



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 2086

BUENOS AIRES, 03 MAY 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015379-05-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO VANNIER S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 2086

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 2086

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial MIDAZEDAM y nombre/s genérico/s MIDAZOLAM MALEATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIO VANNIER S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - 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.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 20861


ARTICULO 5° - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-015379-05-3

DISPOSICIÓN N°:


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

2086

Nombre comercial: MIDAZEDAM

Nombre/s genérico/s: MIDAZOLAM MALEATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: GRAL. GREGORIO ARAOZ DE LAMADRID 1383/85
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (GEMEPE S.A.).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: MIDAZEDAM.

Clasificación ATC: NO5C D08.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

2086

Indicación/es autorizada/s: COMPRIMIDOS: - TRATAMIENTO DE CORTA DURACIÓN DEL INSOMNIO PRIMARIO (DSM IV)- SEDACION PREVIA A PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS Y/O DIAGNOSTICOS

Concentración/es: 7.5 MG de MIDAZOLAM (COMO MALEATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MIDAZOLAM (COMO MALEATO) 7.5 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.95 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 35.2 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 12.5 MG, ACIDO CLORHIDRICO 2.8 MG, LACTOSA ANHIDRA 46.3 MG, HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. 3 PH, OPADRY YS 18128A 3.5 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC ANACTINICO/ AL

Presentación: BLISTER CON 10, 20, 30, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS TRES DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: BLISTER CON 10, 20, 30, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS TRES DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

2086

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: MIDAZEDAM.

Clasificación ATC: NO5C D08.

Indicación/es autorizada/s: COMPRIMIDOS: - TRATAMIENTO DE CORTA DURACIÓN DEL INSOMNIO PRIMARIO (DSM IV)- SEDACION PRTEVIA A PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS Y/O DIAGNOSTICOS.

Concentración/es: 15 MG de MIDAZOLAM (COMO MALEATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MIDAZOLAM (COMO MALEATO) 15 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.9 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 70.3 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 25 MG, LACTOSA ANHIDRA 92.6 MG, HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. 3 PH, OPADRY YS 18128A 7 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC ANACTINICO/ AL

Presentación: BLISTER CON 20, 30, 10, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS TRES DE USO HOSPITALARIO.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

2086

Contenido por unidad de venta: BLISTER CON 20, 30, 10, 100, 500 Y 1000
COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS TRES DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: MIDAZEDAM .

Clasificación ATC: NO5C D08.

Indicación/es autorizada/s: INYECTABLE: INDICADO POR VIA INTRAMUSCULAR O
INTRA VENOSA PARA SEDACIÓN PREQUIRÚRGICA, ANSIOLISIS Y AMNESIA. -
POR VIA INTRA VENOSO, COMO AGENTE PARA SEDACIÓN, ANSIOLISIS,
AMNESIA PREVIAMENTE O DURANTE PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS,
TERAPÉUTICOS O ENDOSCÓPICOS TALES COMO: BRONCSCOPIA,
GASTROSCOPIA, CISTOSCOPIA, ANGIOGRAFIA CORONARIA Y
CATETERIZACIÓN CARDIACA, PROCEDIMIENTOS ONCOLÓGICOS,
RADIOLÓGICOS, SUTURA DE LACERACIONES Y OTROS PROCEDIMIENTOS,
COMO MONODROGA O COMO TERAPIA ADJUNTA A OTROS DEPRESORES DEL
SNC.-POR VIA INTRA VENOSA, PARA INDUCCIÓN DE ANESTESIA GENERAL,



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

2086

ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN DE OTROS AGENTES ANESTÉSICOS. MIDAZOLAM INTRAVENOSO PUEDE SER USADO TAMBIÉN COMO UN COMPONENTE DE SUPLEMENTACIÓN INTRAVENOSO DE OXIDO NITROSO Y OXIGENO (ANESTESIA BALANCEADA).-POR INFUSIÓN INTRAVENOSA CONTINÚA. PARA LA SEDACIÓN EN PACIENTES INTUBADOS Y VENTILADOS MECANICAMENTE, COMO COMPONENTE DE LA ANESTESIA O DURANTE EL TRATAMIENTO EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.

Concentración/es: 15 MG de MIDAZOLAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MIDAZOLAM 15 MG.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 27 MG, ACIDO CLORHIDRICO 1.66 MG, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 3 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INYECTABLE

Envase/s Primario/s: AMPOLLA DE VIDRIO (1) AMBAR

Presentación: AMPOLLAS DE 3 ML CONTENIENDO 10, 50, 100, 500 Y 1000 UNIDADES, SIENDO DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: AMPOLLAS DE 3 ML CONTENIENDO 10, 50, 100, 500 Y 1000 UNIDADES, SIENDO DE USO HOSPITALARIO.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

DISPOSICIÓN Nº:

2086



DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°

2086


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

MIDAZEDAM

MIDAZOLAM

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada – PSICO IV

Industria Argentina

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Midazolam maleato	10,2 mg	20,4 mg
equivalente a Midazolam	7,5 mg	15,0 mg
Lactosa anhidra	46,3 mg	92,6 mg
Celulosa microcristalina	35,2 mg	70,3 mg
Almidón pregelatinizado	12,5 mg	25,0 mg
Estearato de magnesio	0,95 mg	1,90 mg
Opadry YS 18128 ^a	3,50 mg	7,00 mg

Acción Terapéutica:

Hipnótico.

Código ATC: N05C D08

Indicaciones:

- Tratamiento de corta duración del insomnio primario (según DSM IV).
- Sedación previa a procedimientos quirúrgicos y/o diagnósticos.

Acción Farmacológica:

Mecanismo de acción:

Midazolam es una benzodiazepina de corta acción, con efecto depresor sobre el SNC. Las benzodiazepinas actúan incrementando la actividad del GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC, al facilitar su unión con el receptor gabaérgico.

Midazolam es un hipno-inductor caracterizado por una rápida aparición de sus efectos en el organismo.

Farmacodinamia:

El Midazolam es un derivado de la serie de imidobenzodiazepinas. La base libre es una sustancia lipofílica, fácilmente hidrosoluble.

Desde el punto de vista farmacológico, Midazolam se caracteriza por un rápido comienzo de la acción, gracias a una transformación metabólica rápida, de breve duración.

Midazolam ejerce una acción sedante e hipnótica muy rápida y además efectos ansiolíticos, miorelajantes y anticonvulsivantes.

Eficacia clínica:

Varios estudios clínicos controlados han demostrado que Midazolam reduce el tiempo de adormecimiento y prolonga la duración del sueño, sin afectar cuantitativamente el sueño REM. Las fases de vigilia son reducidas y el sueño presenta un efecto reparador más marcado.

Farmacocinética:

Absorción:

Luego de la administración oral de Midazolam, el mismo se absorbe rápida y completamente. La concentración plasmática máxima de Midazolam se alcanza luego de una hora posterior a la administración de una dosis única de 15 mg y es de 70-120 ng/ml. La vida media de absorción es de 5 a 20 minutos, la biodisponibilidad absoluta de 30-50%.

2086



2086



Distribución:

El Midazolam administrado por vía oral, se distribuye rápidamente por los tejidos, la fase de distribución finaliza entre 1 y 2 horas. El Midazolam se une entre 96 y 98% a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas se produce principalmente con albúmina.

La sustancia pasa lentamente y en cantidades variables al líquido céfaloorraquídeo.

Se ha demostrado en humanos que el Midazolam pasa lentamente la barrera placentaria y entra a la circulación fetal.

Entre 30 minutos y 1 hora luego de la administración oral de una dosis de 15 mg, se observa la aparición en la circulación fetal y la concentración en la sangre materna alcanza niveles de entre 0,6 -1,0. La vida media de eliminación en el recién nacido es de 6.3 horas. En humanos también se demostró la presencia de Midazolam en leche materna.

Metabolismo

El Midazolam se elimina prácticamente por completo por biotransformación. Menos del 1 % de la dosis aparece en orina en la forma de sustancia inalterada. El Midazolam es hidroxilado por la enzima 3A4 del Citocromo P450.

El principal metabolito que aparece en orina y plasma es α -hidroximidazolam. Entre 60 % y 80 % de la dosis es excretada por orina en la forma α -hidroximidazolam glucuronido conjugado. La concentración plasmática de α -hidroximidazolam correspondiente a 30-50% de la sustancia madre. La forma de metabolización hepática luego de una toma oral, oscila entre 30-80%. La vida media de eliminación del metabolito, es inferior a 1 hora. α -hidroximidazolam es farmacológicamente activo y contribuye significativamente al efecto de midazolam posterior a la toma oral (alrededor del 34 %) No existe ningún índice de polimorfismo genético en lo que concierne al metabolismo oxidativo de midazolam.

Eliminación.

En los sujetos sanos, la vida media de eliminación se produce entre una hora y media y dos horas y media.

