas con inhibidores o inductores de CYP3A4 son más pronunciadas con midazolam oral que con inyectable, en particular desde CYP3A4 en el tracto gastrointestinal superior. Esto se debe a que el clearance y la disponibilidad por la vía oral se ve dificultada, como no sucede con la vía parenteral que es más efectiva.

Luego de una dosis única de midazolam IV, la consecuencia en el efecto clínico máximo debido a la inhibición del CYP3A4 será menor, mientras que el efecto de la duración puede prolongarse.

Sin embargo, después de la administración prolongada de midazolam, tanto la magnitud como la duración del efecto se incrementarán en presencia de inhibición de CYP3A4

No hay estudios disponibles de los efectos sobre CYP3A4 en la farmacocinética de midazolam después de la administración rectal e intramuscular.

Se espera que estas interacciones serán menos pronunciadas para la vía rectal que para la vía oral debido a que debe atravesar el tracto gastrointestinal,

mientras que después de la administración IM los efectos sobre CYP3A4 no deben diferir sustancialmente de los observados con midazolam IV. Por tanto, se recomienda vigilar cuidadosamente los efectos clínicos y los signos vitales durante el uso de midazolam, teniendo en cuenta que pueden ser más fuertes y durar más tiempo después de la administración conjunta de un inhibidor de CYP3A4 en una sola aplicación.

En particular, la administración de dosis elevadas o infusiones a largo plazo de midazolam a pacientes que reciben inhibidores de CYP3A4, por ejemplo en terapia intensiva, pueden dar como resultado efectos hipnóticos de larga duración, retraso en la recuperación y depresión respiratoria, por lo que requieren ajustes de la dosis.

Con respecto a la inducción, se debe considerar que el proceso de la inducción necesita varios días para alcanzar su máximo efecto y también varios días para disiparse. Contrariamente a un tratamiento de varios días con un inductor, se espera que un tratamiento a corto plazo resulte en DDI menos evidente con midazolam. Sin embargo, para inductores fuertes no se puede excluir una inducción relevante incluso después de un tratamiento a corto plazo. No se sabe que midazolam cambie la farmacocinética de otras drogas.

## Medicamentos que inhiben el CYP3A4

### Antifúngicos azoles

Ketoconazol aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso por 5 veces mientras que la semivida terminal aumentó en aproximadamente 3 veces. Si midazolam parenteral es co-administrado con el inhibidor fuerte del CYP3A4, ketoconazol, debe realizarse en unidad de cuidados intensivos o en un entorno similar que asegure una estrecha vigilancia clínica y un adecuado manejo médico en caso de depresión respiratoria y / o sedación prolongada. Se debe considerar la dosificación escalonada y el ajuste de la dosis, especialmente si se administra más de una dosis I.V.

La misma recomendación puede aplicarse también para otros antifúngicos azólicos (ver más adelante), ya que se reportan incrementos de los efectos sedativos del midazolam IV, aunque menores.

Voriconazol aumentó la concentración plasmática de midazolam administrado por vía IV en 3 veces, mientras que su semivida de eliminación aumentó en aproximadamente 3 veces

Fluconazol e Intraconazol aumentan las concentraciones plasmáticas de midazolam administrado por vía IV en 2-3 veces, asociado esto con un aumento en la vida media terminal por 2-4 veces Itraconazol y 1-5 veces para Fluconazol, respectivamente.

Posaconazol aumenta la concentración plasmática de midazolam administrado por vía IV en 2 veces.

Debe tenerse en cuenta que si se administra midazolam por vía oral, su exposición será drásticamente superior a lo mencionado anteriormente, especialmente con Voriconazol, Intraconazol y Ketoconazol  
MIDAZOLAM AMPOLLAS NO ESTA INDICADO PARA SER UTILIZADO POR VIA ORAL

### Antibióticos macrólidos

Eritromicina aumenta la concentración plasmática de midazolam administrado por vía IV en 1.6 a 2 veces, asociado con un incremento de su semivida de eliminación en aproximadamente 1.5 a 1.8 veces

Claritromicina aumenta la concentración plasmática de midazolam administrado por vía IV en 2.5 veces, asociado con un incremento de su semivida de eliminación en aproximadamente 1.5 a 2 veces

### Inhibidores de la proteasa del HIV

Saquinavir y otros inhibidores de la proteasa de HIV:

La co-administración con inhibidores de la proteasa puede causar un gran aumento en la concentración de midazolam.

