



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

Disposición

Número: DI-2019-2807-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 27 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2018-57274892-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-57274892-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LAFEDAR S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MIDALAN / MIDAZOLAM, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE / MIDAZOLAM (COMO CLORHIDRATO) 5 mg / 5 ml — 15 mg / 3 ml; aprobada por Certificado N° 47.554.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LAFEDAR S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MIDALAN / MIDAZOLAM, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE / MIDAZOLAM (COMO CLORHIDRATO) 5 mg / 5 ml — 15 mg / 3 ml; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2019-10133228-APN-DERM#ANMAT (ENVASE

PRIMARIO 5 mg); IF-2019-10133035-APN-DERM#ANMAT (ENVASE PRIMARIO 15 mg); IF-2019-10132957-APN-DERM#ANMAT (ENVASE SECUNDARIO 5 mg); IF-2019-10127945-APN-DERM#ANMAT (ENVASE SECUNDARIO 15 mg) y el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-10134118-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 47.554, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

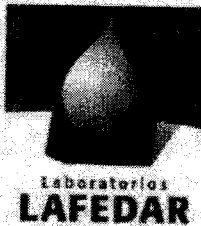
ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-57274892-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.03.27 11:41:59 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.27 11:42:12 -03'00'



Proyecto de Rótulo: Envase Primario Ampolla

MIDALAN

Midazolam Clorhidrato

Inyectable I.V – I.M
Vía Parenteral

Uso Hospitalario Exclusivamente

Venta Bajo Receta Archivada (Psico Lista IV)
Industria Argentina

Presentación: Ampolla.

Fórmula:

Cada ampolla contiene: Midazolam clorhidrato (equivalente a 5 mg de Midazolam base) 5,56 mg.

Excipientes: Cloruro de sodio, Alcohol bencílico, Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico c.s, Agua para inyectables c.s.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.554.


Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas


Lote N°:

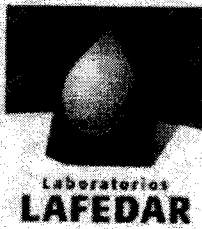
Fecha de vencimiento:

CONSERVAR A TEMPERATURA DE 25 °C. PROTEGER DE LA LUZ.

LAFEDAR S.A.
Valentín Torrá 4880



GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.



IF-2018-600379-DE-ANMAT
LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente
Página 4 de 175



(3100) Paraná
Entre Ríos

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


IF-2019-60057847-PSA-DE-AM/ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-10133228-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 19 de Febrero de 2019

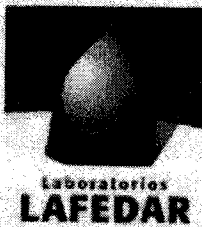
Referencia: EX-2018-57274892- Rotulo envase primario ampolla 5 mg.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.19 13:34:36 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.19 13:34:37 -03'00'



Proyecto de Rótulo: Envase Primario Ampolla

MIDALAN

Midazolam Clorhidrato

Inyectable I.V – I.M
Vía Parenteral

Uso Hospitalario Exclusivamente

Venta Bajo Receta Archivada (Psico Lista IV)
Industria Argentina

Presentación: Ampolla.

Fórmula:

Cada ampolla contiene: Midazolam clorhidrato (equivalente a 15 mg de Midazolam base) 16,68 mg.

Excipientes: Cloruro de sodio, Alcohol bencílico, Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico c.s, Agua para inyectables c.s.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 47.554.

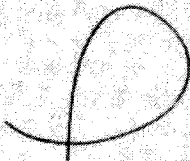
Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONSERVAR A TEMPERATURA DE 25 °C. PROTEGER DE LA LUZ.

LAFEDAR S.A.
Valentín Torr  4880


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

IF-2018-60063995-APN-DERIVACION MAT

LAFEDAR S.A.

RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-10133035-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 19 de Febrero de 2019

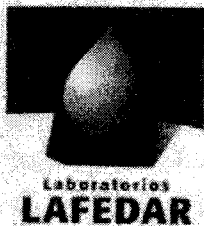
Referencia: EX-2018-57274892- Rotulo envase primario ampolla 15 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.19 13:34:12 -0300

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.19 13:34:12 -0300



Proyecto de Rótulo: Envase Secundario

MIDALAN

Midazolam Clorhidrato

Inyectable I.V – I.M
Vía Parenteral

Uso Hospitalario Exclusivamente

Venta Bajo Receta Archivada (Psico Lista IV)
Industria Argentina

Presentación: Envase conteniendo 2 ampollas.

Fórmula:

Cada ampolla contiene: Midazolam clorhidrato (equivalente a 5 mg de Midazolam base) 5,56 mg.

Excipientes: Cloruro de sodio, Alcohol bencílico, Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico c.s, Agua para inyectables c.s.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 47.554.


Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

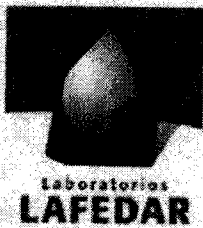
CONSERVAR A TEMPERATURA DE 25 °C. PROTEGER DE LA LUZ.

LAFEDAR S.A.
Valentín Torrá 4880


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.


IF-2018-600990-ARSA-DE-AM-ANM-AT

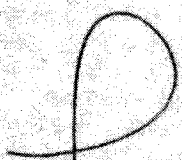
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



(3100) Paraná
Entre Ríos

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Nota: Este mismo proyecto de rótulo será utilizado para presentaciones por 10 y 50 ampollas de 5 ml.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.


IF-2019-60065004-PS-AD-~~DERMA~~ANMAT

RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Página 2 de 175



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-10132957-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 19 de Febrero de 2019

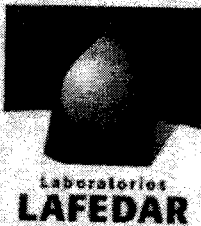
Referencia: EX-2018-57274892- Rotulo envase secund ampolla 5 mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.19 13:33:59 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.19 13:34:00 -03'00'



Proyecto de Rótulo: Envase Secundario

MIDALAN

Midazolam Clorhidrato

Inyectable I.V – I.M
Vía Parenteral

Uso Hospitalario Exclusivamente

Venta Bajo Receta Archivada (Psico Lista IV)
Industria Argentina

Presentación: Envase conteniendo 2 ampollas.

Fórmula:

Cada ampolla contiene: Midazolam clorhidrato (equivalente a 15 mg de Midazolam base) 16,68 mg.

Excipientes: Cloruro de sodio, Alcohol bencílico, Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico c.s, Agua para inyectables c.s.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 47.554.


Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas


Lote N°:

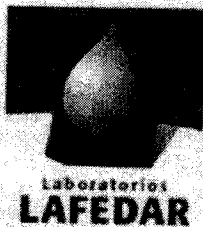
Fecha de vencimiento:

CONSERVAR A TEMPERATURA DE 25 °C. PROTEGER DE LA LUZ.

LAFEDAR S.A.
Valentín Torrá 4880


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

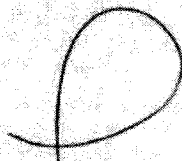

IF-2019-60009906-APN-DERIVADA-MAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



(3100) Paraná
Entre Ríos

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Nota: Este mismo proyecto de rótulo será utilizado para presentaciones por 10 y 50 ampollas de 3 ml.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


IF-2019-60069915-PSN-DGR-#11MMAT

RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-10127945-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 19 de Febrero de 2019

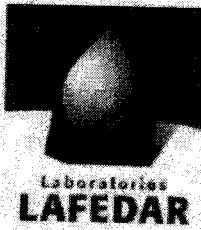
Referencia: EX-2018-57274892- Rotulo envase secund ampolla 15 mg.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.19 13:23:02 -0300'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.19 13:23:03 -0300'



Proyecto de Prospecto

MIDALAN

MIDAZOLAM CLORHIDRATO

Inyectable I.V. - I.M.

Uso Hospitalario Exclusivamente

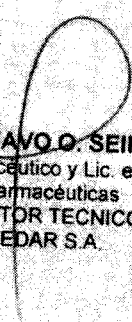
Venta Bajo Receta Archivada (Psico Lista IV)

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

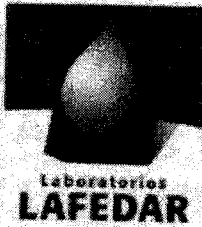
Cada ampolla de 5 mg contiene:

Midazolam clorhidrato (equivalente a 5 mg de Midazolam base)	5,56 mg
Cloruro de sodio	15 mg
Alcohol bencilico	31 mg
Hidróxido de sodio y/o Ácido clorhidrico c.s.	pH
Agua para inyectable c.s.	5 ml


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-0052903-ATN-DE-AM-ANMAT
Presidente



Cada ampolla de 15 mg contiene:

Midazolam clorhidrato (equivalente a 15 mg de Midazolam base)	16,68 mg
Cloruro de sodio	15 mg
Alcohol bencílico	31 mg
Hidróxido de sodio y/o Ácido clorhídrico c.s.	pH
Agua para inyectable c.s.	3 ml

Contiene Alcohol Bencílico

ACCIÓN TERAPÉUTICA


Hipnoinductor de acción breve para la pre-medicación, inducción y mantenimiento de la anestesia.

Código ATC: **N05CD08**

INDICACIONES

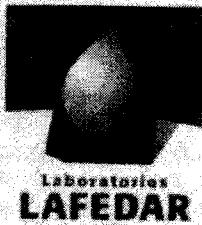
Adultos

- 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.


GUSTAVO O. SEÍN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-0005278-APN-DEMA-ANMAT
Ricardo C. Quinadea
Presidente



- SEDACIÓN EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

Niños

- SEDACIÓN CONSCIENTE antes y durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos con o sin anestesia local.
- ANESTESIA
Pre-medicación antes de la inducción de la anestesia.
- SEDACIÓN EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Hipnóticos y sedantes: derivados de las benzodiazepinas.


El midazolam es un derivado del grupo de las imidazo benzodiazepinas. La base libre es una sustancia lipófila poco soluble en agua.

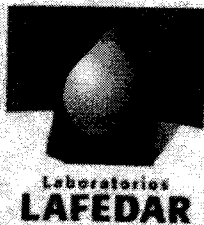
El nitrógeno básico en la posición 2 de la estructura del anillo de la imidazo benzodiazepina permite que el principio activo del midazolam forme sales hidrosolubles con ácidos. Estos producen una disolución para inyección estable y bien tolerada.

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 la intensidad pronunciada. También ejerce un efecto ansiolítico, anticonvulsivante y miorelajante.

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).


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
IF-2019-00084798-APN-DERIVADOS DE ANIMALES
RICHARDO C. GUIMAREY
Presidente



Farmacocinética

Absorción después de la inyección IM

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

Absorción después de la administración rectal

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


Distribución

Cuando el midazolam se inyecta IV, la curva de concentración plasmática -tiempo se caracteriza por una o dos fases de distribución diferente. El volumen de distribución en estado de equilibrio es de 0,7%-1,2 l/kg.

El 96-98% del midazolam se une a las proteínas plasmáticas. La fracción principal de la unión a las proteínas plasmáticas se debe a la albúmina. Existe un paso lento e insignificante del midazolam al líquido cefalorraquídeo. En el caso de los seres humanos se ha demostrado que el midazolam atraviesa la placenta con lentitud y penetra en la circulación fetal. Se han encontrado pequeñas cantidades de midazolam en la leche humana.

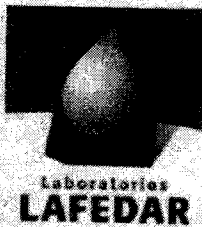
Metabolismo

El midazolam se elimina casi por completo mediante biotransformación. Se ha calculado que la fracción de la dosis extraída por el hígado es del 30-60%. El midazolam es hidroxilado por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 y el principal metabolito urinario y plasmático es el alfa-hidroximidazolam. Las concentraciones plasmáticas del alfa-hidroximidazolam representan el 12% de las del compuesto original. El alfa-hidroximidazolam es farmacológicamente activo, pero contribuye solo


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-0008998-APN-DERIVACION MAT
RICARDO C. GIMAREY
Presidente



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 de la correspondiente a la inyección de embolada.

Farmacocinética en el caso de poblaciones especiales

Problemas de edad avanzada

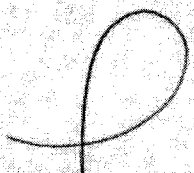
En el caso de los adultos mayores de 60 años, la semivida de eliminación puede prolongarse hasta cuatro veces.

Niños

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

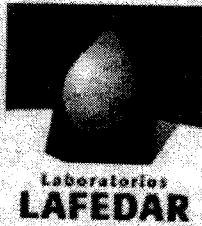
Recién nacidos

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


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-00054708-APN-DERIVACION
RICARDO QUIMBEY
Presidente



Obesos

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

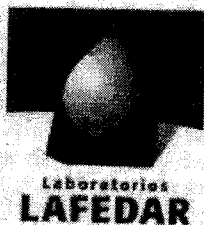
POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El producto es un potente agente sedante que requiere una administración lenta e individualización de la dosis. La experiencia clínica ha demostrado que el producto es 3 a 4 veces tan potente por mg como diazepam.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-00087783-APN-DEAMIA/AMMAT
Presidente




DADO QUE HAN SIDO INFORMADAS REACCIONES ADVERSAS CARDIO-RESPIRATORIAS SERIAS Y QUE COMPROMETIAN LA VIDA DEL PACIENTE, DEBEN TOMARSE RECAUDOS PARA EL CONTROL, DETECCION Y CORRECCIÓN DE ESTAS REACCIONES PARA TODO PACIENTE QUE RECIBA EL PRODUCTO, INDEPENDIENTEMENTE DE LA EDAD O ESTADO DE SALUD.