No se observa acumulación de Midazolam con la administración diaria nocturna en dosis terapéuticas. La administración reiterada de Midazolam no produce inducción de enzimas metabólicas específicas.

Cinética para ciertos grupos de pacientes:

Ancianos:

En pacientes mayores de 60 años no se observó variación de la farmacocinética del Midazolam administrado por vía oral.

Insuficiencia hepática

En pacientes con cirrosis hepática se puede producir un aumento de la biodisponibilidad del Midazolam debida a una reducción del metabolismo.

Posología - Modo de Administración:

-Tratamiento del insomnio primario:

El tratamiento deberá ser tan breve como sea posible. Generalmente la duración oscila entre algunos días hasta un máximo de dos semanas.

La disminución de la posología se hará en forma gradual según la respuesta del paciente. En determinadas situaciones en que sea necesario extender el período máximo de tratamiento, sólo se admitirá una prolongación después de hacer una cuidadosa reevaluación del estado del paciente.

Los comprimidos de Midazolam deben ser tomados inmediatamente antes de acostarse e ingerirse enteros, con líquido.

Posología habitual:

Adultos:



La dosis oscilará entre 7,5 mg y 15 mg./día.

El tratamiento debe comenzarse con la mínima dosis recomendada.

La dosis máxima no debe sobrepasarse debido al riesgo incrementado de efectos adversos sobre el sistema nervioso central.

Posologías especiales: En los pacientes con deterioro de la función hepática, renal y en pacientes ancianos la dosis recomendada es de 7,5 mg.

El Midazolam debe tomarse asegurándose un sueño ininterrumpido de por lo menos 7 a 8 horas.

-Sedación previa a procedimientos quirúrgicos y /o diagnósticos:

En premedicación, el Midazolam debe ser tomado 30-60 minutos antes del procedimiento, salvo que se prefiera la vía parenteral. La dosis oscila entre 7,5 a 15mg.

Advertencias y precauciones de empleo:

Midazolam no está indicado como monoterapia en las psicosis o depresiones acompañadas de insomnio (riesgo de suicidio en estas enfermedades). En estos casos debe tratarse la afección subyacente.

Las benzodiazepinas deben administrarse con extrema prudencia en aquellos pacientes con antecedentes de abuso de alcohol u otros medicamentos.

La posología debe establecerse con prudencia en aquellos pacientes que presenten daño cerebral, insuficiencia respiratoria o un estado general debilitado

Evitar así mismo, la administración de Midazolam a pacientes tratados con medicamentos de acción sobre el sistema nervioso central, dado que puede potenciar el efecto depresor sobre el SNC.

Acostumbramiento:

La administración reiterada de Midazolam durante tratamiento continuo puede producir reducción de los efectos hipnóticos.

Dependencia

El tratamiento con benzodiazepinas puede producir dependencia psicofísica. El riesgo aumenta en los tratamientos prolongados, luego de la administración de una dosis elevada. Los síntomas de abstinencia pueden presentarse luego de la supresión brusca del tratamiento con síntomas leves como: temblores, agitación, alteraciones del sueño, ansiedad, cefaleas y problemas de concentración. También pueden aparecer síntomas tales como sudoración, problemas de percepción, calambres musculares y abdominales y en casos raros delirios y convulsiones. Los síntomas de supresión pueden observarse luego de unas horas a una semana luego de la interrupción del tratamiento.

A fin de reducir al mínimo el riesgo de dependencia, las benzodiazepinas no deben ser prescritas sin realizar previamente un análisis profundo y deberán ser administradas durante el tiempo más corto que sea posible (como hipnótico, por ejemplo, por un período no mayor a dos semanas).

El tratamiento debe reexaminarse periódicamente.

A fin de evitar síntomas de supresión es conveniente la disminución del tratamiento en forma progresiva. Si de todas formas, aparecen los síntomas, se recomienda una vigilancia estrecha del paciente con supervisión médica.

Luego de la supresión del tratamiento los problemas de insomnio pueden presentarse durante las primeras noches. Este fenómeno puede ser controlado mediante una supresión progresiva.

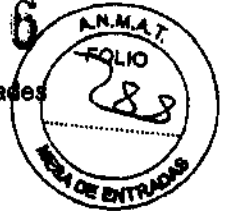
Interacciones medicamentosas:

El Midazolam es metabolizado principalmente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. El subgrupo CYP3A4 constituye hasta un 25% de citocromo P450 en el adulto. También es posible que algunos inhibidores tales como nefazodona y ketoconazol y los inductores de estas isoenzimas entren en interacción con Midazolam.

Inhibidores de la isoenzima CYP3A4:

Ketoconazol, nefazodona:

2086



Se observó interacción entre Midazolam y ketoconazol y nefazodona evidenciando anomalías en los test psicométricos. El ketoconazol y la nefazodona producen un aumento de la ABC de midazolam. La interacción farmacocinética y farmacodinámica entre Midazolam y estos medicamentos es clínicamente significativa. Por lo tanto no se recomienda la administración simultánea de los mismos.

Itraconazol:

Luego de la administración concomitante de Midazolam e Itraconazol, se observó aumento de la ABC de midazolam entre seis y once veces. Por lo tanto no se recomienda la administración simultánea de los mismos. En caso de que se administren simultáneamente, deberá ajustarse la dosis del midazolam dado que puede aumentar el efecto sedante.

Fluconazol:

Luego de la administración concomitante de Midazolam y Fluconazol, se observó aumento de la ABC de midazolam entre tres y cuatro veces. Por lo tanto no se recomienda la administración simultánea de los mismos.

Eritromicina

Puede prolongar la vida media de eliminación desde 3,5 a 6,2hs. Se deberá prestar especial atención cuando sea necesario administrar altas dosis de midazolam.

Roxitromicina:

Puede aumentar el riesgo de toxicidad de midazolam por inhibición de su metabolismo del cit. P4503A4. Monitorear al paciente por posible aparición de efectos adversos de la BZD y evaluar la necesidad de disminuir la dosis a un 50 al 75% de la inicial luego de 3 o 4 días de tratamiento combinado.

Azitromicina:

La administración concomitante de Midazolam y Azitromicina no produjo ninguna influencia en la ABC de Midazolam. Los dos medicamentos pueden administrarse en forma conjunta sin que sea necesario el ajuste de la dosis de Midazolam.

Diltiazem:

La administración concomitante de Midazolam y Diltiazem demostró un aumento de entre 3 y 4 veces la ABC de Midazolam, debido a que la influencia es clínicamente significativa, no es recomendable la administración conjunta de ambos medicamentos. Si de todas formas fuera inevitable terapéuticamente la administración de ambos fármacos, la dosis de Midazolam deberá reducirse por lo menos en un 50 %.

Verapamilo:

El uso concomitante de verapamilo y midazolam prolonga los efectos del midazolam, aumentando la sedación. Monitorear clínicamente y ajustar la dosis.

Saquinavir

Puede aumentar el riesgo de toxicidad del midazolam por inhibición de su metabolismo a nivel del cit. P4503A4. No deben administrarse simultáneamente.

Cimetidina:

Puede aumentar el riesgo de toxicidad por midazolam por inhibición de su metabolismo a nivel del cit. P4503A4. Monitorear al paciente por posible aparición de efectos adversos de la BZD, en caso de aparecer los mismos reducir la dosis o considerar cambiar a una BZD con diferente mecanismo de eliminación.

Ranitidina

La administración de Midazolam y Ranitidina simultáneamente produce una disminución del clearance hepático, generando excesiva sedación y confusión. Monitorear clínicamente y ajustar dosis.

Carbamazepina

La administración concomitante de Midazolam y Carbamazepina disminuye la efectividad del midazolam, por aumento de su metabolismo. Monitorear la eficacia del tratamiento y aumentar la dosis de midazolam. Además el uso combinado de dos drogas depresoras del SNC pueden



aumentar los efectos adversos/tóxicos como ataxia, confusión, somnolencia, depresión respiratoria, debilidad. Monitorear clínicamente y ajustar la dosis.

Rifampicina:

La administración conjunta de Midazolam y Rifampicina demostró una disminución de las concentraciones de midazolam en plasma. Monitorear clínicamente y ajustar la dosis.

Acido valproico:

El desplazamiento de Midazolam de las proteínas plasmáticas producido por Acido Valproico puede aumentar el efecto de Midazolam, en los casos de pacientes epilépticos en tratamiento con ácido valproico, la dosis de Midazolam deberá ajustarse convenientemente.

Lidocaina:

Puede aumentar los niveles séricos del midazolam por inhibición del metabolismo. Monitorear clínicamente y ajustar la dosis.

Alcohol:

La ingesta de alcohol en forma simultánea con midazolam aumenta el riesgo de toxicidad a nivel del SNC por efectos aditivos sobre el mismo y por inhibición del metabolismo del midazolam. Evitar el consumo de alcohol.

Se deberá administrar con precaución en pacientes bajo tratamiento con otros depresores del SNC como: derivados morfínicos (analgésicos, antitusivos), barbitúricos, antidepresivos, antihistamínicos, sedantes, neurolépticos y clonidina, dado que pueden potenciar el efecto depresor central.

BZD= (benzodiazepinas); ABC= (área bajo la curva.)

Embarazo

Diversos estudios mostraron un aumento del riesgo de malformaciones congénitas asociado al uso de benzodiazepinas.

No deberá utilizarse durante el embarazo.

El uso de benzodiazepinas durante el embarazo o la labor de parto puede producir en el feto alteraciones en la frecuencia cardíaca, hipotensión, depresión respiratoria, disminución de la tonicidad muscular, hipotonía e hipotermia.

Lactancia

Midazolam pasa a la leche materna, por lo tanto no debe administrarse a mujeres en el período de lactancia.

Efectos sobre la aptitud para conducir vehículos.

Midazolam altera la capacidad para conducir vehículos o máquinas. Los pacientes deben evitar conducir vehículos o máquinas durante siete a ocho horas posteriores a la toma de Midazolam ya que no poseen plenamente la facultad de atención y reacción.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo y/o algún componente de la fórmula. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, o insuficiencia respiratoria severa.

Insuficiencia hepática severa y/o renal Falla renal crónica.

Pacientes con glaucoma del ángulo estrecho.

Miastenia gravis.

Síndrome de apnea del sueño.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más comúnmente observadas se describen a continuación:

Sistema inmunitario:

Reacciones de hipersensibilidad. Severas reacciones alérgicas (anafilaxia) y angioedema se han descrito con otras drogas utilizadas como hipnóticos

Psiquiatría:

2086



Somnolencia, astenia, ataxia, cefalea, amnesia anterógrada, bradipsiquia, hipotonía muscular, depresión, disartria.

En ciertos pacientes se pueden observar reacciones paradójales con los siguientes síntomas: ansiedad, agresividad, irritabilidad, excitación, confusión, alucinaciones, espasticidad muscular. También se han descrito con otros hipnóticos la aparición de "conductas complejas del comportamiento sin el recuerdo de estos hechos..

Sistema nervioso:

Sedación prolongada, convulsiones, somnolencia, cefalea, vértigo, temblor, estupor, hiperactividad psicomotriz, ataxia. Amnesia anterógrada siendo la duración directamente proporcional a la dosis administrada, se ha observado algunos casos raros en los cuales la amnesia anterógrada puede persistir por un tiempo mayor.

Ojos:

Diplopía.

Sistema cardíaco:

Paro cardíaco, aumento de la frecuencia cardíaca.

Sistema vascular:

Hipotensión.

Sistema respiratorio:

Paro respiratoria, depresión respiratoria, disnea, laringoespasma. La probabilidad de efectos adversos aumenta en personas mayores de 60 años con insuficiencia respiratoria preexistente o problemas de disfunción cardíaca.

Sistema gastrointestinal:

Náuseas, vómitos, constipación, sequedad bucal.

Piel:

Urticaria, erupción cutánea, prurito.

Sistema músculo-esquelético:

Debilidad muscular.

Genitourinario:

Retención urinaria, disminución de la libido.

Sobredosificación:

Los síntomas de sobredosis consisten en un aumento del efecto farmacológico, con síntomas que van desde somnolencia hasta el coma. En casos leves se observa somnolencia, confusión y letargo. En casos más graves, los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, coma y muerte.

Tratamiento orientativo:

Se debe tener en cuenta que pueden estar involucrados múltiples agentes.

En caso de una sobredosis con BZD orales, debe inducirse el vómito dentro de la primera hora si el paciente está consciente, o lavado gástrico garantizando la protección de las vías aéreas si el paciente está inconsciente.

Debe monitorearse los signos vitales y mantener vía aérea permeable.

Los efectos de una sobredosis con benzodiazepinas pueden revertirse con Flumazenil, antagonista de benzodiazepinas. Se debe proceder con máxima precaución en el caso de intoxicaciones mixtas, así también como en pacientes epilépticos tratados con benzodiazepinas. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

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

2086



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

Información para el paciente: Sedación, amnesia, disminución de la concentración y función muscular alterada interfieren en forma adversa sobre la capacidad para conducir vehículos u operar maquinarias. Si la duración del sueño es insuficiente, puede intensificarse la probabilidad de debilitamiento del estado de alerta (véase también Interacciones).

Presentaciones:

Comprimidos recubiertos de 7,5 mg, envases de 10, 20, 30, 100, 500 y 1000 comprimidos, los tres últimos para Uso Hospitalario

Comprimidos recubiertos de 15 mg, envases de 10, 20, 30, 100, 500 y 1000 comprimidos, los tres últimos para Uso Hospitalario

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30° C, al abrigo de la luz.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: LABORATORIO VANNIER S.A. Laboratorio de Especialidades Medicinales.

Planta industrial y Administración: Benito Quinquela Martín 2228 (1296) Buenos Aires.

Teléfono: 4303 - 4114 / 4366 - Fax: 4303 - 4365.

Directora Técnica : Nancy Ruiz - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado No

Última revisión

2086



Proyecto de rótulo y etiqueta

**MIDAZEDAM
MIDAZOLAM 7,5MG
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada— PSICO IV

Industria Argentina

Contenido: envase conteniendo 10 comprimidos recubiertos

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

Midazolam maleato	10,2 mg
equivalente a Midazolam	7,5 mg
Lactosa	46,3 mg
Celulosa microcristalina	35,2 mg
Almidón pregelatinizado	12,5 mg
Estearato de magnesio	0,95 mg
Opadry YS 18128A	3,50 mg

Lote:

Fecha de vencimiento:

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30° C, al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Nancy Ruiz - Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorio Vannier S.A. Laboratorio de Especialidades Medicinales.

Planta Industrial y Administración: Benito Quinquela Martín 2228, (1298) Buenos Aires.

Teléfono: 4303-4114 / 4368 - Fax: 4303 - 4365

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Nota : el mismo texto corresponde para envase conteniendo 20, 30 comprimidos recubiertos

2086

**MIDAZEDAM
MIDAZOLAM 7,5MG
Comprimidos recubiertos**



Venta bajo receta archivada- PSICO IV

Industria Argentina

Contenido: envase conteniendo 100 comprimidos recubiertos

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

Midazolam maleato	10,2 mg
equivalente a Midazolam	7,5 mg
Lactosa	46,3 mg
Celulosa microcristalina	35,2 mg
Almidón pregelatinizado	12,5 mg
Estearato de magnesio	0,95 mg
Opadry YS 18128A	3,50 mg

USO HOSPITALARIO

Lote:

Fecha de vencimiento:

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30° C, al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Nancy Ruiz - Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorio Vannier S.A. Laboratorio de Especialidades Medicinales.

Planta Industrial y Administración: Benito Quinquela Martín 2228, (1296) Buenos Aires.

Teléfono: 4303-4114 / 4366 - Fax: 4303 - 4365

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Nota : el mismo texto corresponde para envase conteniendo 500 y 1000 comprimidos recubiertos para uso hospitalario

MIDAZEDAM
MIDAZOLAM 15 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada- PSICO IV

Industria Argentina

2080



Contenido: envase conteniendo 10 comprimidos recubiertos

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

Midazolam maleato	20,4 mg
equivalente a Midazolam	15,0 mg
Lactosa	92,6 mg
Celulosa microcristalina	70,3 mg
Almidón pregelatinizado	25,0 mg
Estearato de magnesio	1,90 mg
Opadry YS 18128*	7,00 mg

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30° C, al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Nancy Ruiz - Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorio Vannier S.A. Laboratorio de Especialidades Medicinales.

Planta Industrial y Administración: Benito Quinquela Martín 2228, (1296) Buenos Aires.

Teléfono: 4303-4114 / 4366 - Fax: 4303 - 4365

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Nota : el mismo texto corresponde para envase conteniendo 20, 30 comprimidos recubiertos

2086



MIDAZEDAM

**MIDAZOLAM 15 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada- PSICO IV

Industria Argentina

Contenido: envase conteniendo 100 comprimidos recubiertos

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

Midazolam maleato	20,4 mg
equivalente a Midazolam	15,0 mg
Lactosa	92,6 mg
Celulosa microcristalina	70,3 mg
Almidón pregelatinizado	25,0 mg
Estearato de magnesio	1,90 mg
Opadry YS 18128A	7,00 mg

USO HOSPITALARIO

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30° C, al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Nancy Ruiz - Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorio Vannier S.A. Laboratorio de Especialidades Medicinales.

Planta Industrial y Administración: Benito Quinquela Martín 2228. (1296) Buenos Aires.

Teléfono: 4303-4114 / 4366 - Fax: 4303 - 4365

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Nota : el mismo texto corresponde para envase conteniendo 500 y 1000 comprimidos recubiertos para uso hospitalario



**MIDAZEDAM
MIDAZOLAM**
Solución Inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada-Psico IV

Formula cualicuantitativa:

Cada ampolla contiene:

	5 mg/1 ml
Midazolam (Midazolam)	5,00 mg
Cloruro de sodio	9,00 mg
Ácido clorhídrico	0,56 mg
Hidróxido de sodio	c.s.p. pH 3
Agua c.s.p.	1,0 ml

Acción Terapéutica:

Hipnótico, sedante.

Código ATC: NO5CD08

Propiedades farmacológicas:

Acción farmacológica:

Es un derivado del grupo imidazobenzodiazepínico, de corta acción, depresor del Sistema nervioso central. La actividad farmacológica de midazolam se caracteriza por un rápido comienzo de acción y de corta duración como consecuencia de su acelerada transformación metabólica. Ejerce efectos hipnóticos de pronunciada intensidad, efecto ansiolítico, anticonvulsivante y miorelajante. Las benzodicepinas actúan incrementando la actividad del GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC, al facilitar su unión con el receptor gabaérgico.

Farmacocinética:

Los efectos sobre el SNC dependen de la dosis administrada, la vía de administración y la presencia o ausencias de otras medicaciones.

El tiempo de inicio de los efectos sedantes después de la administración IM., en adultos es de 15 minutos, con una sedación máxima entre los 30 y 60 minutos después de la inyección.

El tiempo de inicio de los efectos sedantes en la población pediátrica comienza dentro de los 5 minutos y llega a un máximo entre los 15 y 30 minutos dependiendo de la dosis administrada.

La sedación en los pacientes adultos y pediátricos se alcanza dentro de los 3 y 5 minutos después de la inyección intravenosa (IV), el tiempo de inicio está afectado por la dosis total administrada y la administración concurrente de premedicación narcótica.

Cuando se administre Midazolam IV como un agente de inducción anestésica ocurre en aproximadamente 1,5 minutos cuando se ha administrado premedicación narcótica, y entre 2 y 2,5 minutos sin premedicación narcótica u otra premedicación sedativa.

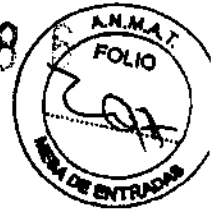
La actividad de Midazolam primariamente se relaciona con la droga madre. La eliminación de la droga madre tiene lugar por vía hepática metabolizándose a compuestos hidroxilados que son conjugados y excretados por orina.

Absorción:

La biodisponibilidad absoluta promedio de Midazolam después de la administración intramuscular, es mayor de 90%. El tiempo medio de las concentraciones máximas en plasma de Midazolam después de dosificación intramuscular ocurren alrededor de 30 min. posteriores a la administración. Las concentraciones pico de Midazolam así como 1-hidroximetil midazolam después de la administración intramuscular son alrededor de un medio de las alcanzadas después de dosis intravenosas equivalentes.

Distribución:

El volumen de distribución (Vd) reportado ha sido de 1.0 a 3.1 litros /kg. Se asocia aumento del Vd en el género femenino, edad avanzada y obesidad. El midazolam atraviesa la barrera placentaria y pasa a circulación fetal, también se distribuye en la leche materna y en el líquido cefalorraquídeo.



midazolam está ligado a proteínas plasmáticas (albúmina especialmente) en aproximadamente 97% en adultos y niños mayores de 1 año.

Metabolismo:

Los estudios han reportado que la biotransformación de Midazolam ocurre en el hígado y está mediada por el citocromo P450 3A4. Alrededor del 85% de la biotransformación está formado por el metabolito 1 hidroximidazolam, un 5% o menos lo constituye el 4 hidroximidazolam. Se detectaron también pequeñas cantidades de compuestos dihidroxilados. La principal excreción urinaria está compuesta por conjugados glucurónidos de los derivados hidroxilados.

Las drogas que inhiben el citocromo P450 pueden inhibir el clearance de midazolam y elevar la concentración del mismo.

El 1 hidroximidazolam resultó tener actividad similar a la droga madre.

Excreción:

El clearance de Midazolam está reducido en asociación con la edad avanzada, enfermedad cardíaca congestiva, cirrosis o condiciones que disminuyen el rendimiento cardíaco y el flujo sanguíneo hepático.

Los pacientes con trastornos renales pueden tener tiempos de eliminación media más largos.

Pacientes pediátricos y neonatos:

Las propiedades farmacocinéticas reportadas en este grupo son similares a las reportadas en adultos.

INDICACIONES:

Esta indicado

- Por vía intramuscular e intravenosa para sedación prequirúrgica, ansiólisis y amnesia.
- Por vía intravenosa, como un agente para sedación, ansiólisis, amnesia previamente o durante procedimientos diagnósticos, terapéuticos o endoscópicos, tales como: broncoscopio, gastroscopia, cistoscopia, angiografía coronaria y cateterización cardíaca, procedimientos oncológicos, radiológicos, sutura de laceraciones y otros procedimientos, como monodroga o como terapia adjunta a otros depresores del SNC.
- Por vía intravenosa, para inducción de anestesia general, antes de la administración de otros agentes anestésicos.

Midazolam intravenosa puede ser usado también como un componente de suplementación intravenosa de óxido nítrico y oxígeno (anestesia balanceada).

- Por infusión intravenosa continua, para la sedación de pacientes intubados y ventilados mecánicamente, como componente de la anestesia o durante el tratamiento en unidad de cuidados intensivos.

POSOLÓGIA.MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Midazolam requiere administración lenta e individualización de la dosificación.

Debido a que se han reportado efectos adversos cardiorrespiratorios severos con riesgo de muerte, debe contarse con los medios necesarios para monitoreo continuo de la función cardíaca y respiratoria.

La dosis excesiva o la administración intravenosa rápida o en bolo simple puede resultar en depresión respiratoria y/o paro. El potencial de estos efectos adversos está incrementado en pacientes debilitados, que reciben concomitantemente otros depresores centrales y en pacientes no intubados, pero que por el tratamiento que le están administrando, tiene comprometida la vía aérea superior (endoscopia).

Se han reportados reacciones tales como agitación, movimientos involuntarios e hiperactividad. Si ocurriesen tales reacciones antes de continuar la administración deberán tomarse precauciones.

Midazolam inyectable debe ser administrado solo IM o IV.

Debe evitarse la inyección intraarterial o extravasación.

Midazolam puede utilizarse en la misma jeringa con las siguientes premedicaciones: sulfato de morfina, meperidina, sulfato de atropina o escopolamina.

Midazolam, a una concentración de 0.5mg/ml, es compatible con dextrosa al 5% en agua y 0.9% de cloruro de sodio durante y hasta 24 horas y con solución de Ringer lactato durante y hasta 4 horas.



SOLO DEBE UTILIZARSE CADA AMPOLLA EN UN SOLO PACIENTE. Y DESCARTAR EL REMANENTE DE LA MISMA.

DOSIS USUAL:

Adultos:

Intramuscular:

Para sedación preoperatorio, ansiolisis, amnesia (inducción de sueño o somnolencia y alivio de la aprehensión) y para disminuir la memoria de los eventos perioperatorios.

Para el uso intramuscular debe ser inyectado en un masa muscular grande, profundamente.

Las dosis de premedicación recomendadas de Midazolam para pacientes adultos menores de 60 años es de 0.07 a 0.08mg/kg IM (aproximadamente 5mg IM) administrados alrededor de 1 hora antes de la cirugía.

Las dosis deberían ser individualizadas y reducida cuando se administra a paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, u otros pacientes de alto riesgo quirúrgico, pacientes de 60 años o más, o pacientes que han recibido narcóticos u otros depresores del SNC. concomitantemente.

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

Como cualquier depresor respiratorio potencial, estos pacientes requieren observación por depresión cardiorrespiratoria luego de recibir Midazolam IM.

El comienzo es en 15 minutos, alcanza el pico a los 30 a 60 minutos. Puede ser administrado concomitantemente con atropina sulfato o clorhidrato de escopolamina, y con dosis reducida de narcóticos.

Intravenoso:

Sedación, ansiolisis, amnesia, para procedimientos (ver Indicaciones):

La premedicación narcótica resulta en menos variabilidad en la respuesta del paciente y en una reducción de la dosificación de Midazolam. Para procedimientos periorales se recomienda el uso de un anestésico tópico apropiado. Para procedimientos broncoscópicos se recomienda el uso de premedicación narcótica.

El dosaje debe ser individualizado y graduado lentamente, administrado en alrededor de 2 minutos y dejar 2 o más minutos adicionales para evaluar acabadamente el efecto sedante. La respuesta individual puede variar según la edad, estado físico y mediciones concomitantes, pero puede variar también independientemente de estos factores (ver ADVERTENCIAS).

1-Pacientes adultos menores de 60 años de edad:

Graduar lentamente hasta el efecto deseado. No debería ser administrado más de 2.5mg en un periodo de por lo menos 2 minutos. Esperar unos 2 o más minutos adicionales para evaluar completamente el efecto sedativo. Si fuera necesaria una graduación adicional, continuar hasta el nivel apropiado de sedación, incrementando lentamente. Esperar 2 o más minutos adicionales luego de cada incremento para evaluar completamente el efecto sedativo. En general no se requieren dosis mayores a 5mg para alcanzar el efecto deseado.

Si se administra premedicación narcótica u otros depresores del SNC los pacientes requerirán aproximadamente 30% menos de Midazolam, que los pacientes no premedicados.

2-Pacientes de 60 años de edad o mayores y pacientes debilitados o enfermos crónicos:

Los incrementos deberían ser menores y la frecuencia de inyección más lenta, dado que el peligro de apnea es mayor en dichos pacientes y especialmente en pacientes con reserva pulmonar disminuida, además que el efecto pico puede durar más en estos pacientes.

Graduar lentamente hasta lograr el efecto deseado. Algunos pacientes pueden responder a 1mg. No deberían ser administrados más de 1.5mg en un periodo menor de 2 minutos. Esperar unos 2 o más minutos adicionales para evaluar completamente el efecto sedativo. Si fuera necesario una graduación adicional, esta debería ser administrada a una frecuencia de no más de 1mg en un



período de 2 minutos, esperando 2 o más minutos adicionales cada vez para evaluar completamente el efecto sedativo. No son usualmente necesarias dosis totales mayores a 3,5mg. Si son usadas concomitantemente premedicaciones depresoras del SNC, ellos requerirán por lo menos un 50% menos de Midazolam que pacientes no premedicados.

3-Dosis de mantenimiento:

Puede administrarse dosis adicionales para mantener el nivel de sedación deseado en incremento de 25% de la dosis inicial usada para alcanzar el efecto final de sedación, pero en graduaciones muy lentas, especialmente en pacientes debilitados o mayores. Estas dosis adicionales deben administrarse sólo luego de una completa evaluación clínica que indique claramente la necesidad de la sedación adicional.

-Inducción de anestesia:

Para inducción de anestesia general, antes de la administración de otros agentes anestésicos: La respuesta individual a la droga es variable, particularmente cuando no es utilizada medicación narcótica. El dosaje debería ser graduado de acuerdo a la edad y estado clínico del paciente para lograr el efecto deseado.

Cuando midazolam es usado antes de otras drogas intravenosas, la dosis inicial de cada agente puede ser significativamente reducida (por ejemplo un 25% de la dosis usual de los agentes individuales).

Pacientes no premedicados:

En ausencia de premedicación, un adulto de 55 años de edad usualmente requerirá una dosis de 0.3 a 0.35mg/kg para inducción, administradas en 20 a 30 segundos y permitiendo dos minutos para el efecto. Si se necesita una inducción completa, puede ser usados incrementos de aproximadamente 25% de la dosis del paciente; la inducción puede ser también completada con anestésicos inhalatorios. En casos resistentes, puede ser usada una dosis total de hasta 0.6mg/kg para inducción, pero dichas dosis pueden prolongar la recuperación.

Los pacientes no premedicados de más de 55 años de edad, requieren usualmente menos midazolam para inducción; se recomienda una dosis inicial de 0.3mg/kg. Los pacientes no premedicados con enfermedades sistémicas severas requieren habitualmente menos midazolam para la inducción. Una dosis inicial de 0.2 a 0.25mg/kg será suficiente en general (en algunos casos puede ser suficiente 0.15mg/kg).

Pacientes premedicados:

Cuando el paciente ha recibido premedicación sedante o narcótica, sobre todo narcóticos, la extensión de dosis recomendada es 0.15 a 0.35mg/kg..

En adultos promedio menores de 55 años, usualmente será suficiente una dosis de 0.25mg/kg administrados en 20 a 30 segundos y esperando 2 minutos para visualizar el efecto.

Se recomienda una dosis inicial de 0.2mg/kg para pacientes quirúrgicos de más de 55 años.

En pacientes con enfermedades sistémica severa o debilitados, 0.15mg/kg pueden ser suficientes.

Midazolam puede ser usado durante el mantenimiento de la anestesia, para procedimientos quirúrgicos, como componente de anestesia balanceada. La premedicación narcótica efectiva es especialmente recomendada en dichos casos.

Deberían ser administrados incrementos de aproximadamente 25% de la dosis de inducción, en respuesta a signos de sensación de disminución de anestesia y repetido de acuerdo a lo necesario.

INTRAVENOSO POR INYECCIÓN INTERMITENTE:

Para la sedación/ansiolisis/amnesia previa o durante procedimientos o previo a la anestesia.

Dosis pediátrica usual:

Debe reconocerse que la profundidad de la sedación, ansiólisis necesaria para los pacientes pediátricos dependen del tipo de procedimiento a realizar. Por ejemplo una sedación/ansiolisis en un período preoperatorio es bastante diferente de la sedación profunda y la analgesia requerida para un procedimiento endoscópico en un niño. Por esta razón, hay un amplio rango de dosis. Para todos los paciente pediátricos independientemente de la indicación de la sedación/ansiolisis,



es vital graduar el midazolam y otras medicaciones concomitantes lentamente hasta lograr el efecto deseado.

La dosis inicial de midazolam sería administrado en 2 o 3 minutos, y esperar 2 o 3 minutos para evaluar si el efecto se alcanzó, o si es necesario repetir la dosis. Si es necesario aumentar la sedación, continuar graduando con pequeños incrementos hasta alcanzar la sedación deseada. Si se administran otros depresores del SNC, se deben considerar los efectos picos de esas medicaciones concomitantes y ajustar la dosis de midazolam. La importancia de la graduación de la droga para el efecto, es vital para la seguridad de la sedación/ansiolisis del paciente pediátrico. La dosis total de midazolam dependerá de la respuesta del paciente, del tipo y duración del procedimiento, tanto como del tipo de medicación concomitante.

1-Pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad:

La información disponible para este grupo es limitada, es incierto cuando el paciente pasa de la fisiología neonatal a la no neonatal, por lo que las referencias de la dosificación son poco claras. Los pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad, son particularmente vulnerables a la obstrucción de las vías aéreas y a la hipoventilación, por lo que es esencial el monitoreo del paciente y la graduación de pequeñas dosis hasta lograr el efecto deseado.

2-Pacientes de 6 meses a 5 años:

Dosis iniciales de 0.05 a 0.1mg/kg, dosis totales de hasta 0.6mg/kg pueden ser necesarias para alcanzar el punto final deseado, pero usualmente no exceden los 6mg. La sedación prolongada y la hipoventilación pueden estar asociadas con dosis altas.

3-Pacientes pediátricos de 6 a 12 años de edad:

Dosis iniciales de 0.02 a 0.05mg/kg; dosis totales de hasta 0.4mg/kg pueden ser necesarias para alcanzar el punto final deseado, pero usualmente no exceden los 10mg. La sedación prolongada y la hipoventilación pueden estar asociadas con dosis altas.

4-Pacientes pediátricos de 12 a 16 años de edad:

Deberían ser dosificados como los adultos. La sedación prolongada y la hipoventilación pueden estar asociadas con dosis altas; algunos pacientes en este rango de edad requerirán dosis más altas que las recomendadas para adultos pero la dosis total usual no debe exceder los 10mg. La dosis de midazolam debe ser reducida en pacientes premedicados con opioides u otros agentes sedantes, incluyendo midazolam. Pacientes debilitados o con más riesgo pueden requerir dosis menores de midazolam.

INFUSIÓN INTRAVENOSA CONTINUA:

Sedación, ansiolisis, amnesia en unidad de cuidados intensivos:

Dosis pediátrica usual (no neonatos):

En pacientes intubados, para establecer el efecto clínico deseado se puede administrar una dosis de carga intravenosa de 0.05 a 0.2 mg/kg administrados en 2 o 3 minutos, para iniciar la sedación. No se debe administrar midazolam como una dosis intravenosa rápida. Esta dosis de carga puede ser seguida de una infusión intravenosa continua para mantener el efecto. La infusión de midazolam ha sido utilizada en pacientes intubados pero que podían respirar espontáneamente. Cuando al paciente pediátrico se le administra además otros depresores centrales por ejemplo: opioides, se recomienda ventilación asistida. Basado en los parámetros farmacocinéticas y en la experiencia clínica reportada, la infusión intravenosa continua de midazolam debería ser iniciada en un rango de 0.06 a 0.12mg/kg/hr (1 a 2 ug/kg/min).

INFUSION CONTINUA:

Para la infusión continua, se recomiendan formulaciones de midazolam 5mg/ml., diluidas a una concentración de 0.5mg/ml, con 0.9% de cloruro de sodio o 5% de dextrosa en agua.

Dosis usuales para adultos:

Si es necesario administrar una dosis de carga para iniciar la sedación, puede ser administrado lentamente o infundido en varios minutos 0.01 a 0.05 mg/kg (alrededor de 0.5 a 4mg para un adulto promedio). Esta dosis puede ser repetida en intervalos de 10 a 15 minutos hasta que se logre una adecuada sedación. Para mantener la sedación, el rango usual inicial es de 0.02 a 0.10 mg/kg/hr (1 a 7 mg/hr). En algunos pacientes



Puede ser necesario dosis de carga o de mantenimiento más altas. Las dosis más bajas recomendadas serían usadas en pacientes con efectos residuales de anestésicos o en aquellos que reciben concurrentemente otros sedantes, como por ejemplo opiáceos.

La respuesta individual a midazolam puede ser variable. El rango de infusión debe ser graduado al efecto de sedación deseado, teniendo en cuenta, la edad del paciente, el estado clínico y la medicación que está recibiendo.

La verificación de la sedación debería realizarse en intervalos regulares y el rango de infusión se debe ajustar en más o en menos entre 25 a 50% del rango inicial de infusión, para asegurar una adecuada graduación del nivel de sedación. Pueden ser necesarios ajustes de dosis mayores o aún incrementos pequeños de las dosis si se indican cambios rápidos en el nivel de sedación. Además, el rango de sedación debería ser disminuido entre 10 a 25% cada pocas horas para encontrar el mínimo rango efectivo.

Encontrando el rango mínimo efectivo, disminuye el potencial acumulado de midazolam y se logra la más rápida recuperación una vez que se concluye la infusión. Los pacientes que exhiben agitación, hipertensión o taquicardia, en respuesta a una estimulación, pero que están adecuadamente sedados, pueden beneficiarse con la administración concurrente de un analgésico opiáceo.

La adición de un opiáceo puede reducir el mínimo rango de infusión efectivo.

PACIENTES PEDIÁTRICOS:

A diferencia de los pacientes adultos, los pediátricos generalmente reciben incrementos de midazolam sobre la base de mg/kg.. Como grupo, los pacientes pediátricos generalmente requieren dosis más altas que los adultos. Los pacientes pediátricos más jóvenes (menores de 6 años) pueden requerir dosis más altas (mg/kg) que los mayores y pueden requerir cuidadoso monitoreo. En los pacientes pediátricos obesos, la dosis debería ser calculada basada en el peso ideal. Cuando se administra midazolam con opiáceos u otros sedantes, se incrementa el potencial de depresión respiratoria, obstrucción de las vías aéreas, o hipoventilación.

INTRAMUSCULAR:

Para la sedación, ansiólisis, amnesia previo a la anestesia o para procedimientos, puede utilizarse midazolam para sedar a pacientes pediátricos para facilitar y disminuir la inserción traumática de un catéter para graduación de medicación adicional.

Dosis pediátrica usual (no neonatal):

La sedación luego de la administración intramuscular es dependiente de la edad y la dosis: dosis más altas pueden resultar en sedación más profunda y prolongada. Es usual encontrara dosis efectiva entre 0.1 a 0.15 mg/kg que no prolongan la emergencia de la anestesia general. Para pacientes más ansiosos, se han usado dosis de hasta 0.5mg/kg. La dosis total usual no debe exceder 10mg. Si el midazolam se administra con opiodes, la dosis inicial de cada uno debe ser disminuida.

El rango de infusión puede ser incrementando o disminuido según requerimiento (generalmente 25% del rango de infusión inicial o subsiguiente), o se puede administrar dosis intravenosas suplementarias de midazolam para incrementar o mantener el efecto deseado. Se recomienda utilizar a intervalos regulares, escalas estandares de dolor/sedación para aseverar la dosificación. La eliminación de la droga puede verse retrasada en pacientes a los que se les administro eritromicina u otras drogas que inhiben el cit. P450 3A4, y en pacientes con disfunción hepática, bajo rendimiento cardíaco (especialmente que requieren soporte inotrópico) y en neonatos. Se puede observar hipotensión en pacientes que están críticamente enfermos, particularmente aquellos que reciben opioides y/o cuando se administra rápidamente el midazolam.

Al iniciar la infusión en pacientes comprometidos hemodinámicamente, la dosis usual de carga de midazolam debería ser graduada en incrementos pequeños y el paciente monitoreado en cuanto a inestabilidad hemodinámica (ej: hipotensión). Estos pacientes son también vulnerables a los efectos depresores respiratorios del midazolam y requieren un monitoreo cuidadosos del rendimiento respiratorio y de la saturación de oxígeno.

Dosis usual en neonatos:



Basados en parámetros farmacocinéticas y en los reportes clínicos en pacientes neonatos prematuros o no, intubados, la infusión intravenosa continua de midazolam, debería ser iniciada en un rango de 0.03 mg/kg/hr (0.5 ug/kg/min) para neonatos menores de 32 semanas y 0.06 mg/kg/hr (1 ug/kg/hr) para neonatos mayores de 32 semanas. No debería usarse la dosis de carga de la infusión intravenosa continua en neonatos, salvo que la infusión pueda ser comida más rápido en pocas horas al comienzo para establecer el nivel terapéutico en plasma. El rango de infusión debería ser cuidadosa y frecuentemente aseverada, particularmente luego de las primeras 24 horas como para administrar la dosis efectiva posible más pequeña y reducir la potencial acumulación de droga. Esto es particularmente importante debido a los efectos adversos potenciales relacionados con el metabolismo de alcohol bencilico. Se puede observar hipotensión en pacientes prematuros o no, enfermos críticos administrados con midazolam en forma rápida, especialmente aquellos que reciben fentanilo. Debido al riesgo de incremento de apnea, se deben extremar los cuidados al administrar a neonatos prematuros no intubados.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la fórmula.
Las BZD están contraindicadas en pacientes con glaucoma agudo del ángulo estrecho; pueden utilizarse en pacientes con glaucoma del ángulo abierto sólo si reciben tratamiento adecuado. No está destinado para administración intratecal o epidural debido a la presencia del conservante alcohol bencilico en la fórmula.

ADVERTENCIAS:

Midazolam nunca debe ser usado sin individualización de la dosificación, particularmente cuando se administra con otros depresores centrales. Previamente a la administración intravenosa, debería estar asegurada la inmediata disponibilidad de oxígeno, equipo de resucitación y personal experimentado. Los pacientes deberían ser continuamente monitoreados por signos tempranos de hipoventilación o apnea, que puede conducir a hipoxia y/o paro cardíaco y las medidas necesarias deben ser tomadas inmediatamente. Los signos vitales deben continuar monitoreándose durante el período de recuperación.

La disponibilidad de agentes específicos de reversión (flumazenil) es recomendado.

Debido a que midazolam intravenoso deprime la respiración y debido a que los agonistas opiodes y otros sedantes pueden aumentar el efecto depresor, solo se administrará midazolam como un agente de inducción por un profesional entrenado en el procedimiento de anestesia general y utilizado como sedación, ansiólisis, amnesia teniendo en cuenta signos precoces de hipoventilación.

Cuando es utilizado para sedación, ansiólisis, amnesia, debe titularse lentamente en pacientes adultos o pediátricos. Se han reportado eventos adversos hemodinámicas en pacientes pediátricos con inestabilidad cardiovascular, la administración intravenosa rápida se debe evitar en esta población (ver Dosis y Administración).

Se han presentado eventos adversos cardiorrespiratorios serios luego de la administración de midazolam. Estos han incluido depresión respiratoria, obstrucción de las vías respiratorias, desaturación de oxígeno, apnea, paro respiratorio y cardíaco, alguna veces resultando en muerte o lesión neurológica permanente.

También se han reportado poco frecuentemente episodios hipotensivos, especialmente en pacientes adultos o pediátricos con inestabilidad hemodinámica.

Se han reportado reacciones tales como agitación, movimientos involuntarios (que incluyen movimientos tónico clónicos, temblores musculares), hiperactividad y combatividad tanto en pacientes adultos como pediátricos. Estas reacciones pueden deberse a una inadecuada o excesiva dosificación o administración inapropiada de midazolam. También debería tomarse en consideración la posibilidad de hipoxia cerebral o reacciones paradójales.

El uso concomitante de barbitúricos, alcohol u otros depresores del SNC puede aumentar el riesgo de apnea y puede contribuir a efectos más profundos y/o prolongados de la droga. La premedicación narcótica también deprime la respuesta ventilatoria a estimulación de dióxido de carbono.

1088



Los pacientes con riesgo quirúrgico más alto, pacientes de edad avanzada y pacientes debilitados requieren dosificaciones menores, estén o no premedicados. Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica son ocasionalmente sensibles al efecto depresor respiratorio de midazolam. Los pacientes con insuficiencia renal crónica y pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva eliminan midazolam más lentamente. Se recomienda, en pacientes de edad avanzada disminuir la dosis inicial de midazolam, ya que este grupo de pacientes, podría tener frecuentemente función ineficiente de uno o más sistemas orgánicos, además debería considerarse la posibilidad de efecto más prolongado y/o profundo.

Midazolam no debe administrarse a pacientes en shock o coma, o en intoxicación aguda por alcohol con depresión de los signos vitales.

Deberá evitarse la inyección intraarterial o la extravasación.

Deberá advertirse a los pacientes que no deberán operar maquinarias o un vehículo hasta que los efectos de la droga, tales como somnolencia hayan desaparecido o hasta el día después de anestesia.

Embarazo y lactancia:

Se ha demostrado un aumento del riesgo de malformaciones congénitas asociado con el uso de benzodiazepinas (sobre todo diazepam y clordiazepóxido).

El midazolam no deberá utilizarse durante el embarazo ni la lactancia.

Uso en niños prematuros y neonatos:

Se debe evitar la inyección rápida de midazolam en la población infantil. La administración rápida (en menos de 2 minutos) se ha asociado con hipotensión severa, particularmente si se ha administrado con fentanilo.

Los neonatos tienen además funciones orgánicas inmaduras o reducidas, por lo que son vulnerables a los efectos colaterales respiratorios profundos y prolongados.

La exposición a excesivas cantidades de alcohol bencílico se asoció con toxicidad (hipotensión, acidosis metabólica) particularmente en neonatos y con incidencia incrementada de vómitos, especialmente en infantes prematuros pequeños. Ha habido reportes de muertes de prematuros asociada a la exposición de cantidades excesivas de alcohol bencílico.

El rango de dosis recomendado para neonatos en la administración con midazolam, incluye cantidades de alcohol bencílico inferiores a las asociadas con toxicidad; aunque no se conoce la dosis tóxica. Si el paciente requiere dosis mayores o medicación concomitante que contiene alcohol bencílico, el médico debe contemplar la carga metabólica diaria combinada de todas las drogas administradas.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:

El efecto sedante de Midazolam puede potenciarse cuando se administra concomitantemente con otros depresores centrales, particularmente narcóticos (ej: morfina, meperidina, y fentanilo), secobarbital, droperidol. Por lo que la dosis de midazolam deberá ajustarse de acuerdo al tipo y cantidad de premedicación administrada.

-Se recomienda especial precaución cuando midazolam se administra concomitantemente con drogas que inhiben el citocromo P450 3A4 tal como:

Cimetidina:

Puede aumentar el riesgo de toxicidad del midazolam, monitorear al paciente por la posible aparición de los efectos adversos de la benzodiazepina, deberá disminuirse la dosis de midazolam.

Eritromicina:

Puede aumentar el riesgo de toxicidad de midazolam, monitorear al paciente por la posible aparición de los efectos adversos de la benzodiazepina y evaluar la necesidad de disminuir la dosis a un 50 al 75% de la inicial luego de 3 o 4 días de tratamiento combinado.

Diltiazem:

El uso concomitante de ambas drogas puede prolongar el efecto del midazolam, monitorear clínicamente y ajustar la dosis.

Verapamilo

El uso concomitante de ambas drogas puede prolongar los efectos del midazolam, aumentando la sedación, monitorear clínicamente y ajustar la dosis.



Itraconazol y fluconazol:

La coadministración puede prolongar la vida media de eliminación de 2.9 a 7hs. Para el itraconazol y 2.9 a 4.4hs para el fluconazol. Monitorear clínicamente y ver si fuera necesario ajustar dosis.

-La administración IV de midazolam disminuye la concentración mínima alveolar (MAC) de halotano requerido para anestesia general. Esta disminución se correlaciona con la dosis de midazolam administrada.

-En neonatos ha sido reportado hipotensión severa con la administración concomitante de fentanilo.

ABUSO Y DEPENDENCIA:

Los datos disponibles concernientes al abuso y dependencia potencial del midazolam sugieren que su abuso potencial es al menos equivalente al de diazepam.

Se han reportado síntomas de abstinencia, similares en características a los observados con barbitúricos o alcohol (convulsiones, alucinaciones, temblores, calambres abdominales y musculares, vómitos y sudor) luego de la interrupción abrupta de benzodiazepinas, incluyendo el midazolam. La distensión abdominal, náuseas, vómitos y taquicardia son síntomas prominentes de abstinencia en infantes.

Los síntomas de abstinencia más severos, por lo general han estado limitados a aquellos pacientes que han recibido dosis excesivas durante un periodo de tiempo prolongado.

Generalmente, se han reportado síntomas de abstinencia más leves (por ejemplo disforia e insomnio) luego de la interrupción abrupta de benzodiazepinas administradas en dosis terapéuticas durante varios meses.

En consecuencia debe evitarse la suspensión abrupta del fármaco, debe seguirse un programa de disminución gradual de la dosificación.

PRECAUCIONES:

Generales:

Las dosis intravenosas de midazolam deben ser disminuidas en pacientes de edad avanzada y/ patologías concomitante.

Uso con otros depresores centrales: Tanto la eficacia como la seguridad de midazolam en el uso clínico están en función de la dosis administrada, el estado clínico del paciente y el uso de medicación concomitante de otros depresores centrales. Los efectos anticipados se extienden desde sedación suave a niveles de sedación profunda virtualmente equivalentes al estado de anestesia general donde el paciente puede requerir apoyo externo de las funciones vitales.

Solo deberá utilizarse cada ampolla en un solo paciente, descartar el remanente de la misma.

EFFECTOS ADVERSOS:

Las fluctuaciones en los signos vitales fueron los hallazgos más frecuentemente observados después de la administración parenteral de midazolam e incluyeron disminución de la frecuencia respiratoria (23.3% de los pacientes siguiendo administración IV y 10.8% de los pacientes administrados IM) y apnea (15.4% de los pacientes siguiendo administración IV) así como variaciones en la presión sanguínea y frecuencia del pulso. La mayoría de los efectos adversos serios, particularmente aquellos asociados con la oxigenación y la ventilación se reportaron cuando se administro midazolam con otros depresores centrales.

La incidencia de tales eventos es mayor en pacientes que poseen comprometidas las vías aéreas superiores (endoscopia superior) sin intubación.

Adultos:

Las siguientes reacciones adversas adicionales fueron reportadas después de administración intramuscular:

Cefalea (1.3%)

Efectos locales en el sitio de la inyección IM:

Dolor (3.7%)



Enrojecimiento (0.5%)

Rigidez muscular (0.3%)

Induración (0.5%)

La administración de midazolam IM a pacientes quirúrgicos de alto riesgo y/o edad avanzada se ha asociado con informes de muerte bajo circunstancias compatibles con depresión cardiorrespiratoria. En la mayoría de estos casos, el paciente recibió también otros depresores del sistema nervioso capaces de deprimir la respiración, especialmente narcóticos.

Las siguientes reacciones adversas adicionales fueron reportadas subsiguientemente a la administración intravenosa:

Hipo (3.9%)

Náusea (2.8%)

Vómitos (2.6%)

Tos (1.3%)

Sobresedación (1.6%)

Cefalea (1.5%)

Somnolencia (1.2%)

Efectos locales en el sitio de la inyección IV:

sensibilidad (5.6%)

Dolor durante la inyección (5.0%)

Enrojecimiento (2.6%)

Flebitis (0.4%)

Induración (0.4%)

Pacientes pediátricos:

Los siguientes efectos adversos reportados están relacionados con el uso de midazolam intravenoso en pacientes pediátricos: desaturación 4.6%, apnea 2.6%, hipotensión 2.7%, reacciones paradójales 2.0%, hipo 1.2%, actividad convulsiva 1.1% y nistagmus 1.1%. La mayoría de los eventos relacionados con las vías aéreas ocurrieron en pacientes administrados concomitantemente con otros depresores centrales y en pacientes en los que no se utilizó midazolam como único agente sedante.

Neonatos:

No se debe administrar en inyección rápida, ya que se han reportado cuadros de hipotensión severa y convulsiones, especialmente cuando se administra junto con fentanilo.

Otros efectos adversos observados principalmente después de la inyección IV y ocurriendo en una incidencia menos de 1%, síntomas descritos en adultos y pacientes pediátricos, son los siguientes:

Respiratorios:

Laringoespasmo, severos eventos cardiorrespiratorios pueden ocurrir que incluyen depresión respiratoria, apnea, paro cardíaco y/o respiratorio. Estos efectos adversos son más frecuentes en pacientes mayores de 60 años con insuficiencia respiratoria preexistente o alteración de la función cardíaca, especialmente cuando la inyección es aplicada rápidamente o en altas dosis.

Cardiovasculares:

Hipotensión, hipertensión, bradicardia, taquicardia, episodio vasovagal

Gastrointestinales:

Vómitos, náuseas, boca seca.

SNC:

Cefalea, mareos, somnolencia, mareos, amnesia anterograda, alucinación, confusión, ansiedad, agitación, trastornos del sueño, pesadillas, movimientos atetóides, ataxia, vértigo, disforia, euforia, parestesia, contracciones musculares, calambres y movimientos espontáneos musculares.

Sentidos especiales:

Visión borrosa, diplopía, nistagmo, pupilas fijas, movimientos cíclicos de parpados, pérdida de equilibrio.

Piel y tejidos anexos:

2086



Reacción en el sitio de inyección, tumefacción o sensación de quemazón, trombosis, tromboflebitis.

Hipersensibilidad:

Reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilácticas, urticaria, rash, prurito.

Otras:

Letargo, escalofríos, debilidad, hematoma.

SOBREDOSIS:

Las manifestaciones de sobredosis son similares a las observadas con otras benzodiazepinas y comprenden síntomas tales como: sedación, somnolencia, confusión, deterioro de la coordinación, disminución de los reflejos, coma y alteraciones en los signos vitales. No se han reportado evidencias de toxicidad orgánica específica luego de la sobredosis de midazolam..

Tratamiento orientativo:

Es el mismo tratamiento que se utiliza con otras benzodiazepinas. Deberá monitorearse la respiración, la frecuencia del pulso y presión sanguínea conjuntamente con medidas de apoyo general. Si se desarrollara hipotensión, el tratamiento puede incluir terapia con fluido intravenoso, reposición, uso de vasopresores apropiados a la situación clínica y otras medidas apropiadas. Flumazenil, es un antagonista específico de las benzodiazepinas, está indicado para la reversión parcial o completa de los efectos sedantes de las benzodiazepinas y puede ser utilizado cuando se sospecha una sobredosis con benzodiazepinas.

Previo a la administración de flumazenil, deben asegurarse medidas necesarias para la respiración, ventilación y acceso intravenoso. Los pacientes en quienes se utiliza flumazenil, deben monitorearse por posible resedación, depresión respiratoria y otros efectos residuales de BZD durante un período apropiado después del tratamiento.

Flumazenil sólo revertirá los efectos inducidos por benzodiazepinas, no los provocados por otras medicaciones concomitantes. Aquel que prescribe la droga debe considerar la posibilidad de aparición de convulsiones asociados al uso de flumazenil, especialmente en pacientes en tratamientos prolongados con benzodiazepinas y en sobredosis con antidepresivos tricíclicos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

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

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

Presentaciones

Envases conteniendo ampollas de 3 ml cajas de 10, 50, 100, 500 y 1000 unidades, todas para uso hospitalario

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30° C, al abrigo de la luz.

* Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica *

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: LABORATORIO VANNIER S.A. Laboratorio de Especialidades Medicinales.

Planta Industrial y Administración: Benito Quinquela Martín 2228 (1296) Buenos Aires.

Teléfono: 4303 - 4114 / 4366 - Fax: 4303 - 4365.

Directora Técnica : Nancy Ruiz - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Certificado No

Última revisión

2086



MIDAZEDAM

MIDAZOLAM

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada – PSICO IV

Industria Argentina

Contenido: envase conteniendo 10 ampollas de 3 ml

Composición

Cada ampolla contiene:

	15 mg/3 ml
Midazolam (Midazolam)	15,00 mg
Cloruro de sodio	27,00 mg
Ácido clorhídrico	1,68 mg
Hidróxido de sodio	c.s.p. pH 3
Agua c.s.p.	3,0 ml

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote:

Fecha de vencimiento:

USO HOSPITALARIO

Conservación: Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30° C, al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Nancy Ruiz - Farmacéutica.

Elaborado por: Laboratorio Vannier S.A. Laboratorio de Especialidades Medicinales.

Planta Industrial y Administración: Benito Quinquela Martín 2228. (1296) Buenos Aires.

Teléfono: 4303-4114 / 4366 - Fax: 4303 - 4365

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente.

Nota : el mismo texto corresponde para envase conteniendo 50, 100, 500 y 1000 ampollas para uso hospitalario de 3 ml.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-015379-05-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **2086** de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIO VANNIER S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MIDAZEDAM

Nombre/s genérico/s: MIDAZOLAM MALEATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: GRAL. GREGORIO ARAOZ DE LAMADRID 1383/85 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (GEMEPE S.A.).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: MIDAZEDAM.

Clasificación ATC: NO5C D08.

Indicación/es autorizada/s: COMPRIMIDOS: - TRATAMIENTO DE CORTA DURACIÓN DEL INSOMNIO PRIMARIO (DSM IV) - SEDACION PREVIA A PROCEDIMIENTOS



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

QUIRURGICOS Y/O DIAGNOSTICOS.

Concentración/es: 7.5 MG de MIDAZOLAM (COMO MALEATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MIDAZOLAM (COMO MALEATO) 7.5 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.95 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 35.2 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 12.5 MG, ACIDO CLORHIDRICO 2.8 MG, LACTOSA ANHIDRA 46.3 MG, HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. 3 PH, OPADRY YS 18128A 3.5 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC ANACTINICO/ AL

Presentación: BLISTER CON 10, 20, 30, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS TRES DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: BLISTER CON 10, 20, 30, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS TRES DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2).

Nombre Comercial: MIDAZEDAM.

Clasificación ATC: NO5C D08.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Indicación/es autorizada/s: COMPRIMIDOS: - TRATAMIENTO DE CORTA DURACIÓN DEL INSOMNIO PRIMARIO (DSM IV)- SEDACION PRTEVIA A PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS Y/O DIAGNOSTICOS.

Concentración/es: 15 MG de MIDAZOLAM (COMO MALEATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MIDAZOLAM (COMO MALEATO) 15 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.9 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 70.3 MG, ALMIDON PREGELATINIZADO 25 MG, LACTOSA ANHIDRA 92.6 MG, HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. 3 PH, OPADRY YS 18128A 7 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC ANACTINICO/ AL

Presentación: BLISTER CON 20, 30, 10, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS TRES DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: BLISTER CON 20, 30, 10, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS TRES DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: MIDAZEDAM .



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

Clasificación ATC: NO5C D08.

Indicación/es autorizada/s: INYECTABLE: INDICADO POR VIA INTRAMUSCULAR O INTRAVENOSA PARA SEDACIÓN PREQUIRÚRGICA, ANSIOLISIS Y AMNESIA. - POR VIA INTRAVENOSO, COMO AGENTE PARA SEDACIÓN, ANSIOLISIS, AMNESIA PREVIAMENTE O DURANTE PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS, TERAPÉUTICOS O ENDOSCÓPICOS TALES COMO: BRONCOSCOPIA, GASTROSCOPIA, CISTOSCOPIA, ANGIOGRAFIA CORONARIA Y CATETERIZACIÓN CARDIACA, PROCEDIMIENTOS ONCOLÓGICOS, RADIOLÓGICOS, SUTURA DE LACERACIONES Y OTROS PROCEDIMIENTOS, COMO MONODROGA O COMO TERAPIA ADJUNTA A OTROS DEPRESORES DEL SNC.-POR VIA INTRAVENOSA, PARA INDUCCIÓN DE ANESTESIA GENERAL, ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN DE OTROS AGENTES ANESTÉSICOS. MIDAZOLAM INTRAVENOSO PUEDE SER USADO TAMBIÉN COMO UN COMPONENTE DE SUPLEMENTACIÓN INTRAVENOSO DE OXIDO NITROSO Y OXIGENO (ANESTESIA BALANCEADA).-POR INFUSIÓN INTRAVENOSA CONTINÚA, PARA LA SEDACIÓN EN PACIENTES INTUBADOS Y VENTILADOS MECANICAMENTE, COMO COMPONENTE DE LA ANESTESIA O DURANTE EL TRATAMIENTO EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.

Concentración/es: 15 MG de MIDAZOLAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MIDAZOLAM 15 MG.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 27 MG, ACIDO CLORHIDRICO 1.66 MG, AGUA

(Handwritten signature)



"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

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

PARA INYECTABLE C.S.P. 3 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético .

Vía/s de administración: INYECTABLE

Envase/s Primario/s: AMPOLLA DE VIDRIO (1) AMBAR

Presentación: AMPOLLAS DE 3 ML CONTENIENDO 10, 50, 100, 500 Y 1000 UNIDADES, SIENDO DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: AMPOLLAS DE 3 ML CONTENIENDO 10, 50, 100, 500 Y 1000 UNIDADES, SIENDO DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ; desde: 15 °C. hasta: 30 °C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Se extiende a LABORATORIO VANNIER S.A. el Certificado N° **55544**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **03 MAY 2010** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

↪

2036

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.