Tras la co-administración de lopinavir potenciado con ritonavir, las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso aumentaron en 5.4 veces, asociadas con aumento similar en la semivida terminal.

Si midazolam parenteral se administra conjuntamente con inhibidores de la proteasa del VIH, el ajuste del tratamiento debe seguir la descripción en la sección anterior para el antifúngico Ketoconazol.

### Bloqueadores de los canales de calcio

Diltiazem: Una dosis única de diltiazem aumenta la concentración plasmática de midazolam intravenoso en aproximadamente 25% y la semivida terminal es prolongada en un 43%

### Otras drogas

Atorvastatina mostró un incremento de 1.4 veces de la concentración plasmática por vía IV de midazolam, comparada con un grupo control

### Farmacos que inducen el CYP3A4

Rifampicina disminuye la concentración plasmática de midazolam aplicado por vía IV en aproximadamente 60% luego de 7 días de administración de rifampicina de 600 mg y la semivida terminal disminuye en aproximadamente 50-60 %

### Hierbas y alimentos

La hierba de San Juan disminuye la concentración plasmática de midazolam en aproximadamente 20-40 % asociado con la disminución de la semivida terminal en aproximadamente 15-17 %.

Dependiendo del extracto específico de la hierba de San Juan, los efectos inductores del CYP3A4 pueden variar.

### INTERACCIONES FARMACODINAMICAS CON OTRAS DROGAS (DDI)

La co-administración de midazolam con otros agentes sedantes, hipnóticos y depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol, es probable que de cómo resultado mayor sedación y depresión respiratoria.

Se incluyen también derivados de opiáceos (que se usan como analgésicos, antitusivos y en tratamientos sustitutivos) antipsicóticos, otras benzodiazepinas usadas como ansiolíticos o hipnóticos, barbitúricos, propofol, ketamina, etomidato, sedantes antidepresivos, antihistamínicos H1 y fármacos antihipertensivos de acción central.

El alcohol puede aumentar notablemente los efectos sedantes del midazolam. La ingesta de alcohol debe evitarse en caso de administrar midazolam.

Midazolam disminuye la concentración mínima alveolar (MAC) de anestésicos inhalatorios.

### REACCIONES ADVERSAS

Se han descrito (raras veces) las siguientes reacciones adversas al inyectar el midazolam:

#### **Efectos sobre la piel:**

Erupción cutánea, reacción de urticaria, prurito.

#### **Efectos psiquiátricos**

Confusión, euforia, alucinaciones.

Reacciones paradójicas como agitación, hiperactividad, hostilidad, reacción de rabia, agresividad, brotes de excitación y ataques.

#### **Efectos en el sistema nervioso (cerebro y nervios)**

Somnolencia y sedación prolongada, reducción del estado de alerta, fatiga, dolor de cabeza, mareos, trastornos del movimiento, sedación más prolongada después de las operaciones, pérdidas de memoria, dependiendo de la dosis administrada.

Reacciones paradójicas como movimientos involuntarios (calambres, espasmos musculares o convulsiones y temblores).

Se han observado convulsiones con una frecuencia algo mayor en los bebés prematuros y en los recién nacidos a término.



Midazolam puede causar una dependencia física después de la administración prolongada; el cese repentino del tratamiento puede causar síntomas de abstinencia, que en ocasiones incluyen convulsiones.

#### **Efectos en el sistema cardiaco**

Los efectos adversos graves pueden incluir: paro cardíaco y cambios en la frecuencia cardíaca.