Dosis simples altas o la administración I.V rápida puede resultar en depresión respiratoria, obstrucción y/o depresión de las vías respiratorias. El potencial de estos últimos efectos se ve aumentado en pacientes debilitados, aquellos que reciben medicaciones concomitantes capaces de deprimir el SNC, y en pacientes sin un tubo endotraqueal que estén siendo sometidos a un procedimiento que involucre las vías respiratorias superiores como endoscopia.

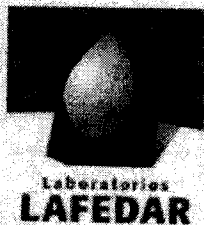
En la tabla siguiente se muestran las dosis habituales.

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



GUSTAVO O. SEIN
 Farmacéutico y Lic. en
 Cs. Farmacéuticas
 DIRECTOR TECNICO
 LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

RICARDO C. GUIMAREY
 IF-2018-0005528-ALN-DE-AMM/T
 Presidente

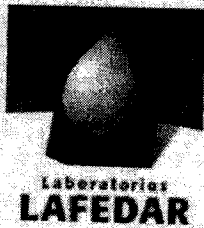


			I.M 1-15 años 0,05-015 mg/kg
Pre- medicación de la anestesia	I.M 0,07-0,1 mg/kg	I.M 0,025-0,05 mg/kg	Rectal > 6 meses 0,3-0,5 mg/kg I.M 1-15 años 0,08-0,2 mg/kg
Inducción de la anestesia	I.V 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 sin pre- medicación)	I.V 0,1-0,2 mg/kg (0,15-0,3 sin pre- medicación)	
Componente sedante de la anestesia combinada	I.V Dosis intermitentes de 0,03-0,1 mg/kg o perfusión continua de 0,03-0,1 mg/kg/h	I.V Dosis inferiores a las recomendadas para adultos < 60 años	
Sedación en la UCI	I.V Dosis inicial: 0,03-0,3 mg/kg en incrementos de 1-2,5 mg Dosis de mantenimiento: 0,03- 0,2 mg/kg/h		I.V para recién nacidos < 32 semanas de edad de gestación 0,03mg/kg/h I.V para recién nacidos > 32 semanas y niños de hasta 6 meses 0,06 mg/kg/h I.V para pacientes > 6 meses de edad Dosis inicial: 0,05-0,2 mg/kg Dosis mantenimiento: 0,06- 0,12 mg/kg/h


GUSTAVO O. SEIN
 Farmacéutico y Lic. en
 Cs. Farmacéuticas
 DIRECTOR TÉCNICO
 LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2018-0005798-ATN-DERIVADA
RICARDO G. GUIMAREY
 Presidente



Posología para la sedación consciente

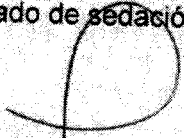
Para la sedación consciente antes de una intervención diagnóstica o quirúrgica se administrará midazolam por vía I.V. La dosis debe individualizarse y adaptarse, y no debe administrarse en una inyección rápida en una sola embolada. El inicio de la sedación puede variar individualmente según el estado físico del paciente y las circunstancias detalladas en la posología (p.ej. velocidad administración, cantidad de dosis). Si es necesario, pueden administrarse dosis posteriores con arreglo a las necesidades individuales. El medicamento empieza a actuar aproximadamente 2 minutos después de la inyección. Se obtiene un efecto máximo en un plazo de 5 a 10 minutos.

Adultos

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

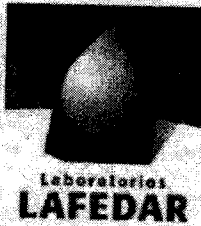
Niños

Administración I.V. la dosis de midazolam debe ajustarse con lentitud hasta obtener el efecto clínico deseado. La dosis inicial de midazolam debe administrarse durante 2 ó 3 minutos. Se deben esperar de 2 a 5 minutos más para comprobar con exactitud el efecto sedante antes de iniciar el procedimiento o repetir la dosis. Si se necesita más sedación, hay que continuar ajustando la posología con pequeños incrementos hasta conseguir el grado de sedación apropiado. Los lactantes y los niños menores de 5


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-00052798-A11N-DICAMIA/INMAT
Ricardo C. Quirós
Presidente



años pueden necesitar dosis considerablemente mayores (mg/kg) que los niños mayores y los adolescentes.

Pacientes pediátricos menores de 6 meses: los niños menores de 6 meses son particularmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación. Por este motivo, no se recomienda el uso para sedación consciente en los niños menores de 6 meses.

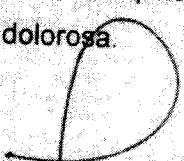
Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad: dosis inicial de 0,05 a 0,1 mg/kg. Puede ser necesaria una dosis total de hasta 0,6 mg/kg para conseguir la sedación deseada, pero la dosis total no debe exceder de 6 mg. Las dosis superiores pueden asociarse con sedación prolongada y riesgo de hipoventilación.

Pacientes pediátricos de 6 a 12 años: dosis inicial de 0,025 a 0,05 mg/kg. Puede ser necesaria una dosis total de hasta 0,4 mg/kg que no exceda de 10 mg. Las dosis superiores pueden asociarse con sedación prolongada y riesgo de hipoventilación.
Pacientes de 12 a 16 años: la dosis debe ser la misma que para los adultos.

Administración rectal: la dosis total de midazolam suele variar entre 0,3 y 0,5 mg/kg. La administración rectal de la solución de la ampolla se realiza mediante un aplicador de plástico fijado en el extremo de la jeringa. Si el volumen que se ha de administrar es demasiado pequeño, se puede añadir agua hasta un volumen total de 10 ml. La dosis total debe administrarse de una vez, y hay que evitar la administración rectal repetida.

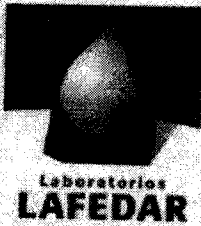
No se recomienda el uso para niños menores de 6 meses, pues apenas se dispone de datos de esta población.

Administración I.M: las dosis empleadas varían entre 0,05 y 0,15 mg/kg. Habitualmente, no es necesaria una dosis total superior a 10,0 mg. Esta vía sólo se debe utilizar en casos excepcionales. Es preferible la administración rectal, pues la inyección I.M es dolorosa.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-0005778-APN-DGIAVIANMAT
RICARDO G. GUZMÁN
Presidente



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

Posología para anestesia

PRE-MEDICACIÓN


La pre-medicación con midazolam administrado poco antes de un procedimiento produce sedación (inducción al sueño o letargo y disminución del miedo) y pérdida de memoria preoperatoria. El midazolam también se puede administrar en combinación con anticolinérgicos. Para esta indicación, el midazolam debe administrarse I.M. profunda en una gran masa muscular 20 a 60 minutos antes de la inducción de la anestesia, preferentemente por vía rectal en el caso de los niños (véase a continuación). Es obligatorio observar atentamente al paciente después de administrar la pre-medicación, por la variabilidad de la sensibilidad interindividual y la posibilidad de síntomas de sobredosis.

Adultos

Para la sedación pre-quirúrgica y para disminuir el recuerdo de los acontecimientos preoperatorios, la dosis recomendada para los adultos de estado físico I y II de ASA y menores de 60 años es de 0,07 a 0,1 mg/kg administrados I.M. La dosis debe reducirse e individualizarse cuando el midazolam se ha de administrar a adultos mayores de 60 años, debilitados o con enfermedades crónicas. Se recomienda administrar una dosis IM de 0,025 a 0,05 mg/kg. La dosis habitual es de 2 a 3 mg.

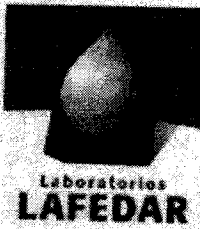
Niños

Administración rectal: La dosis total de midazolam, habitualmente de 0,3 a 0,5 mg/kg, debe administrarse 15 a 30 minutos antes de la inducción de la anestesia. La administración rectal de la solución de la ampolla se realizará mediante un aplicador


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-06084793-APN-DEAM/ANMAT
Ricardo G. Guzmán
Presidente



de plástico fijado en el extremo de la jeringa. Si el volumen que se ha de administrar es demasiado pequeño, puede añadirse agua hasta un volumen total de 10 ml.

Administración I.M: como la inyección I.M es dolorosa, esta vía solo se utilizará en casos excepcionales. Se prefiere la administración rectal. Sin embargo, se ha demostrado que una dosis de 0,08 a 0,2 mg/kg de midazolam administrado I.M resulta eficaz e inocua. En el caso de los niños de 1 a 15 años se requieren dosis proporcionalmente superiores a las de los adultos en relación con el peso corporal. No se recomienda el uso para niños menores de 6 meses, pues apenas se dispone de datos de esta población.


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

INDUCCIÓN

Adultos

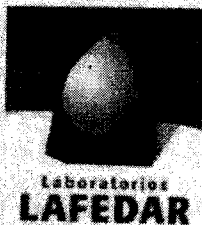
Cuando se emplea midazolam para la inducción de la anestesia antes de haber administrado otros anestésicos, la respuesta individual es variable. La dosis debe adaptarse al efecto deseado con arreglo a la edad y el estado clínico del paciente. Cuando se utiliza midazolam antes o en combinación con otros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

• Para los adultos menores de 60 años, una dosis I.V de 0,15 a 0,2 mg/kg suele ser suficiente. Para los adultos no pre-medicados menores de 60 años, la dosis puede ser mayor (0,3 a 0,35 mg/kg I.V). Si es necesaria una inducción completa, pueden


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-0005778-APN-DGMA/INMAT
Ricardo O. Quirós
Presidente



aplicarse incrementos de aproximadamente el 25% de la dosis inicial del paciente. En vez de ello, la inducción puede completarse con anestésicos inhalados. En los casos resistentes puede emplearse una dosis total de hasta 0,6 mg/kg para la inducción, pero dosis tan elevadas pueden prolongar la recuperación.

• Para los adultos mayores de 60 años, los pacientes debilitados o con enfermedades crónicas, la dosis es de 0,1 a 0,2 mg/kg administrada I.V. Los adultos no pre-medicados mayores de 60 años suelen necesitar más midazolam para la inducción; se recomienda una dosis inicial de 0,15 a 0,3 mg/kg. Los pacientes no pre-medicados con enfermedades generales graves u otros procesos debilitantes suelen requerir menos midazolam para la inducción. Habitualmente, una dosis inicial de 0,15 a 0,25 mg/kg.

COMPONENTE SEDANTE EN LA ANESTESIA COMBINADA

Adultos


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

SEDACIÓN EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

El grado deseado de sedación se alcanza mediante ajuste gradual del midazolam, seguido de perfusión continua o embolada intermitente, con arreglo a las necesidades clínicas, el estado físico, la edad y los fármacos concomitantes.

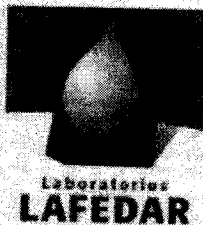
Adultos

Dosis inicial I.V. Se deben administrar 0,03 a 0,3 mg/kg con lentitud en incrementos. Cada incremento de 1 a 2,5 mg debe inyectarse durante 20 a 30 segundos, dejando 2


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-0005179-APN-DGAMINMAT
Ricardo O. Guzmán
Presidente



minutos entre los incrementos sucesivos. En el caso de los pacientes con hipovolemia, vasoconstricción e hipotermia, debe reducirse u omitirse la dosis inicial. Cuando el midazolam se administra con analgésicos potentes, estos deben aplicarse primero, de forma que los efectos sedantes del midazolam se puedan adaptar sin problemas al margen de la sedación causada por el analgésico.

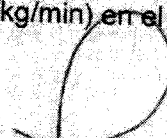
Dosis de mantenimiento I.V.: Las dosis pueden variar entre 0,03 y 0,2 mg/kg/h. En el caso de los pacientes con hipovolemia, vasoconstricción o hipotermia se debe reducir la dosis de mantenimiento. Hay que evaluar con regularidad el grado de sedación. Con una sedación prolongada puede aparecer tolerancia,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

Niños mayores de 6 meses

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

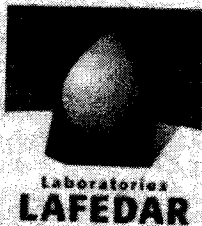
Recién nacidos y niños de hasta 6 meses de edad

El midazolam debe administrarse en una perfusión I.V continua, empezando con 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) en el caso de los recién nacidos con una edad de gestación <


GUSTAVO O. SEÍN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-0004798-APN-DE...
Ricardo C. Quirós
Presidente



32 semanas o 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) para los recién nacidos con una edad de gestación > 32 semanas y niños de hasta 6 meses. No se recomiendan dosis de choque intravenosas para los lactantes prematuros, los recién nacidos y los niños de hasta 6 meses. La perfusión puede realizarse con mayor rapidez durante las primeras horas para establecer las concentraciones plasmáticas terapéuticas. Es necesario revisar atentamente y con frecuencia la velocidad de perfusión, sobre todo después de las primeras 24 horas, a fin de administrar la mínima dosis eficaz posible y reducir las posibilidades de acumulación del fármaco. Es necesario vigilar atentamente la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno. En el caso de los lactantes prematuros, los recién nacidos y los niños que pesen menos de 15 kg no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones superiores a 1 mg/ml. Las concentraciones mayores deben diluirse hasta 1 mg/ml.


Instrucciones posológicas especiales

Midazolam inyectable puede ser mezclado en la misma jeringa con las siguientes premedicaciones utilizadas frecuentemente: sulfato de morfina, meperidina, sulfato de atropia o escopolamina. A la concentración de 0,5 mg/ml es compatible con dextrosa al 5% en agua y con cloruro de sodio al 0,9% durante hasta 24 horas y con solución lactosada de Ringer durante hasta 4 horas. Ambas formulaciones, 1 mg/ml y 5 mg/ml, pueden ser diluidas con cloruro de sodio al 0,9% o con dextrosa al 5% en agua. No mezclar con soluciones alcalinas. El midazolam precipita con bicarbonato de sodio.

CONTRAINDICACIONES

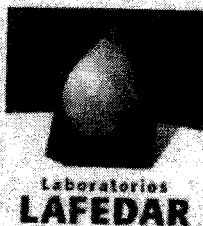
MIDALAN está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Uso para la sedación consciente de los pacientes con insuficiencia respiratoria grave o depresión respiratoria aguda.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-0008998-APN-DICAMINMAT
Presidente



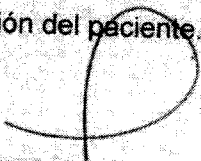
- Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho agudo.
- Pacientes con glaucoma de ángulo abierto sólo si están recibiendo terapia apropiada.

Las mediciones de la presión intraocular en pacientes sin enfermedad ocular muestran una moderada disminución después de la inducción con Midazolam; no se han estudiado pacientes con glaucoma.

- El producto no puede ser administrado por vía intratecal o epidural debido a la presencia de alcohol bencílico en la formulación.

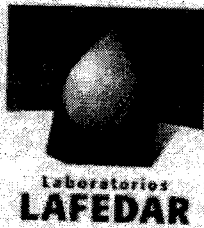
ADVERTENCIAS

- El producto nunca debe ser utilizado sin individualizar la dosis. Antes de la administración I.V. de midazolam en cualquier dosis, debe asegurarse la disponibilidad inmediata de oxígeno, equipo de resucitación y personal especializado para el mantenimiento de las vías respiratorias y de ventilación del paciente.
- Los pacientes deben ser continuamente controlados para detectar signos tempranos de deficiencia en la ventilación o apnea, que pueden conducir a hipoxia/paro cardíaco a menos que se tomen contramedidas efectivas inmediatamente. Los signos vitales deben continuar siendo controlados durante el período de recuperación.
- Dado que la administración I.V. de midazolam deprime la respiración y dado que los agonistas opioides y otros sedantes pueden sumarse a esta depresión, el producto debe ser administrado como agente de inducción sólo por una persona entrenada en la anestesia general y debe ser utilizado para la sedación consciente sólo en presencia de una persona especializada en la detección temprana de insuficiencia respiratoria, manteniendo la ventilación y respiración del paciente. Al ser utilizado para la sedación consciente, el


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.



LAFEDAR S.A.

IF-2019-0005798-APN-DGAVIANMAT
Ricardo A. Guzmán
Presidente



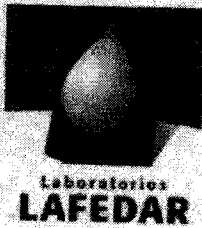
producto no debe ser administrado por administración I.V rápida o en bolo simple.

- Se han observado efectos cardio-respiratorios adversos. Han incluido depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio y/o paro cardíaco, algunas veces, concluyendo en la muerte del paciente. Ha habido también informes raros de episodios hipotensivos que requirieron tratamiento o después de manipulaciones de diagnóstico o quirúrgicas en pacientes que habían recibido Midazolam. Con mayor frecuencia se observó hipotensión en los estudios de sedación conscientes en pacientes pre-medicados con un narcótico.
- Se han informado reacciones como agitación, movimientos involuntarios (incluyendo movimientos tónico/clónicos y temblor muscular), hiperactividad y predisposición a la lucha. Estas reacciones pueden deberse a dosis inadecuadas o excesivas o administración impropia del producto; no obstante, debe prestarse consideración a la posibilidad de hipoxia cerebral o reacciones paradójicas ciertas. Si ocurren tales reacciones, la respuesta a cada dosis de Midazolam y a todas las demás drogas, incluyendo anestésicos locales debe ser evaluada antes de continuar.
- El uso concomitante de barbitúricos, alcohol u otros depresores del sistema nervioso central pueden aumentar el riesgo de sub-ventilación o apnea y puede contribuir a un profundo y/o prolongado efecto de la droga. La pre-medicación con narcóticos también deprime la respuesta ventilatoria a la estimulación con dióxido de carbono.
- Los pacientes quirúrgicos con mayor riesgo, los pacientes de edad avanzada y los pacientes debilitados requieren dosis inferiores. Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica inusualmente son sensibles a los efectos depresores respiratorios del midazolam. Los pacientes con insuficiencia renal crónica y los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva eliminan la


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-00059913-APN-DETRAVIA/ANMAT
Presidente



droga en forma más lenta. Dado que los pacientes ancianos frecuentemente tienen función ineficiente de uno o más sistemas del organismo, y dado que se ha demostrado que los requerimientos de dosis disminuyen con la edad, se recomienda una dosis inicial reducida de midazolam, debiéndose considerar la posibilidad de un efecto profundo y/o prolongado.


- El producto por vía inyectable no debe ser administrado a pacientes en shock o coma, o con intoxicación alcohólica aguda con depresión de signos vitales. Debe tenerse especial cuidado en el uso de midazolam inyectable en pacientes con enfermedad aguda no compensada, como disturbios severos de fluidos o electrolitos.
- Los riesgos de inyección intra-arterial de soluciones de midazolam en humanos se desconocen; por lo tanto, deben tomarse precauciones contra la inyección intra-arterial no intencional. También debe evitarse la extravasación.

PRECAUCIONES

Midazolam no protege contra el aumento en la presión intracraneal o contra el aumento del ritmo cardíaco y/o la elevación de la presión sanguínea asociados con intubación endotraqueal bajo anestesia general con luz.

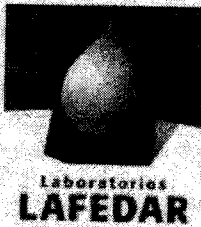
Información para pacientes: Para asegurar el uso seguro y efectivo de las benzodiazepinas, la siguiente información e instrucciones deben ser comunicadas al paciente cuando se considere apropiado:

1. Informar al médico sobre el consumo de alcohol o medicina que se esté tomando, incluyendo drogas de venta libre. El alcohol tiene un efecto mayor cuando es consumido con benzodiazepinas; por lo tanto, debe tenerse precaución respecto a la ingestión simultánea de alcohol durante el tratamiento con benzodiazepinas.
2. Informar al médico si está embarazada o planeando quedar embarazada.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-00084798-APN-DIAM/ANMAT
RICARDO G. GUIMAREY
Presidente



3. Informar al médico si esta amamantando.

Interacciones medicamentosas

Narcóticos (morfina, meperidina y fentanilo) y secobarbital

El efecto sedante de midazolam I.V se acentúa con la pre-medicación, particularmente de narcóticos (por ej. morfina, meperidina y fentanilo) y también de secobarbital y la asociación de fentanilo con droperidol. En consecuencia, la dosis de midazolam debe ser ajustada de acuerdo al tipo y cantidad de pre-medicación administrada.

Tiopental


Se ha observado una moderada reducción en las necesidades de la dosis de inducción de tiopental (alrededor del 15%) después del uso de midazolam I.V para pre-medicación.

Halotano

La administración I.V de midazolam disminuye la concentración alveolar mínima de Halotano requerida para la anestesia general. Esta disminución concuerda con la dosis de midazolam administrada.

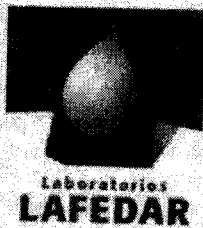
Pancuronio y succinilcolina

Aunque no ha sido completamente estudiada la posibilidad de efectos interactivos menores, midazolam y pancuronio han sido utilizados juntos en pacientes sin notarse cambios en la dosis, comienzo o duración clínicamente significativos. Midazolam no proporciona protección contra los cambios circulatorios característicos notados después de la administración de succinilcolina o pancuronio y no protege contra el aumento en la presión intracraneal notada después de la administración de


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-0005498-APN-DICAMINMAT
RICARDO C. GIMÉNEZ
Presidente



succinilcolina. Midazolam no causa un cambio clínicamente significativo en la dosis, comienzo o duración de una sola dosis de intubación de succinilcolina.

Drogas usadas comúnmente o durante la anestesia o cirugía

No se han observado interacciones adversas significativas con pre-medicaciones utilizadas comúnmente o drogas usadas durante la anestesia o cirugía (incluyendo atropina, escopolamina, glicopirrolato, diazepam, hidroxizina, d-tubocurarina, succinilcolina y relajantes musculares no despolarizantes) o anestésicos locales tópicos (incluyendo lidocaína, diclonina).

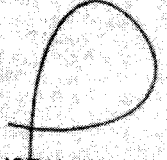
Cimetidina y Ranitidina

La depuración de Midazolam y otras diversas benzodiazepinas puede ser retrasada con la administración concomitante de cimetidina (pero no de ranitidina). La importancia clínica de esta interacción no está clara.

Itraconazol, fluconazol y ketoconazol

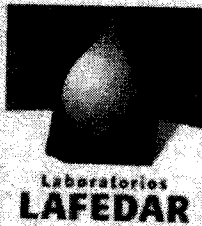
La administración simultánea de midazolam por vía oral y de algunos anti fúngicos azólicos (itraconazol, fluconazol y ketoconazol) aumentó considerablemente las concentraciones plasmáticas de midazolam y prolongó su semivida de eliminación, provocando una alteración importante de las pruebas de psicosedación. Las semividas de eliminación aumentaron en 3 a 8 horas aproximadamente.

Cuando se administró una sola dosis de midazolam en embolada para sedación a corto plazo, el itraconazol no potenció ni prolongó el efecto del midazolam en un grado clínicamente importante, por lo que no es necesario reducir la dosis. Sin embargo, la administración de dosis elevadas o de perfusiones a largo plazo de midazolam a los pacientes tratados con itraconazol, fluconazol o ketoconazol, por ejemplo, durante el tratamiento de cuidados intensivos, puede ocasionar efectos hipnóticos de larga


GUSTAVO O. SEÍN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-0005798-APN-DURMIA/ANMAT
RICARDO O. GUMAREY
Presidente



duración, retrasar la recuperación y ocasionar depresión respiratoria, lo que requiere adaptar las dosis.

Antibióticos macrólidos: eritromicina y claritromicina

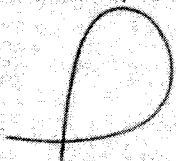
La administración simultánea de midazolam por vía oral y eritromicina o claritromicina aumentó significativamente el AUC del midazolam, casi en cuatro veces, e incrementó más de dos veces la semivida de eliminación del midazolam, dependiendo del estudio. Se observaron alteraciones importantes en las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

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

Saquinavir

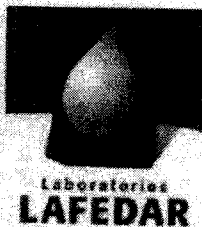
La administración concomitante de una sola dosis intravenosa de 0,05 mg/kg de midazolam después de 3 ó 5 días de la administración de saquinavir (1.200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos disminuyó en un 56% la eliminación del midazolam y aumentó de 4,1 a 9,5 horas la semivida de eliminación. El saquinavir intensificó solo los efectos subjetivos del midazolam (escalas analógicas visuales con el ítem "efecto global del medicamento").

Así pues, se puede administrar una sola dosis en embolada de midazolam por vía intravenosa en combinación con saquinavir. No obstante, durante una perfusión prolongada de midazolam, se recomienda disminuir la dosis total para no retrasar la recuperación.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-0005778-APN-DICRVA/ANMAT
Ricardo G. Quinabe
Presidente



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

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

Depresores del SNC

Otros fármacos sedantes pueden potenciar los efectos del midazolam. Los grupos farmacológicos de depresores del SNC son los opiáceos (cuando se emplean como analgésicos, antitusígenos o tratamientos sustitutivos), los antipsicóticos, otras benzodiazepinas empleadas como ansiolíticos o hipnóticos, el fenobarbital, los antidepresivos sedantes, los antihistamínicos y los antihipertensivos de acción central. Se debe tener en cuenta la sedación adicional cuando el midazolam se combine con otros sedantes.

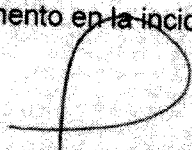
Interacciones Droga / Test de Laboratorio

Midazolam no ha demostrado interferir con los resultados obtenidos en test clínicos de laboratorio.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

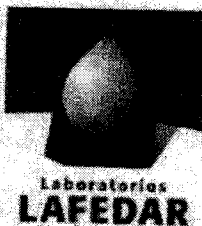
Carcinogénesis

Se administró midazolam maleato con la dieta de ratones y ratas durante 2 años, en dosis de 1; 9 y 80mg/kg/día. En ratones hembra en el grupo de dosis más alta, hubo un marcado aumento en la incidencia de tumores hepáticos. En las ratas macho que


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-0005498-APN-DICAM/ANMAT
Ricardo C. Sumarey
Presidente



recibieron la dosis más alta, hubo un pequeño pero estadísticamente significativo aumento en los tumores celulares foliculares tiroideas benignas. Dosis de 9 mg/kg/día de Midazolam maleato (25 veces una dosis para humanos de 0,35mg/kg) no aumenta la incidencia de tumores. La patogénesis de la inducción de estos tumores se desconoce. Estos tumores fueron encontrados después de la administración crónica, mientras el uso en humanos ordinariamente será de una o varias dosis.

Mutagénesis

Midazolam no tiene actividad mutagénica en *Salmonella typhimurium* (5 cepas bacteriales), células pulmonares de hámster chino (V79), linfocitos humanos o en el test de micro núcleo en ratones.

Deterioro de la fertilidad

Un estudio de reproducción en ratas macho y hembra no mostró deterioro alguno en la fertilidad en dosis de hasta 10 veces la dosis I.V. para humanos de 0,35mg/kg.

Embarazo

Efectos teratogénicos

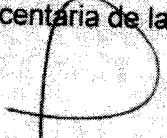
Los estudios de teratología del segmento II, realizados con Midazolam maleato inyectable en conejos y ratas con dosis 5 y 10 veces la dosis para humanos de 0,35 mg/kg, no mostraron evidencia de teratogénesis.

Efectos no teratogénicos

Los estudios en ratas no mostraron efectos adversos sobre los parámetros de la reproducción durante la gestación y la lactancia. Las dosis probadas fueron aproximadamente 10 veces la dosis para humanos de 0,35mg/kg.

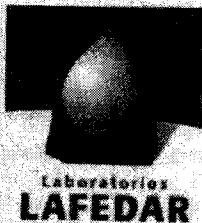
Uso durante el parto

En humanos, fueron encontrados niveles mensurables de midazolam en el suero venoso materno, el suero venoso y arterial umbilical y fluido amniótico, indicando transferencia placentaria de la droga. Después de la administración I.M de 0,05 mg/kg


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-00052998-01-IMP-DE-AM-ANMAT
Ricardo O. Olivar
Presidente



de midazolam, tanto las concentraciones en suero venoso y arterial umbilical fueron inferiores a las concentraciones maternas.

El uso de midazolam inyectable en obstetricia no ha sido evaluado en estudios clínicos. Dado que midazolam es transferido transplacentariamente y dado que otras benzodiazepinas dadas en las ultimas semanas de embarazo han resultado en depresión del SNC del recién nacido, midazolam no se recomienda para uso obstétrico.

La administración por vía intravenosa de alcohol bencílico se ha asociado con reacciones adversas graves y muerte en recién nacidos (síndrome de jadeo). No se conoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la que se puede producir toxicidad. La administración de altas dosis de medicaciones (incluyendo midazolam) que contienen este conservador debe tener en cuenta la cantidad total de alcohol bencílico administrada. El rango de dosis recomendada de midazolam para infantes pre-término y a término incluye cantidades de alcohol bencílico bien por debajo de las asociadas con toxicidad; no obstante, se desconoce la cantidad de alcohol bencílico a la cual puede aparecer toxicidad. Si el paciente requiere dosis mayores a las recomendadas u otras medicaciones que contengan este conservador, el profesional debe considerar la carga metabólica diaria del alcohol bencílico de estas fuentes combinadas.

Uso durante la lactancia

Midazolam es excretado en la leche materna. No se recomienda el uso de la droga durante la lactancia.

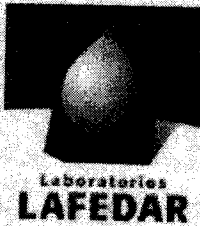
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La sedación, la amnesia, la disminución de la atención y la alteración de la función muscular pueden afectar de manera adversa a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Antes de recibir midazolam se debe aconsejar al paciente que no conduzca ni utilice maquinaria hasta haberse recuperado por completo. El médico decidirá


GUSTAVO O. SEÍN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-6006479-AFN-DGIA/ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente



cuándo se pueden reanudar dichas actividades. Se recomienda que el paciente vaya acompañado al volver a su casa después del alta.

REACCIONES ADVERSAS

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios (síndrome de jadeo) en niños.

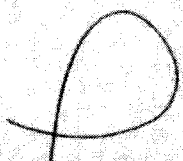
Las fluctuaciones en los signos vitales fueron los hallazgos observados con mayor frecuencia después de la administración parenteral de Midazolam e incluyeron disminución de la merma en el volumen periódico y/o el ritmo respiratorio (23,3% de los pacientes después de la administración I.V. y del 10,8% de los pacientes después de la administración I.V) y apnea (15,4 % de los pacientes después de la administración I.V), como así también variaciones en la presión sanguínea y el ritmo del pulso.

Las siguientes reacciones adversas adicionales fueron informadas después de la administración I.M: dolor de cabeza (1,3%), efectos locales en lugar de la inyección I.M (dolor 3,7%, induración 0,5%, enrojecimiento 0,5 %, rigidez muscular 0,3%).

La administración de midazolam a pacientes ancianos y/o quirúrgicos de alto riesgo ha estado asociada con casos raros de muerte bajo circunstancias compatibles con depresión cardio-respiratoria. En la mayoría de estos casos, los pacientes también recibieron otros depresores del sistema nervioso central capaces de deprimir la respiración, especialmente narcóticos.

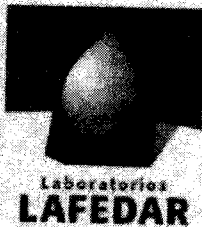
Las siguientes reacciones adversas adicionales fueron informadas después de la administración I.V: hipo (3,9%), náuseas (2,8%), vómitos (2,6%), tos (1,3%), sobresedación (1,6%), dolor de cabeza (1,5%), somnolencia (1,2%).

Efectos locales en el lugar de la administración I.V: sensibilidad (5,6%), dolor durante la inyección (5,0%), enrojecimiento (2,6%), induración (1,7%), flebitis (0,4%).


GUSTAVO O. SEÍN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-0605298-APN-DEAN#ANMAT
Ricardo C. Quirós
Presidente



Otras reacciones adversas observadas principalmente después de la inyección I.V y que ocurren con una incidencia inferior al 1,0% son las siguientes:

- Respiratorias: laringoespasma, broncoespasmo, disnea, hiperventilación, ronquidos, respiraciones profundas, obstrucción respiratoria, taquipnea.

- Cardiovasculares: contracciones ventriculares prematuras, episodios vaso neumogástricos, bradicardia, taquicardia, ritmo nodal.


- Gastrointestinales: gusto ácido, salivación excesiva, arcadas.
- SNC/neuromusculares: amnesia retrógrada, euforia, alucinaciones, confusión, nerviosismo, ansiedad, vacilaciones, cansancio, delirio o agitación, emergencia prolongada desde la anestesia, sueños durante la emergencia, disturbios del sueño, insomnio, pesadillas, movimientos atetoides, ataxia, vahídos, disforia, hablar confuso, disfonía, parestesia.

- Sentidos especiales: visión nublada, diplopía, nistagmo, pupilas con forma de puntas de alfiler, dificultad para enfocar los ojos, oído bloqueado, pérdida del equilibrio, delirio.

- Integumentarias: elevaciones como colmenas en lugar de la inyección, inflamación o sensación de ardor, calor o frío en lugar de la inyección.

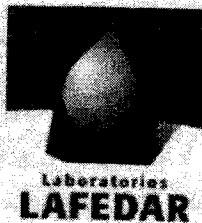
- Hipersensibilidad: reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides, colmenas, rash, prurito.

- Varias: derrapes, letargo, escalofríos, debilidad, dolor de muelas, sensación de desmayo, hematoma.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-0005778-APN-DEMA#ANMAT
Ricardo Guzmán
Presidente



ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS

Midazolam fue activamente auto-administrada en modelos de primates utilizados para evaluar los efectos positivos de refuerzos de las drogas psicotrópicas.

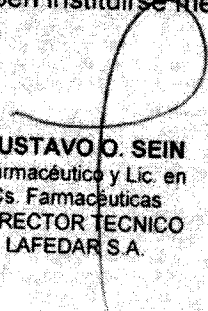
Midazolam produjo dependencia física de leve a moderada intensidad en monos después de 5 a 10 semanas de administración. Los datos disponibles sobre el potencial de abuso y dependencia de drogas de midazolam sugieren que su potencial abuso es como mínimo equivalente al de diazepam.

SOBREDOSIS

No se dispone de datos suficientes en humanos acerca de sobredosis de midazolam, por lo que se cree que las manifestaciones son similares a las observadas con otras benzodiazepinas e incluyen sedación, somnolencia, confusión, coordinación deteriorada, reflejos disminuidos, coma y efecto indeseable sobre los signos vitales. No se espera que la sobredosis de midazolam produzca toxicidad específica en los órganos.

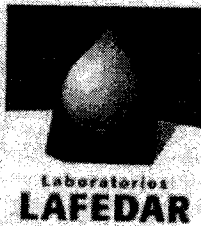
Tratamiento de la sobredosis: el tratamiento de la sobredosis con Midazolam clorhidrato es el mismo que el que se sigue en casos de sobredosis con otras benzodiazepinas. Se debe controlar la respiración, ritmo del pulso y presión sanguínea, debiéndose emplear medidas de mantenimiento. Debe prestarse atención al mantenimiento de respiración. Debe aplicarse una infusión I.V. Si se desarrolla hipotensión, el tratamiento debe incluir terapia I.V. con fluidos, reposición, uso adecuado de vasopresores apropiados para la situación clínica y otras medidas según el cuadro que se presente. No se dispone de información sobre si la diálisis peritoneal, diuresis forzada o hemodiálisis son de algún valor en el tratamiento de sobredosis por Midazolam.

Flumazenilo, un antagonista específico de los receptores benzodiazepínicos, está indicado para la reversión completa o parcial de los efectos sedantes de las benzodiazepinas y puede ser utilizado en situaciones en las que se sospecha o conoce una sobredosis con benzodiazepinas. Antes de la administración de flumazenilo, deben instituirse medidas adecuadas para asegurar la respiración,


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-00192798-A0N-DERIVADA MAT
RICARDO C. GUMAREX
Presidente



Laboratorios
LAFEDAR

ventilación y acceso I.V. Flumazenilo sirve como adyuvante para, no como sustituto de, el tratamiento adecuado de la sobredosis con benzodiazepinas. Los pacientes tratados con flumazenilo deben ser controlados por reedación, depresión respiratoria y otros efectos residuales de la benzodiazepinas durante un período apropiado después del tratamiento. El profesional asistente debe tener cuidado del riesgo de ataques asociados con el tratamiento de flumazenilo, particularmente en pacientes que utilizan benzodiazepinas desde largo tiempo atrás y en sobredosis con antidepresivos clínicos.

Antes de utilizar, debe consultarse el prospecto completo de flumazenilo, incluyendo Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones.

En casos de sobredosis, comunicarse inmediatamente con:

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

CONSERVACION


Conservar a 25 °C. Proteger de la luz.

Precauciones especiales de conservación: Las ampollas de midazolam no deben congelarse porque pueden estallar. Además puede ocurrir precipitación cuando las ampollas se disuelven o agitan a temperatura ambiente.

PRESENTACIONES

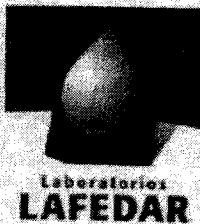
Injectable 5 mg: envases conteniendo 2, 10 y 50 ampollas de 5 ml, siendo las 3 presentaciones de Uso Exclusivo Hospitalario.

Injectable 15 mg: envases conteniendo 2, 10 y 50 ampollas de 3 ml, siendo las 3 presentaciones de Uso Exclusivo Hospitalario.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-00054-APN-DEARMAT
RICARDO C. GIMAREY
Presidente



ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
Certificado N°: 47.554

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.


Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual, no se lo recomiende a otras personas.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica. No puede repetirse sin una nueva receta médica.

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.

IF-2019-00054794-APN-DEAM/ANMAT
RICARDO C. GIMAREY
Presidente



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-10134118-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 19 de Febrero de 2019

Referencia: EX-2018-57274892- Prospecto Midalan.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.19 13:36:39 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.02.19 13:36:42 -03'00'