#### **Efectos en sistema circulatorio**

Los efectos adversos graves pueden incluir: descenso de la presión arterial, efectos dilatadores en los vasos sanguíneos.

#### **Efectos en el sistema respiratorio**

Los efectos adversos graves pueden incluir: depresión o paro respiratorio, dificultad respiratoria, calambres del aparato vocal.

“Los efectos adversos graves relacionados con el corazón, circulación y respiración tienen una mayor probabilidad de producirse en adultos mayores de 60 años y en los que padecen problemas respiratorios o trastornos cardíacos previos, especialmente si la inyección se administra demasiado rápidamente o si se administra una dosis alta.

#### **Trastornos del aparato digestivo:**

Náuseas, vómitos, hipo, estreñimiento y sequedad de boca.

#### **Trastornos generales:**

Reacciones de hipersensibilidad generalizada, alergia generalizada, reacciones cutáneas, reacciones cardiovasculares, bronco espasmo, shock anafiláctico (reacción alérgica grave).

#### **Trastornos en el lugar de aplicación:**

Eritema (enrojecimiento) y dolor en el lugar de inyección, alteraciones circulatorias tromboflebitis y trombosis.

#### **Carcinogenesis y Mutagenesis**

No se han hallado indicios o evidencias sobre un posible riesgo vinculado con la seguridad en seres humanos.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

##### **Síntomas**

Los síntomas por sobredosis más comunes son somnolencia, ataxia, disartria y nistagmus.

##### **Tratamiento orientativo**

Controlar las funciones vitales, prestando atención especial a las funciones respiratoria y cardiovascular.



UCCELLO Adrian Daniel

En el caso de requerirlo se puede administrar el antagonista de las benzodiazepinas: Flumazenil, que actúa como antagonista competitivo de los receptores de las benzodiazepinas, y está indicado en caso de intoxicación grave acompañada de coma o depresión respiratoria.

Se debe tener precaución al emplear Flumazenil en caso de sobredosis farmacológica mixta y en pacientes con epilepsia tratados con benzodiazepinas.

Flumazenil no se debe utilizar para los pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos, o fármacos epileptógenos, ni en enfermos con anomalías ECG (prolongación de QRS o QT).

Para mayor información en casos de sobredosificación, comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247  
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 // 4658-7777

### PRESENTACIONES

- Envase conteniendo 1 ampolla de 3 ml **Uso hospitalario exclusivo**
- Envase conteniendo 5 ampollas de 3 ml **Uso hospitalario exclusivo**
- Envase conteniendo 10 ampollas de 3 ml **Uso hospitalario exclusivo**
- Envase conteniendo 25 ampollas de 3 ml **Uso hospitalario exclusivo**
- Envase conteniendo 50 ampollas de 3 ml **Uso hospitalario exclusivo**
- Envase conteniendo 100 ampollas de 3 ml **Uso hospitalario exclusivo**

### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Mantener en su envase original, al abrigo de la luz y a temperatura entre 15°C y 30°C

No congelar – Con bajas temperaturas puede formarse un precipitado, que se disuelve al agitar el contenido a temperatura ambiente.

No utilizar después de la fecha de vencimiento que figura en el envase.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

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

SCOTT PHARMA S.A.  
Bahía Blanca 780 – C.A.B.A.  
Elaborado en:  
Fabian Onzari 489- Wilde - Pcia BsAs, Argentina.



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Directora Técnica: Elsie C. Budelli - Farmacéutica.

Fecha de actualización del prospecto: .....



Página 1 de 1  
DOSSIER DE MIDAZOLAM  
PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO

MIDAZOLAM SCOTT  
MIDAZOLAM 5 mg/ml  
Solución Inyectable  
15 mg/3 ml

Certificado N° .....

INDUSTRIA ARGENTINA - VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA LISTA IV

SCOTT (logo)  
PHARMA S.A.

Lote: Vto:



BUDELLI Elsie Cora

firma  
Digital



UCCELLO Adrian Daniel

firma  
Digital



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

firma  
Digital



Página 1 de 1  
**DOSSIER DE MIDAZOLAM  
PROYECTO DE ROTULO**

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

**MIDAZOLAM SCOTT  
MIDAZOLAM 5 mg/ml**

**SOLUCION INYECTABLE  
15 mg/3 ml**

INDUSTRIA ARGENTINA - VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA-LISTA IV

LOTE:  
VENCIMIENTO:

FORMULA CUALITATIVA - CUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Midazolam	5 mg
Cloruro de Sodio para hemodiálisis	5 mg
Ácido Clorhídrico 36.5-38.0%p/p	2.76 mg
Agua para inyección c.s.p.	1.0 ml

PRESENTACIÓN:

- Envases **USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO** conteniendo 1 , 5 , 10, 25, 50 y 100 ampollas x 3 ml
- Mantener en envase original, al reparo de la luz, a temperatura entre 15°C y 30°C No congelar.
- Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.  
Certificado N° .....

SCOTT PHARMA S.A.  
Bahía Blanca 780 – C.A.B.A.

Elaborado en:  
Fabian Onzari 489- Wilde - Pcia BsAs, Argentina.

Directora Técnica: Elsie C. Budelli - Farmacéutica



UCCELLO Adrian Daniel



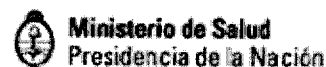
BUDELLI Elsie Cora



Página 2 de 1  
**DOSSIER DE MIDAZOLAM  
PROYECTO DE ROTULO**



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



21 de junio de 2017

**DISPOSICIÓN N° 6793**

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

**CERTIFICADO N° 58398**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000342-13-0**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

MIDAZOLAM 5 mg/ml - SOLUCION INYECTABLE

647026



SORANNA SANTIAGO Matias  
Horacio  
CUIL 20345159798

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

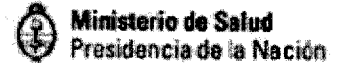
**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



Buenos Aires, 21 DE JUNIO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 6793

ANEXO

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

**CERTIFICADO N° 58398**

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

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: SCOTT PHARMA S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7321

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: MIDAZOLAM SCOTT

Nombre Genérico (IFA/s): MIDAZOLAM

Concentración: 5 mg/ml

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
MIDAZOLAM 5 mg/ml

<b>Excipiente (s)</b>
CLORURO DE SODIO 5 mg/ml
ACIDO CLORHIDRICO 2,766 mg/ml
AGUA PARA INYECTABLE CSP 1 ml

Solventes: No corresponde

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

Envase Primario: AMPOLLA VIDRIO (I)

Contenido por envase primario: CADA AMPOLLA CONTIENE 3 ML

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1,5,10,25, 50 Y 100 AMPOLLAS DE 3 ML- USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Presentaciones: 1, 5, 10, 25 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 50 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: ENVASE ORIGINAL, AL ABRIGO DE LA LUZ DIRECTA Y DEL CALOR EXCESIVO.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

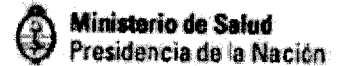
**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





Código ATC: N05CD08

Acción terapéutica: PSICOLÉPTICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / INTRAMUSCULAR

Indicaciones: Inductor del sueño de breve acción, indicado para: Adultos: Sedación consciente antes y durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos con o sin anestesia local. Anestesia: premedicación antes de la inducción de la anestesia. Inducción de la anestesia. Componente sedante en la anestesia combinada. Sedación en UCI 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 UCI- No indicado en niños menores de 6 meses.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GOBBI NOVAG SA	0875-12	FABIAN ONZARI 486/498	WILDE - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GOBBI NOVAG SA	0875-12	FABIAN ONZARI 486/498	WILDE - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

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

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



GOBBI NOVAG SA	0875-12	FABIAN ONZARI 486/498	WILDE - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
----------------	---------	--------------------------	----------------------------	------------------------

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

Expediente N°: 1-0047-0001-000342-13-0



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA