



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

DISPOSICIÓN Nº **3 2 5 4**

BUENOS AIRES, - 6 MAY 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020962-07-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PRODUCTOS FARMACEUTICOS DR.GRAY SACI 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. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



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

DISPOSICIÓN Nº **3 2 5 4**

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

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 transcritos 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.

[Firma manuscrita]



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

DISPOSICIÓN Nº **3 2 5 4**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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 MIDAZOLAN UNO GRAY y nombre/s genérico/s MIDAZOLAM, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por PRODUCTOS FARMACEUTICOS DR.GRAY SACI, 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.



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

DISPOSICIÓN Nº **3 2 5 4**

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

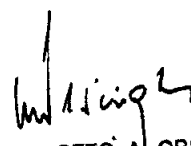
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribábase 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 Nº:1-0047-0000-020962-07-1

DISPOSICIÓN Nº: **3 2 5 4**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **3 2 5 4**

Nombre comercial: MIDAZOLAN UNO GRAY

Nombre/s genérico/s: MIDAZOLAM

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CHIVILCOY 304, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: MIDAZOLAN UNO GRAY

Clasificación ATC: NO5C DO8.

Indicación/es autorizada/s: MIDAZOLAM inyectable esta indicado: Por vía intramuscular o intravenosa para sedación preoperatoria, ansiolisis y amnesia.

Por via intravenosa, como un agente para sedación, ansiolisis, amnesia previa o durante procedimientos diagnósticos, terapéuticos o endoscópicos, tales como broncoscopía, gastroscopía, citoscopía, angiografía coronaria y cateterización cardíaca; procedimientos oncológicos, radiologicos, sutura de laceraciones y otros procedimientos ya sea administrado como monodroga o en combinación

Handwritten marks:
A
↪



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

3 2 5 4

con otros depresores del SNC. Por vía 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 intravenosa de óxido nitroso y oxígeno (anestesia balanceada). Por infusión intravenosa continúa, para la sedación de pacientes intubados y ventilados mecánicamente como un componente de la anestesia o durante el tratamiento en unidad de terapia intensiva.

Concentración/es: 5 MG de MIDAZOLAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MIDAZOLAM 5 MG.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 5 MG, ALCOHOL BENCILICO 6.27 MG, ACIDO CLORHIDRICO C.S.P AJUSTAR PH, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 1 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INYECTABLE

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

Presentación: 1, 5, 24, 25, 50 y 100 AMPOLLAS con 5 ml y 10 ml DE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 1, 5, 24, 25, 50 y 100 AMPOLLAS con 5 ml y 10 ml DE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE CONTROLADA desde: 15°C hasta 30° C, PRESERVAR DE LA LUZ.

51

g

M



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

3 2 5 4

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Nombre Comercial: MIDAZOLAN UNO GRAY.

Clasificación ATC: NO5C D08.

Indicación/es autorizada/s: MIDAZOLAM inyectable esta indicado: Por vía intramuscular o intravenosa para sedación preoperatoria, ansiolisis y amnesia. Por via intravenosa, como un agente para sedación, ansiolisis, amnesia previa o durante procedimientos diagnósticos, terapéuticos o endoscópicos, tales como broncoscopía, gastroscopía, citoscopía, angiografía coronaria y cateterización cardíaca; procedimientos oncológicos, radiológicos, sutura de laceraciones y otros procedimientos ya sea administrado como monodroga o en combinación con otros depresores del SNC. Por vía 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 intravenosa de óxido nitroso y oxígeno (anestesia balanceada). Por infusión intravenosa continúa, para la sedación de pacientes intubados y ventilados mecánicamente como un componente de la anestesia o durante el tratamiento en unidad de terapia intensiva.

Concentración/es: 1 MG de MIDAZOLAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MIDAZOLAM 1 MG.



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

Excipientes: CLORURO DE SODIO 5 MG, ALCOHOL BENCILICO 6.27 MG, ACIDO CLORHIDRICO C.S.P AJUSTAR PH, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 1 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INYECTABLE

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

Presentación: 1 y 5 AMPOLLAS con 1 ml y 2 ml SOLUCIÓN INYECTABLE. 1, 5, 24, 25, 50 y 100 AMPOLLAS con 5 ml y 10 ml DE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA USO HOSPITALARIO.

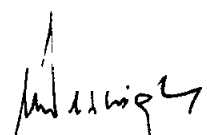
Contenido por unidad de venta: 1 y 5 AMPOLLAS con 1 ml y 2 ml SOLUCIÓN INYECTABLE. 1, 5, 24, 25, 50 y 100 AMPOLLAS con 5 ml y 10 ml DE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE CONTROLADA desde: 15°C hasta 30° C, PRESERVAR DE LA LUZ.

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

DISPOSICIÓN N°: **3 2 5 4**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

3 2 5 4

W. Orsinger
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-020962-07-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **3254**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por PRODUCTOS FARMACEUTICOS DR. GRAY SACI, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MIDAZOLAN UNO GRAY

Nombre/s genérico/s: MIDAZOLAM

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CHIVILCOY 304, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: MIDAZOLAN UNO GRAY



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

Clasificación ATC: NO5C DO8.

Indicación/es autorizada/s: MIDAZOLAM inyectable esta indicado: Por vía intramuscular o intravenosa para sedación preoperatoria, ansiolisis y amnesia. Por via intravenosa, como un agente para sedación, ansiolisis, amnesia previa o durante procedimientos diagnósticos, terapéuticos o endoscópicos, tales como broncoscopía, gastroscopía, citoscopía, angiografía coronaria y cateterización cardíaca; procedimientos oncológicos, radiológicos, sutura de laceraciones y otros procedimientos ya sea administrado como monodroga o en combinación con otros depresores del SNC. Por vía 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 intravenosa de óxido nitroso y oxígeno (anestesia balanceada). Por infusión intravenosa continúa, para la sedación de pacientes intubados y ventilados mecánicamente como un componente de la anestesia o durante el tratamiento en unidad de terapia intensiva.

Concentración/es: 5 MG de MIDAZOLAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MIDAZOLAM 5 MG.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 5 MG, ALCOHOL BENCILICO 6.27 MG, ACIDO CLORHIDRICO C.S.P AJUSTAR PH, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 1 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INYECTABLE



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

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

Presentación: 1, 5, 24, 25, 50 y 100 AMPOLLAS con 5 ml y 10 ml DE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 1, 5, 24, 25, 50 y 100 AMPOLLAS con 5 ml y 10 ml DE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE CONTROLADA desde: 15°C hasta 30° C, PRESERVAR DE LA LUZ.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Nombre Comercial: MIDAZOLAN UNO GRAY.

Clasificación ATC: NO5C D08.

Indicación/es autorizada/s: MIDAZOLAM inyectable esta indicado: Por vía intramuscular o intravenosa para sedación preoperatoria, ansiolisis y amnesia.

Por via intravenosa, como un agente para sedación, ansiolisis, amnesia previa o durante procedimientos diagnósticos, terapéuticos o endoscópicos, tales como broncoscopía, gastroscopía, citoscopía, angiografía coronaria y cateterización cardíaca; procedimientos oncológicos, radiológicos, sutura de laceraciones y otros procedimientos ya sea administrado como monodroga o en combinación con otros depresores del SNC. Por vía intravenosa, para inducción de anestesia general, antes de la administración de otros agentes anestésicos. Midazolam



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

intravenoso puede ser usado también como un componente de suplementación intravenosa de óxido nitroso y oxígeno (anestesia balanceada). Por infusión intravenosa continúa, para la sedación de pacientes intubados y ventilados mecánicamente como un componente de la anestesia o durante el tratamiento en unidad de terapia intensiva.

Concentración/es: 1 MG de MIDAZOLAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MIDAZOLAM 1 MG.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 5 MG, ALCOHOL BENCILICO 6.27 MG, ACIDO CLORHIDRICO C.S.P AJUSTAR PH, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 1 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INYECTABLE

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

Presentación: 1 y 5 AMPOLLAS con 1 ml y 2 ml SOLUCIÓN INYECTABLE. 1, 5, 24, 25, 50 y 100 AMPOLLAS con 5 ml y 10 ml DE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 1 y 5 AMPOLLAS con 1 ml y 2 ml SOLUCIÓN INYECTABLE. 1, 5, 24, 25, 50 y 100 AMPOLLAS con 5 ml y 10 ml DE SOLUCIÓN INYECTABLE PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE CONTROLADA desde: 15°C hasta 30° C, PRESERVAR DE LA LUZ.

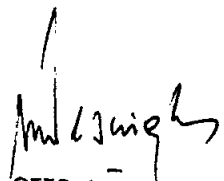


Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

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

Se extiende a PRODUCTOS FARMACEUTICOS DR. GRAY SACI el Certificado N°
56267, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de
~~6~~ MAY 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de
la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **3 2 5 4**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

3254

**MIDAZOLAM UNO GRAY****MIDAZOLAM**

Solución Inyectable

Inyectable Intravenoso / Intramuscular

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada-Lista IV

Uso Hospitalario

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada mililitro de Midazolam Uno Gray contiene:

	1 mg/ml	5 mg/ml
Midazolan	1 mg	5 mg
Cloruro de sodio	5 mg	5 mg
Alcohol bencílico	6,27 mg	6,27 mg
Acido clorhídrico 25% c.s.p.	pH	pH
Agua dest. p/inyect. c.s.p.	1 ml	1 ml

CÓDIGO ATC

N05CD08

ACCION TERAPEUTICA

Hipnótico-Sedante

DESCRIPCIÓN

Midazolam Uno Gray es una benzodiazepina soluble en agua disponible como una forma de dosificación estéril, apirógena y parenteral para inyección intravenosa o intramuscular. Cada ml contiene Midazolam equivalente a 1 mg ó 5 mg de Midazolam combinado con cloruro de sodio al 0,5% y con alcohol bencílico al 0,6% como conservante: el pH se ajusta aproximadamente a 3 con ácido clorhídrico y, si fuera necesario, con hidróxido de sodio.

El Midazolam es un compuesto cristalino de color blanco a amarillo claro, insoluble en agua.

El Midazolam (8-cloro-6-(2-fluoro-fenil)-1-metil-4H-imidazo[1,5-a][1,4] benzodiazepina tiene la fórmula empírica C₁₈H₁₃ClFN₃, un peso molecular calculado de 325,78 y la siguiente fórmula estructural:

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Dr. GRAY S.A.C.I

FERNANDO ODDO

M.N. 72149

DIRECTOR TÉCNICO

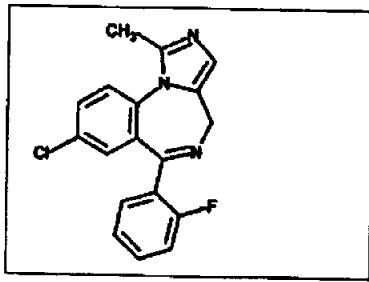
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Dr. GRAY S.A.C.I

SIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE

3254

17



FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Midazolam Uno Gray es una benzodiazepina de corta acción depresora del sistema nervioso central (SNC).

Los efectos de **Midazolam Uno Gray** sobre el SNC dependen de la dosis administrada, la vía de administración y la presencia o ausencia de otras medicaciones. El tiempo de inicio de los efectos sedantes después de la administración intramuscular (I.M.) 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 a 5 minutos después de la inyección intravenosa (I.V.), el tiempo de inicio está afectado por la dosis total administrada y la administración concurrente de premedicación narcótica.

Cuando se administra **Midazolam Uno Gray I.V.** 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.

Midazolam Uno Gray, usado tal como se indica, no demora el despertar de la anestesia general en los adultos. Las pruebas macroscópicas de recuperación después del despertar (orientación, capacidad para ponerse de pie y caminar, adecuación para salir de la habitación de recuperación, retorno a la aptitud Trieger de la línea base) indican, generalmente, una recuperación dentro de las 2 horas pero la recuperación puede demorarse hasta 6 horas en algunos casos. La recuperación de la anestesia o sedación para procedimientos en pacientes pediátricos depende de la dosis administrada de **Midazolam Uno Gray**, la administración conjunta de otras medicaciones que causan depresión del SNC y la duración del procedimiento.

En pacientes sin lesiones intracraneanas, la inducción de la anestesia general con **Midazolam Uno Gray I.V.** se asocia con una disminución moderada en la presión del fluido cerebroespinal (mediciones de la punción lumbar) similar a la observada después de tiopental I.V. Los datos preliminares en pacientes neuroquirúrgicos con presión intracraneana normal pero con menor cumplimiento (mediciones de la capa subaracnoide) muestran elevaciones comparables de la presión intracraneana con **Midazolam** y con tiopental durante la intubación. No se han reportado estudios similares realizados en pacientes pediátricos.

Las dosis intramusculares recomendadas usuales previas a la medicación de **Midazolam** no deprimen la respuesta ventilatoria a la estimulación con dióxido de carbono en una medida clínicamente significativa en adultos. Las dosis de inducción intravenosa de **Midazolam** deprimen la respuesta ventilatoria a la estimulación con dióxido de carbono durante 15 minutos o más más allá de la duración de la

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO ODDO
N.º 2112
DIRECTOR TÉCNICO

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
SANTIAGO QUIROGA
PRESIDENTE

3254



depresión ventilatoria seguida de la administración de tiopental en adultos. El deterioro de la respuesta ventilatoria al dióxido de carbono es más marcada en los pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La sedación con Midazolam Uno Gray I.V. no afecta de manera adversa los mecanismos de respiración (resistencia, retroceso estático, mayoría de medicaciones del volumen pulmonar); la capacidad pulmonar total y el flujo respiratorio máximo disminuyen significativamente, pero aumenta el cumplimiento estático y el flujo respiratorio máximo en un 50% de la capacidad pulmonar total alerta (V_{max}). En un estudio realizado en pacientes pediátricos bajo anestesia general, Midazolam intramuscular (100 ó 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) mostró deprimir la respuesta al dióxido de carbono en un modo dependiente de la dosis.

Farmacocinética: La actividad de Midazolam se debe, fundamentalmente, a la droga base. Seis estudios farmacocinéticos con dosis única que involucran adultos sanos arrojan parámetros farmacocinéticos para Midazolam en los siguientes rangos: volumen de distribución (V_d), 0,7 a 1,2 L/kg; vida media de eliminación, 1,8 a 6,4 horas (media aproximadamente 3 horas); clearance total (Cl) 0,25 a 0,54 L/h/kg. En un estudio de grupo paralelo, no hubo diferencia en el clearance, en individuos a los que se les administró 0,15 mg/kg ($n=4$) y 0,30 mg/kg ($n=4$) con dosis IV que indican cinética lineal. El clearance se redujo sucesivamente en aproximadamente un 30% con dosis 0,45 mg/kg ($n=4$) y 0,6 ($n=5$) indicando cinética no lineal en este rango de dosis.

Absorción: En tejido muscular es rápida y completa. La biodisponibilidad absoluta de la vía intramuscular fue mayor al 90%.

Después de la administración IM, las $C_{m\acute{a}x}$ de Midazolam y su metabolito 1-hidroxi fueron aproximadamente la mitad de las alcanzadas después de la inyección intravenosa.

Distribución: El volumen de distribución (V_d) determinado a partir de seis estudios farmacocinéticos de dosis única que involucran adultos sanos osciló de 0,7 a 1,2 L/kg. El sexo femenino, la edad avanzada y la obesidad se asocian con valores mayores de V_d de Midazolam. En humanos, el Midazolam ha demostrado cruzar la placenta y entrar en la circulación fetal y se ha detectado en la leche humana. (ver Poblaciones Especiales).

En pacientes adultos y pediátricos mayores a 1 año, el Midazolam está aproximadamente unido en un 97% a proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina.

Metabolismo: Los estudios in vitro realizados con microsomas hepáticos humanos indican que la biotransformación de Midazolam está mediada por el citocromo P450 3A4. Este citocromo también parece estar presente en la mucosa del tracto gastrointestinal así como también en el hígado.

Entre el 60% y 70% de los productos de biotransformación el 1-hidroxi-Midazolam constituye un 5% o menos. También se han detectado pero no se han cuantificado pequeñas cantidades de un derivado dihidroxi. Los productos principales de excreción urinaria son conjugados de los derivados hidroxilados.

Las drogas que inhiben la actividad del citocromo P450 3A4 pueden inhibir el clearance de Midazolam y elevar las concentraciones de Midazolam.

Los estudios sobre la administración intravenosa de 1-hidroxi-Midazolam en humanos sugiere que 1-hidroxi-Midazolam es al menos tan potente como el compuesto principal y puede contribuir a la actividad farmacológica neta de Midazolam. Los estudios in vitro han demostrado que las afinidades de 1- y 4-hidroxi-

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO OBDO
N.º 2142
DIRECTOR TÉCNICO

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FRIACO QUIROGA
PRESIDENTE

3254

19



Midazolam con el receptor de benzodiazepina son aproximadamente, 20% y 7% respectivamente, en relación al Midazolam.

Excreción: La eliminación de la droga base tiene lugar a través del metabolismo hepático de Midazolam a los metabolitos hidroxilados que se conjugan y se excretan en la orina.

El clearance de Midazolam se reduce en relación a la edad avanzada, la insuficiencia cardíaca congestiva, la enfermedad hepática (cirrosis) o las condiciones que disminuyen el rendimiento cardíaco y el flujo sanguíneo hepático.

El producto principal de la excreción urinaria es 1-hidroxi-Midazolam en la forma de un conjugado glucorónico; del mismo modo, se detectaron pequeñas cantidades de los conjugados glucorónicos de 4-hidroxi y dihidroxi-Midazolam.

Farmacocinética-Infusión continua: El Midazolam se puede acumular en tejidos periféricos con infusión continua. Los efectos de la acumulación son superiores después de infusiones a largo plazo por lo que debe administrarse la menor dosis efectiva. Los efectos de la acumulación se pueden reducir manteniendo la velocidad de infusión de Midazolam más baja que produce una sedación satisfactoria.

Los pacientes con insuficiencia renal pueden tener vidas medias de eliminación más prolongadas para Midazolam (ver Poblaciones Especiales: Insuficiencia Renal)

Poblaciones especiales: Los cambios en el perfil farmacocinética de Midazolam debido a las interacciones con drogas, variables fisiológicas, etc. pueden resultar en cambios en el perfil de concentración-tiempo plasmático y respuesta farmacológica al Midazolam en dichos pacientes. Por ejemplo, los pacientes con insuficiencia renal aguda parecen tener una vida media de eliminación más prolongada para Midazolam y pueden experimentar recuperación tardía. En otros grupos, no se ha establecido la relación entre la vida media prolongada y duración del efecto.

Pacientes pediátricos y neonatos: Similar a lo reportado en el adulto.

Pacientes obesos: En un estudio que compara pacientes normales con pacientes obesos la vida media fue mayor en el grupo de obesos (5,9 vs 2,3 horas). Esto se debió a un aumento de aproximadamente el 50% en el Vd corregido para el peso corporal total. El clearance no fue significativamente diferente entre los grupos.

Pacientes geriátricos: En estudios, la farmacocinética de Midazolam administrado IV o IM se comparó en individuos jóvenes (edad media 29) y de edad avanzada sano (edad media 73). La vida media plasmática fue aproximadamente dos veces superior en los pacientes de edad avanzada. El Vd medio en base al peso corporal total aumentó consistentemente entre el 15% y el 100% en los pacientes de edad avanzada. El Cl medio disminuyó aproximadamente un 25% en los pacientes de edad avanzada en dos estudios y resultó similar al de los pacientes más jóvenes en el otro.

Insuficiencia cardíaca congestiva: En pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca congestiva, pareció haber un aumento al doble en la vida media, una disminución del 25% en el clearance plasmático y un aumento del 40% en el volumen de distribución de Midazolam.

Disfunción hepática: La farmacocinética de Midazolam se estudió después de que se administró una dosis única IV (0,0075 mg/kg) en 7 pacientes con una biopsia que demostró cirrosis alcohólica y 8 pacientes de control. La vida media de Midazolam aumentó 2,5 veces en los pacientes alcohólicos. El clearance se redujo en un 50% y el Vd aumentó en un 20%. En otro estudio en 21 pacientes hombres con cirrosis, sin ascitis y con función renal normal según lo determinó el clearance de creatinina, no

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO CUBO
M.N. 142
DIRECCION TECNICO

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.

DIRIACO QUIROGA

se observaron cambios en la farmacocinética de Midazolam ó 1-hidroxi-Midazolam cuando se comparó con individuos sanos.

Insuficiencia renal: Los pacientes con insuficiencia renal pueden tener vidas medias de eliminación más prolongadas para Midazolam y sus metabolitos, lo que puede resultar en una recuperación más lenta.

La farmacocinética de midazolam y 1-hidroxi-Midazolam en 6 pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI) que desarrollaron insuficiencia renal aguda (IRA) se comparó con un grupo de control con función renal normal. El Midazolam se administró como una infusión (5 A 15 mg/h). El clearance de Midazolam se redujo (1,9 vs 2,8 mL/min/kg) y la vida media se prolongó (7,6 vs 13 horas) en los pacientes con IRA. El clearance renal del glucurónido 1-hidroxi-Midazolam se prolongó en el grupo con IRA (4 vs. 136 mL/min) y la vida media se prolongó (12 vs >25 horas). Los niveles plasmáticos se acumularon en todos los pacientes con IRA aproximadamente diez veces en relación con la droga base. La relación entre los niveles de acumulación de metabolitos y la sedación prolongada sigue sin clarificarse.

En un estudio realizado en pacientes con insuficiencia renal crónica (n=15) que recibieron una dosis I.V. única, hubo un aumento del doble en el clearance y en el volumen de distribución, pero la vida media se mantuvo sin modificación. No se estudiaron los niveles de los metabolitos.

INDICACIONES

Midazolam Uno Gray inyectable está indicado:

- Por vía intramuscular o intravenosa para sedación preoperatoria, ansiolisis y amnesia.
- Por vía intravenosa como un agente para sedación, ansiolisis, amnesia previa o durante procedimientos de diagnósticos, terapéuticos o endoscópicos, tales como broncoscopia, gastroscopia, citoscopia, angiografía coronaria y cateterización cardíaca; procedimientos oncológicos, radiológicos, sutura de laceraciones y otros procedimientos, administrado solo o en combinación con otros depresores del SNC.
- Por vía 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 intravenosa de óxido nítrico y oxígeno (anestesia balanceada).
- Por infusión intravenosa continua, para sedación de pacientes intubados y ventilados mecánicamente como un componente de la anestesia o durante el tratamiento en Unidad de Terapia Intensiva.

CONTRAINDICACIONES

Midazolam Uno Gray inyectable está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a la droga. Las benzodiazepinas están contraindicadas en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Las benzodiazepinas se pueden usar en pacientes con glaucoma del ángulo abierto sólo si están recibiendo una terapia adecuada.

Midazolam Uno Gray no está propuesto para la administración intratecal o epidural debido a la presencia del conservante alcohol bencílico en la forma de dosificación.

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO BODÓ
M.N. 12.142
DIRECTOR TÉCNICO

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.

CHIACO QUIROGA
PRESIDENTE



3254



ADVERTENCIAS

Midazolam Uno Gray nunca se debe usar sin individualización de la dosificación, particularmente cuando se usa con otras medicaciones capaces de producir depresión del sistema nervioso central.

Antes de la administración intravenosa de **Midazolam Uno Gray** en cualquier dosis, se debe asegurar la inmediata disponibilidad de oxígeno, equipo de resucitación y personal experimentado.

Los pacientes deben ser controlados continuamente con algunos medios de detección debido a signos tempranos de hipoventilación, obstrucción de las vías respiratorias o apnea, es decir, oximetría del pulso. La hipoventilación, obstrucción de las vías respiratorias y apnea puede conducir a hipoxia y/o paro cardíaco a menos que se tomen inmediatamente medidas preventivas efectivas.

La disponibilidad inmediata de agentes específicos de reversión (flumazenilo) es recomendada. Los signos vitales deben continuar controlándose durante el período de recuperación.

Debido a que **Midazolam Uno Gray** intravenoso deprime la respiración (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA) y debido a que los agonistas opioides y otros sedantes pueden aumentar esta depresión, **Midazolam Uno Gray** se debe administrar como un agente de inducción sólo por una persona entrenada en el procedimiento de la anestesia general y se debe usar para sedación/efecto ansiolítico/amnesia sólo en presencia de personal idóneo en la detección precoz de hipoventilación, manteniendo una vía respiratoria manifiesta y soportando la ventilación.

Cuando se usa para sedación/efecto ansiolítico/amnesia, **Midazolam Uno Gray** siempre debe titularse lentamente en pacientes adultos o pediátricos. Se han reportado eventos adversos hemodinámicos en pacientes pediátricos con inestabilidad cardiovascular; la administración intravenosa rápida también se debe evitar en esta población (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN para obtener información completa).

Se han presentado eventos adversos cardiorrespiratorios serios después de la administración de **Midazolam**. Estos han incluido depresión respiratoria, obstrucción de las vías respiratorias, desaturación de oxígeno, apnea, ataque respiratorio y/o ataque cardíaco, algunas veces resultando en muerte o lesión neurológica permanente. También han habido reportes poco frecuentes de episodios hipotensivos que requieren tratamiento durante o después del diagnóstico o manipulaciones quirúrgicas particularmente en pacientes adultos o pediátricos con inestabilidad hemodinámica. La hipotensión ocurrió con mayor frecuencia en los estudios de sedación en pacientes premedicados con un narcótico.

Se han reportado reacciones tales como agitación, movimientos involuntarios (que incluyen movimientos tónicos/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 Uno Gray**; sin embargo, se debe tener consideración ante la posibilidad de hipoxia cerebral o verdaderas reacciones paradójicas. Si se presentaran dichas reacciones, la respuesta a cada dosis de **Midazolam Uno Gray** y todas las demás drogas, que incluyen anestesia local, debe evaluarse antes de realizar el procedimiento. Se ha reportado la reversión de dichas respuestas con flumazenilo en pacientes pediátricos.

El uso concomitante de barbituratos, alcohol y otros depresores del sistema nervioso central puede aumentar el riesgo de hipoventilación, obstrucción de las vías

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO OBITO
M.N. 12112
DIRECTOR TECNICO

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE

3254

22



respiratorias, desaturación o apnea y puede contribuir al efecto profundo y/o prolongado de la droga. La premedicación narcótica también deprime la respuesta ventilatoria a la estimulación con dióxido de carbono.

Los pacientes quirúrgicos adultos y pediátricos con riesgo más alto, pacientes de edad avanzada y pacientes adultos y pediátricos debilitados requieren dosificaciones más bajas, ya sea que se haya administrado o no medicación sedante concomitante.

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

Los pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal crónica y pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva eliminan el Midazolam más lentamente (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen frecuentemente una función ineficaz de uno o más sistemas orgánicos, y debido a que se ha demostrado que los requisitos de dosificación aumentan con la edad, se recomienda la dosificación inicial reducida de **Midazolam Uno Gray** y se debe considerar la posibilidad de un efecto profundo y prolongado.

Midazolam Uno Gray inyectable no debe administrarse en pacientes adultos o pediátricos en estado de shock o coma o durante la intoxicación alcohólica aguda con depresión de los signos vitales. Se debe tener especial cuidado en el uso de **Midazolam Uno Gray** intravenoso en pacientes adultos o pediátricos con enfermedades agudas no compensadas, tales como severos disturbios electrolitos.

Se han presentado informes limitados de inyección intraarterial de **Midazolam Uno Gray**. Los eventos adversos han incluido reacciones locales, así como también aislados de actividad de ataque en los que se estableció una clara relación causal. Se deben tomar precauciones contra la inyección intraarterial no propuesta.

También se debe evitar la extravasación. No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Midazolam Uno Gray** después de la administración por la vía no intravenosa y no intramuscular. **Midazolam Uno Gray** sólo debe administrarse intramuscular o intravenosamente. La decisión referida a cuándo los pacientes que han recibido **Midazolam Uno Gray** inyectable, particularmente en una base ambulatoria, pueden involucrarse nuevamente en actividades que requieren alerta mental completa, operar maquinaria peligrosa o conducir un vehículo, se debe individualizar.

Se recomienda que ningún paciente opere maquinarias peligrosas o conduzca un vehículo hasta que los efectos de la droga, tales como somnolencia, hayan disminuido o hasta que haya transcurrido un día completo después de la anestesia y cirugía, que a veces es más prolongada.

Para pacientes pediátricos, se debe tener especial cuidado para asegurar la ambulancia segura.

Embarazo y lactancia: En varios estudios, se ha sugerido un mayor riesgo de malformaciones congénitas asociadas con el uso de drogas benzodiazepínicas (diazepam y clordiazepóxido).

No deberá usarse durante el embarazo y lactancia.

El uso de Midazolam durante el embarazo solo podría considerarse si existe una situación de riesgo de vida o enfermedad severa. En ese caso debería ser advertida la paciente del riesgo potencial para el feto. El Midazolam es excretado en la leche humana. El médico evaluará la relación riesgo beneficio en caso necesario.

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.T.
FERNANDO GODO
M.N. 2142
DIRECTOR TÉCNICO

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.T.

CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE



Uso en infantes prematuros y neonatos: Se debe evitar la inyección rápida en la población neonatal. La administración rápida de Midazolam con una inyección intravenosa (inferior a 2 minutos) se ha asociado con hipotensión severa en neonatos, particularmente cuando el paciente también ha recibido fentanilo.

De la misma manera, se ha observado hipotensión severa en neonatos que reciben una infusión continua de Midazolam que luego reciben una inyección intravenosa rápida de fentanilo.

Se han reportado crisis convulsivas en varios neonatos después de la administración intravenosa rápida.

El neonato también tiene una función orgánica reducida y/o inmadura y también es vulnerable a los efectos respiratorios profundos y/o prolongados de Midazolam.

La exposición a cantidades excesivas de alcohol bencílico se ha asociado con toxicidad (hipotensión, acidosis metabólica), particularmente en neonatos y una mayor incidencia de kernicterus particularmente en pequeños infantes prematuros. Se han presentado informes no frecuentes de muertes, principalmente en infantes prematuros, asociada con la exposición a excesivas cantidades de alcohol bencílico.

La administración de altas dosificaciones de medicaciones (incluyendo Midazolam Uno Gray) que contienen este conservante deben tener en cuenta la cantidad total de alcohol bencílico administrada. El rango de dosificación recomendado de **Midazolam Uno Gray** para infantes prematuros y nacidos en término incluye cantidades de alcohol bencílico por debajo de la asociada con la toxicidad; sin embargo, se desconoce la cantidad de alcohol bencílico con la que se puede presentar toxicidad.

Si el paciente requiere más de las dosificaciones recomendadas u otras medicaciones que contienen este conservante, el médico debe considerar la carga diaria metabólica de alcohol bencílico a partir de estas fuentes combinadas.

PRECAUCIONES

Se deben disminuir las dosis intravenosas de **Midazolam Uno Gray** para pacientes de edad avanzada o debilitados (ver **ADVERTENCIAS** y **DOSIS Y ADMINISTRACION**). A estos pacientes también les llevará más tiempo recuperarse completamente después de la administración de **Midazolam Uno Gray** para inducción de la anestesia.

Midazolam Uno Gray no protege contra el aumento de la presión intracraneana o contra el aumento del pulso cardíaco y/o presión sanguínea asociada con intubación endotraqueal bajo anestesia general.

Uso con otros depresores del SNC: La eficacia y seguridad de **Midazolam Uno Gray** en el uso clínico son funciones de la dosis administrada, el estado clínico del paciente individual y el uso de medicaciones concomitantes depresoras del SNC.

Los efectos anticipados varían de sedación leve a niveles profundos de sedación virtualmente equivalentes a un estado de anestesia general donde el paciente puede necesitar soporte externo de las funciones vitales.

Información para pacientes:

1. Informar a su médico acerca del consumo de alcohol y medicinas que está tomando en la actualidad, especialmente medicación para la presión sanguínea y antibióticos, incluyendo drogas que compra sin receta. El alcohol puede aumentar el efecto cuando se consume con benzodiazepinas; por esta razón, se debe tener

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. BRANCA
FERNANDO GODO
2142
DIRECCION TECNICO

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I
CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE



cuidado con la ingestión simultánea de alcohol durante el tratamiento con benzodiazepinas.

2. Informar a su médico si está embarazada o planea estarlo.
3. Informar a su médico si está en período de lactancia.
4. Se debe informar a los pacientes sobre los efectos farmacológicos de **Midazolam Uno Gray**, tales como la sedación y la amnesia, que en algunos pacientes puede ser profunda. La decisión con respecto a cuándo los pacientes que han recibido **Midazolam Uno Gray** inyectable, particularmente en una base ambulatoria, pueden volver a realizar actividades que requieren alerta mental completa, operar maquinarias peligrosas o conducir un vehículo se debe individualizar.
5. Los pacientes que reciben infusión continua de Midazolam en unidades de cuidados intensivos durante un período de tiempo prolongado, pueden experimentar síntomas de abstinencia después de la discontinuación abrupta.

Interacciones con drogas: El efecto sedante de **Midazolam Uno Gray** intravenoso se acentúa con medicación administrada concomitantemente, que deprime el sistema nervioso central, particularmente, narcóticos (por ejemplo, morfina, meperidina y fentanilo) y también secobarbital y droperidol. En consecuencia, la dosificación de Midazolam Uno Gray se debe ajustar de acuerdo con el tipo y cantidad de medicaciones concomitantes administradas y la respuesta clínica deseada (ver DOSIS Y ADMINISTRACION).

Se aconseja tener precaución cuando se administra Midazolam concomitantemente con drogas que se sabe que inhiben la actividad del citocromo P450 3A4 tales como cimetidina (no ranitidina), eritromicina, diltiazem, verapamilo, ketoconazol, e itraconazol.

Las interacciones de estas drogas pueden resultar en sedación prolongada debido a una disminución del clearance plasmático de Midazolam.

Cimetidina y ranitidina: en estudios realizados la cimetidina incrementó el estado estable de las concentraciones plasmáticas del Midazolam en 26%, mientras que la ranitidina no tubo efecto.

En un estudio realizado con placebo controlado, la eritromicina administrada como una dosis de 500 mg, tres veces al día, durante 1 semana (n=6), redujo el clearance de Midazolam después de una dosis IV única de 0,5 mg/kg. La vida media fue aproximadamente el doble.

Los efectos de diltiazem (60 mg) y verapamil (80 mg) en la farmacocinética y farmacodinamia de Midazolam se investigaron en un estudio cruzado de tres vías (n=9). La vida media de Midazolam aumentó de 5 a 7 horas cuando Midazolam se tomó junto con verapamilo o diltiazem.

Se ha observado una moderada reducción en los requerimientos de dosificación de inducción de tiopental (alrededor del 15%) después del uso de Midazolam intramuscular para premedicación en adultos.

La administración intravenosa de Midazolam disminuye la concentración alveolar mínima (CAM) de halotano requerida para la anestesia general. Esta disminución se correlaciona con la dosis de Midazolam administrada; no se llevaron a cabo estudios similares en pacientes pediátricos pero no existe razón científica para esperar que los pacientes pediátricos respondieran de manera diferente a los adultos.

Si bien no se ha estudiado completamente la posibilidad de efectos interactivos menores, Midazolam y pancuronio se han usado juntos en pacientes sin observar cambios clínicamente significativos en la dosificación, inicio o duración en adultos.

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
DR. GRAY S.A.C.
FERNANDO CUBO
M.N. 12142
DIRECCION TECNICO

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
DR. GRAY S.A.C.

CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE

Midazolam no protege contra los cambios circulatorios característicos observados después de la administración de succinilcolina o pancuronio y no protege contra la presión intracraneana aumentada después de la administración de succinilcolina.

Midazolam no origina un cambio clínicamente significativo en la dosificación, inicio o duración de una dosis única de intubación de succinilcolina; no se han llevado a cabo estudios similares en pacientes pediátricos pero no existe razón científica para esperar que los pacientes pediátricos respondieran de manera diferente a los adultos.

En pacientes adultos y pediátricos no se han observado interacciones adversas significativas con las premedicaciones o drogas comúnmente usadas en la anestesia y la cirugía (que incluyen atropina, escopolamina, glicopirrolato, diazepam, hidroxizina, d-tubocurarina, succinilcolina y otros relajantes musculares no despolarizantes) o anestésicos locales tópicos (que incluyen lidocaína, clorhidrato de ditionina y cetacaína). En neonatos, se ha reportado hipotensión severa con la administración concomitante de fentanilo. Este efecto se ha observado en neonatos en una infusión de Midazolam que recibieron una inyección rápida de fentanilo y en pacientes con una infusión de fentanilo que han recibido una inyección rápida de Midazolam.

Interacciones con drogas / prueba de laboratorio: El Midazolam no ha demostrado interferir con los resultados obtenidos en pruebas clínicas de laboratorio.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad: Carcinogénesis: Midazolam se administró con una dieta en ratones y ratas de 2 años en dosificaciones de 1, 9 y 80 mg/kg/día. En ratones hembra en el grupo de dosis más alta hubo un marcado aumento en la incidencia de tumores hepáticos. En ratas macho con dosis altas hubo un aumento pequeño pero estadísticamente significativo en tumores benignos de célula folicular tiroidea. Las dosificaciones de mg/kg/día de Midazolam (25 veces una dosis humana de 0,35 mg/kg) no aumenta la incidencia de tumores. Se desconoce la patogénesis de inducción de estos tumores. Estos tumores se hallaron después de la administración crónica, mientras el uso humano será comúnmente de dosis únicas o varias.

Mutagénesis: El Midazolam no presentó actividad mutagénica en *Salmonella typhimurium* (5 cepas bacterianas), células pulmonares de hamsters chinos (V79), linfocitos humanos o en la prueba del micronúcleo en el ratón.

Deterioro de la fertilidad: Un estudio de reproducción en ratas macho y hembra no mostró deterioro de la fertilidad en dosificaciones de hasta 10 veces la dosis IV humana de 0,35 mg/kg.

Embarazo: Efectos teratogénicos: Los estudios de teratología de segmento II realizados con maleato de Midazolam inyectable en conejos y ratas con 5 a 10 veces más la dosis humana de 0,35 mg/kg, no mostraron evidencia de teratogenicidad.

Efectos no teratogénicos: Los estudios en ratas no mostraron efectos adversos en los parámetros de reproducción durante la gestación y la lactancia. Las dosificaciones analizadas fueron aproximadamente 10 veces la dosis humana de 0,35 mg/kg.

Trabajo de parto y parto: En humanos, los niveles medibles de Midazolam se hallaron en el suero venoso materno, suero venoso umbilical y suero arterial y fluido amniótico, indicando transferencia placentaria de la droga. Después de la administración intramuscular de 0,05 mg/kg de Midazolam, las concentraciones séricas arteriales tanto venosas como umbilicales fueron inferiores a las concentraciones maternas.

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
DE GRAY S.A.C.I.
FERNANDO ODDO
N. 12142
DIRECTOR TÉCNICO

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
DE GRAY S.A.C.I.
SERIACO QUIROGA
PRESIDENTE

El uso de Midazolam inyectable en obstetricia no se ha evaluado en estudios clínicos. Debido a que Midazolam se transfiere de manera transplacentaria y debido a que otras benzodiazepinas administradas en las últimas semanas de embarazo han dado como resultado la depresión neonatal del SNC, Midazolam Uno Gray no es recomendado para uso obstétrico.

Madres en período de lactancia: El Midazolam se excreta en la leche materna. No debe administrarse Midazolam Uno Gray a una mujer durante el período de lactancia.

Uso pediátrico: Los pacientes pediátricos generalmente requieren dosificaciones más elevadas de Midazolam (mg/kg) que los adultos (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN). Se han observado convulsiones en niños, más frecuentemente en bebés prematuros y recién nacidos (ver REACCIONES ADVERSAS).

REACCIONES ADVERSAS

Ver ADVERTENCIAS relacionadas con eventos serios cardiorrespiratorios y posibles reacciones paradójicas. Las fluctuaciones en los signos vitales fueron los hallazgos más frecuentemente observados después de la administración parenteral de Midazolam en adultos e incluyó menor volumen relativo al flujo y/o disminución del pulso respiratorio (23,3% de pacientes después de la administración IV y 10,8% de los pacientes después de la administración IM) y apnea (15,4% de pacientes después de la administración IV), así como variaciones en la presión sanguínea y el pulso. La mayoría de los efectos adversos serios, particularmente aquellos asociados con oxigenación y ventilación, se han reportado cuando Midazolam se administró con otras medicaciones capaces de deprimir el sistema nervioso central. **La incidencia de dichos eventos es superior en pacientes que experimentan procedimientos que involucran las vías respiratorias sin el efecto protector de un tubo endotraqueal (por ejemplo, endoscopia superior).**

Adultos: Se informaron las siguientes reacciones adversas adicionales después de la administración intramuscular: Cefalea. *Efectos locales en el lugar de la inyección:* dolor, insensibilidad, enrojecimiento, induración.

La administración de Midazolam I.M. en pacientes quirúrgicos de edad avanzada y/o con riesgo más elevado se ha asociado con informes de muerte bajo circunstancias compatibles con depresión cardiorrespiratoria. En la mayoría de estos casos, los pacientes también recibieron otros depresores del sistema nervioso central capaces de deprimir la respiración, especialmente narcóticos.

Las siguientes reacciones adversas adicionales se reportaron posteriormente a la administración intravenosa de un agente único sedante/ansiolítico/amnésico en pacientes adultos: Hipo; náuseas; vómitos; tos; "sobresedación"; cefalea; somnolencia.

Efectos locales en el lugar de la IV: sensibilidad, dolor durante la inyección; enrojecimiento; insensibilidad; flebitis, induración.

Pacientes pediátricos: En la literatura médica se informaron los siguientes eventos adversos relacionados con el uso de Midazolam I.V. en pacientes pediátricos: desaturación, apnea, hipotensión, reacciones paradójicas, hipotensión, crisis convulsivas y nistagmus. La mayoría de los eventos relacionados con las vías respiratorias ocurrieron en pacientes que recibían otras medicaciones depresivas del SNC y en pacientes donde Midazolam no se usaba como un único agente sedante.

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO ORDO
M.N. 11742
DIRECTOR TÉCNICO

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE

3254



Neonatos: Para la información concerniente a episodios hipotensivos y convulsiones después de la administración de de Midazolam a neonatos (ver ADVERTENCIA CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Otras experiencias adversas, observadas principalmente después de la inyección IV como un agente sedante/ansiolítico/amnesia y que se presentaron con una incidencia menor al 1,0% en pacientes adultos y pediátricos, son las siguientes:

Respiratoria: Laringoespasma, broncoespasmo, disnea, hiperventilación, respiración jadeante, respiraciones poco profundas, obstrucción de las vías respiratorias, taquipnea.

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

Gastrointestinal: sabor ácido, salivación excesiva, náuseas.

SNC/Neuromuscular: amnesia retrógrada, euforia, alucinaciones, confusión, nerviosismo, ansiedad, inquietud, delirio o agitación por el efecto de la anestesia, trastornos en el sueño, insomnio, pesadillas, movimientos atetoides, actividad tipo ataque, ataxia, vértigo, disforia, habla apagada, disfonía, parestesia.

Sensaciones especiales: visión borrosa, diplopía, nistagmus, pupilas fijas, movimientos cíclicos de los párpados, malestar visual, dificultad para focalizar con los ojos, oídos bloqueados, pérdida del equilibrio.

Integumentario: elevación tipo urticaria en el lugar de la inyección, hinchazón o sensación de ardor, calor o frío en el lugar de la inyección.

Hipersensibilidad: reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides, urticaria, erupción, prurito.

Misceláneas: bostezos, letargo, escalofríos, debilidad, dolor dental, sensación de desmayo, hematomas.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE LA DROGA

Los datos disponibles concernientes al abuso y dependencia potencial de la droga de Midazolam sugieren que su abuso potencial es al menos equivalente al de diazepam.

Se han presentado síntomas de abstinencia, similares en carácter a los observados con barbituratos o alcohol (convulsiones, alucinaciones, temblores, calambres abdominales y musculares, vómitos y sudor), después de la interrupción abrupta de benzodiazepinas, incluyendo Midazolam. La distensión abdominal, las náuseas, los vómitos, y la taquicardia son síntomas prominentes de abstinencia en infantes. Los síntomas de abstinencia más severos, por lo general han estado limitados a aquellos pacientes que habían recibido dosis excesivas durante un período de tiempo prolongado.

Generalmente, se han reportado síntomas de abstinencia más leves (por ejemplo, disforia e insomnio), después de la interrupción abrupta de benzodiazepinas administradas continuamente en niveles terapéuticos durante varios meses. En consecuencia, después de la terapia prolongada, debe evitarse la discontinuación abrupta y se debe seguir un programa de disminución gradual de la dosificación. No existe un consenso en la literatura médica con respecto a programas de disminución de dosis; por esta razón, se aconseja a los profesionales individualizar la terapia para cumplir con las necesidades de los pacientes.

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO OJUDO
M.N. 22142
DIRECCION TECNICO

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.

CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE



SOBREDOSIFICACIÓN

Las manifestaciones de sobredosis de Midazolam reportadas son similares a las observadas con otras benzodiazepinas, incluyendo sedación, somnolencia, confusión, coordinación deteriorada, reflejos disminuidos, coma y alteración de los signos vitales. No se ha reportado evidencia de toxicidad específica de ningún órgano a partir de la sobredosis de Midazolam.

Tratamiento de la Sobredosis: el tratamiento de la sobredosis de Midazolam inyectable es el mismo que el que se sigue para la sobredosis de otras benzodiazepinas. Se deben monitorear la respiración, el ritmo del pulso, y la presión sanguínea, y se deben emplear medidas sustentadoras generales. Mantenimiento de las vías respiratorias de un paciente y el soporte de ventilación, incluyendo la administración de oxígeno. Se debe comenzar con infusión intravenosa. Si se desarrolla hipotensión, el tratamiento puede incluir terapia de fluido intravenoso, uso razonable de vasopresores apropiados a la situación clínica, si se indica, y otras medidas preventivas apropiadas. No existe información sobre si la diálisis peritoneal, la diuresis obligada o hemodiálisis tienen algún valor en el tratamiento de sobredosis de Midazolam.

El flumazenilo, un antagonista específico del receptor benzodiazepina, está indicado para la reversión completa o parcial de los efectos sedantes de las benzodiazepinas y se puede usar en situaciones cuando se sabe o se sospecha de sobredosis con una benzodiazepina. Hay reportes de reversión de respuestas hemodinámicas adversas asociadas con Midazolam después de la administración de flumazenilo a pacientes pediátricos. Antes de la administración de flumazenilo, se deben instituir medidas necesarias para asegurar las vías respiratorias, asegurar la ventilación adecuada, y establecer un acceso intravenoso apropiado. El propósito es que el flumazenilo sea un auxiliar, no un sustituto, del manejo adecuado de la sobredosis de benzodiazepina. Los pacientes tratados con flumazenilo deben ser controlados por la resedación, la depresión respiratoria y otros efectos residuales de la benzodiazepina durante un período apropiado después del tratamiento.

Flumazenilo sólo revertirá los efectos inducidos por la benzodiazepina pero no revertirá los efectos de otras medicaciones concomitantes. La reversión de los efectos de benzodiazepina se puede asociar con el comienzo de ataques en ciertos pacientes de alto riesgo. **El médico debe conocer el riesgo de ataque relacionado con el tratamiento con flumazenilo, particularmente en las personas que usan benzodiazepina a largo plazo y en sobredosis antidepresivas cíclicas.**

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

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Midazolam Uno Gray sólo se debe administrar intramuscular o intravenosamente (ver ADVERTENCIAS).

Se debe tener cuidado a fin de evitar la inyección intraarterial o la extravasación (ver ADVERTENCIAS).

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO GODO
DIRECTOR TÉCNICO

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.

CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE

3 2 5 4

2º



Midazolam Uno Gray inyectable se puede mezclar en la misma jeringa con las siguientes premedicaciones frecuentemente usadas: sulfato de morfina, meperidina, sulfato de atropina o escopolamina.

Midazolam Uno Gray, a una concentración de 0,5 mg/mL, es compatible con dextrosa al 5% en agua y cloruro de sodio al 0,9% hasta 24 horas y con solución de Ringer lactato hasta 4 horas. Tanto la formulación de 1mg/mL como la de 5 mg/mL de **Midazolam Uno Gray** se pueden diluir con cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% en agua.

Monitoreo: La respuesta del paciente a los agentes sedantes, y el estado respiratorio resultante es variable. Sin tener en cuenta el nivel de sedación o la vía de administración, la sedación es un continuo, un paciente puede pasar fácilmente de la sedación ligera a profunda, con pérdida potencial de los reflejos protectores.

Esto es especialmente cierto en pacientes pediátricos. Las dosis sedantes se deben titular individualmente, teniendo en cuenta la edad del paciente, el estado clínico y el uso concomitante de otros depresores del SNC. Se requiere el control continuo de la función respiratoria y cardíaca (es decir, oximetría del pulso).

Pacientes Adultos y Pediátricos: las pautas de sedación recomiendan una cuidadosa historia de presedación para determinar la manera en que un paciente que está bajo condiciones médicas o medicaciones concomitantes podría afectar su respuesta a la sedación/analgesia así como también un examen físico incluyendo un examen centralizado de las vías respiratorias para determinar anomalías. Otras recomendaciones incluyen el apropiado ayuno a la presedación.

La titulación para lograr un efecto con dosis múltiples pequeñas es esencial para la administración segura. Cabe destacar que se debe dar el tiempo adecuado para alcanzar el efecto máximo del sistema nervioso central (3 a 5 minutos) para **Midazolam** entre dosis para minimizar el potencial de sobredosis.

Debe pasar tiempo suficiente entre las dosis de medicaciones sedantes concomitantes para poder lograr el efecto de cada dosis a ser evaluada antes de la administración subsecuente de la droga. Esta es una consideración importante para todos los pacientes que reciben **Midazolam Uno Gray** intravenoso.

Se debe asegurar la disponibilidad inmediata de las drogas resucitativas y los equipos adecuados en edad y tamaño, personal idóneo para su uso y expertos en el manejo de las vías respiratorias (ver ADVERTENCIAS).

Pacientes Pediátricos: Para los pacientes pediátricos profundamente sedados, una persona dedicada, más que el profesional que está llevando a cabo el procedimiento, debe controlar al paciente en todo el procedimiento.

No se considera que el acceso intravenoso sea necesario para todos los pacientes pediátricos sedados para un diagnóstico o procedimiento terapéutico, porque en algunos casos la dificultad de obtener el acceso IV frustraría el propósito de sedar al niño; preferentemente, se debe enfatizar el hecho de tener el equipo intravenoso disponible y un profesional experto para establecer el acceso vascular en pacientes pediátricos inmediatamente disponible.

Dosis habitual para adultos:

Vía Intramuscular.

Para sedación/efecto ansiolítico/amnesia prequirúrgica (inducción de sueño o somnolencia y alivio del temor y para disminuir la memoria de eventos

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO GODO
M. 12142
DIRECTOR TECNICO

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE

prequirúrgicos). Para uso intramuscular, **Midazolam Uno Gray** se debe inyectar profundamente en una masa muscular grande.

La dosis de premedicación recomendada de **Midazolam Uno Gray** para pacientes adultos menores de 60 años de buen riesgo (ASA Estado Físico I y II), se administra de 0,07 a 0,08 mg/kg IM (aproximadamente 5 mg IM) hasta 1 hora antes de la operación.

La dosis se debe individualizar y reducir cuando **Midazolam Uno Gray IM** se administra a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, otros pacientes con alto riesgo quirúrgico, pacientes de 60 ó más años, y pacientes que han recibido narcóticos concomitantes u otros depresores del SNC (ver REACCIONES ADVERSAS). En un estudio realizado en pacientes de 60 años o mayores, que no recibieron administración concomitante de narcóticos, 2 a 3 mg (0,02 a 0,05 mg/kg) de Midazolam produjeron la sedación adecuada durante un período prequirúrgico.

La dosis de 1 mg de **Midazolam Uno Gray IM** puede ser suficiente para algunos pacientes más grandes si la intensidad anticipada y la duración de la sedación es menos crítica. Como sucede con cualquier otro depresor respiratorio potencial, es necesario observar a estos pacientes para determinar signos de depresión cardiorrespiratoria después de recibir **Midazolam Uno Gray IM**.

El comienzo es dentro de los 15 minutos, llegando a un máximo de 30 a 60 minutos. Se puede administrar concomitantemente con sulfato de atropina o clorhidrato de escopolamina y dosis reducidas de narcóticos.

Vía intravenosa.

Sedación/efecto ansiolítico/amnesia para procedimientos (ver INDICACIONES): la premedicación narcótica da como resultado una menor variabilidad en la respuesta del paciente y una reducción en la dosificación de **Midazolam Uno Gray**. Para procedimientos periorales, se recomienda el uso de un anestésico tópico apropiado. Para procedimientos broncoscópicos, se recomienda el uso de premedicación narcótica.

La formulación de **Midazolam Uno Gray 1 mg/mL** se recomienda para la sedación/efecto ansiolítico/amnesia para procedimientos con el fin de facilitar la inyección más lenta. Tanto las formulaciones de 1 mg/mL como la de 5 mg/mL se pueden diluir con cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa al 5% en agua.

Cuando se usa para sedación/efecto ansiolítico/amnesia para un procedimiento, la dosificación se debe individualizar y titular.

Midazolam Uno Gray siempre se debe titular lentamente; administrar durante por lo menos 2 minutos y dejar 2 ó más minutos para evaluar completamente el efecto sedante. La respuesta individual variará con la edad, el estado físico y las medicaciones concomitantes, pero también pueden variar independientemente de estos factores (ver ADVERTENCIAS con respecto a paro cardíaco/respiratorio/obstrucción de las vías respiratorias/hipoventilación).

1. Adultos sanos menores de 60 años: Titular lentamente hasta alcanzar el efecto deseado (por ejemplo, iniciación del habla apagada).

Algunos pacientes pueden responder a tan sólo 1 mg. No se debe administrar más de 2,5 mg durante un período de por lo menos 2 minutos. Esperar 2 ó más minutos para evaluar completamente el efecto sedante. Si se necesita más titulación, continuar titulando, usando pequeños aumentos, hasta el nivel de sedación apropiado. Esperar 2 ó más minutos después de cada aumento para evaluar completamente el efecto sedante. Generalmente, no se necesita una dosis total mayor a 5 mg para alcanzar el punto final deseado.

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO ODDO
N.º 12142
DIRECTOR TÉCNICO

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE

Si se usa una premedicación narcótica u otros depresores del SNC, los pacientes necesitarán aproximadamente 30% menos de Midazolam Uno Gray que los pacientes que no están premedicados.

2. Pacientes de 60 ó más años, y pacientes debilitados o Crónicamente Enfermos: Debido a que el peligro de hipoventilación, obstrucción de las vías respiratorias, o apnea es mayor en pacientes de edad avanzada y en aquellos que presentan estados de enfermedad crónica o reserva pulmonar disminuída, y debido a que el efecto máximo puede tardar más tiempo en estos pacientes, los aumentos deben ser más pequeños y la velocidad de la inyección más lenta.

Titular lentamente hasta alcanzar el efecto deseado (por ejemplo, iniciación del habla apagada). Algunos pacientes pueden responder a tan sólo 1 mg. No se debe administrar más de 1,5 mg durante un período de por lo menos 2 minutos. Esperar 2 ó más minutos para evaluar completamente el efecto sedante. Si se necesita mayor titulación, se debe administrar a una velocidad de no más de 1 mg durante en período de 2 minutos, esperando 2 o más minutos cada vez para evaluar completamente el efecto sedante.

Generalmente, no se necesitan dosis totales mayor a 3,5 mg. Si se usan premedicaciones concomitantes depresoras del SNC en estos pacientes, necesitarán por lo menos 50% menos de Midazolam Uno Gray que los pacientes jóvenes sanos que no están premedicados.

Dosis de Mantenimiento: Las dosis adicionales para mantener el nivel deseado de sedación se pueden administrar en aumentos de 25% de la dosis usada para alcanzar primero el punto final sedante, pero nuevamente, sólo mediante titulación lenta, especialmente en las personas de edad avanzada y crónicamente enfermas o pacientes debilitados. Estas dosis adicionales se deben administrar solamente después de una completa evaluación clínica que indique claramente la necesidad de una mayor sedación.

Inducción de la 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 se usa una premedicación narcótica. La dosificación debe ser titulada hasta alcanzar el efecto deseado de acuerdo con la edad y el estado clínico del paciente.

Cuando Midazolam Uno Gray se usa antes que otros agentes intravenosos para la inducción de anestesia, la dosis inicial de cada agente debe reducirse significativamente, a veces a un 25% de la dosis inicial habitual de los agentes individuales.

Pacientes no premedicados: Ante la ausencia de premedicación, un adulto promedio menor a 55 años generalmente necesitará una dosis inicial de 0,3 a 0,35 mg/kg para la inducción, administrada durante 20 a 30 segundos y dejando 2 minutos para que se produzca el efecto. Si es necesario con el fin de completar la inducción, se pueden usar aumentos de aproximadamente 25% de la dosis inicial del paciente; preferentemente, la inducción se puede completar con anestésicos inhalantes. En casos resistentes, se puede usar hasta 0,6 mg/kg de la dosis total para la inducción, pero dichas dosis pueden prolongar la recuperación.

Los pacientes no premedicados mayores de 55 años, generalmente necesitan menos de Midazolam para la inducción; se recomienda una dosis inicial de 0,3 mg/kg. Los pacientes no premeditados con enfermedad sistémica severa u otra debilitación, generalmente necesitan menos de Midazolam para la inducción.

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO QUIROGA
M.N. 13.442
DIRECTOR TÉCNICO

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
GIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE



Por lo general, una dosis inicial de 0,2 a 0,25 mg/kg será suficiente; en algunos casos, tan sólo 0,15 mg/kg puede ser suficiente.

Pacientes premedicados: Cuando el paciente ha recibido premedicación sedante o narcótica, particularmente premedicación narcótica, el rango de dosis recomendadas es 0,15 a 0,35 mg/kg.

En adultos promedio menores de 55 años, una dosis de 0,25 mg/kg, administrada durante 20 a 30 segundos y dejándola 2 minutos para que produzca el efecto, será suficiente.

La dosis inicial de 0,2 mg/kg se recomienda para pacientes quirúrgicos de buen riesgo (ASA I y II) mayores de 55 años.

En algunos pacientes con enfermedad sistémica severa o debilitación, tan poco como 0,15 mg/kg será suficiente.

La premedicación narcótica usada frecuentemente durante pruebas clínicas incluye fentanilo (1,5 a 2 µg/kg IV, administrada 5 minutos antes de la inducción), morfina (dosificación individualizada, hasta 0,15 mg/kg IM), y meperidina (dosificación individualizada, hasta 1 mg/kg IM). Las premedicaciones sedantes fueron pamoato de hidroxizina (100 mg por vía oral) y secobarbital sódico (200 mg por vía oral). Excepto por el fentanilo intravenoso, administrado 5 minutos antes de la inducción, todas las otras premedicaciones se deben administrar aproximadamente 1 hora antes del tiempo anticipado para la inducción de **Midazolam Uno Gray**.

Midazolam Uno Gray inyectable también se puede usar durante el mantenimiento de la anestesia, para procedimientos quirúrgicos, como un componente de anestesia balanceada. En tales casos se recomienda la premedicación narcótica efectiva. Las inyecciones en aumento de aproximadamente 25% de la dosis de inducción se deben administrar en respuesta a signos de desaparición de la anestesia y se deben repetir si fuera necesario.

Infusión continua.

Para infusión continua, se recomienda la formulación de **Midazolam Uno Gray** 5 mg/kg, diluida a una concentración de 0,5 mg/mL con cloruro de sodio al 0,9% ó dextrosa al 5% en agua.

Dosis Habitual para Adultos: Si es necesaria una dosis de carga para iniciar rápidamente la sedación, se puede administrar 0,01 a 0,05 mg/kg (aproximadamente 0,5 a 4,0 mg para un adulto típico), lentamente o instilada durante varios minutos. Esta dosis se puede repetir a intervalos de 10 a 15 minutos hasta alcanzar una sedación adecuada. Para el mantenimiento de la sedación, la velocidad habitual de infusión inicial es 0,02 a 0,10 mg/kg/hr (1 a 7 mg/hr). Ocasionalmente, se pueden necesitar velocidades más altas de infusión de carga o mantenimiento en algunos pacientes. Las dosis más bajas recomendadas se pueden usar en pacientes con efectos residuales de drogas anestésicas, o en aquellos que reciben de manera concomitante otros sedantes u opioides. La respuesta individual a **Midazolam Uno Gray** es variable. La velocidad de infusión se debe titular hasta el nivel deseado de sedación, teniendo en cuenta la edad, el estado clínico y las medicaciones actuales del paciente.

En general, **Midazolam Uno Gray** se debe administrar a la velocidad más baja que produce el nivel deseado de sedación. Se debe llevar a cabo la evaluación de sedación a intervalos regulares y se debe ajustar la velocidad de infusión de **Midazolam Uno Gray** hacia arriba o hacia abajo en un 25% a 50% de la velocidad de infusión inicial de modo de asegurar la titulación adecuada de nivel de sedación.

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
DR. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO BODO
M.M.
DIRECCIÓN TÉCNICA

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
DR. GRAY S.A.C.I.

CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE





Pueden ser necesarios ajustes más grandes o hasta una pequeña dosis en aumento si se indican cambios rápidos en el nivel de sedación. Además, la velocidad de infusión debe disminuirse en un 10% a 25% cada algunas horas para encontrar la velocidad mínima de infusión efectiva. Al encontrar la velocidad mínima de infusión efectiva se disminuye la acumulación potencial de Midazolam y proporciona una recuperación más rápida una vez que finaliza la infusión. Los pacientes que exhiben agitación, hipertensión, o taquicardia en respuesta a la estimulación nociva, pero que están de otro modo adecuadamente sedados, pueden favorecerse con la administración concurrente de un analgésico opiode. La adición de un opiode generalmente reducirá la velocidad mínima de infusión efectiva de Midazolam Uno Gray.

PACIENTES PEDIÁTRICOS: DE MANERA DIFERENTE A LOS PACIENTES ADULTOS, LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS GENERALMENTE RECIBEN AUMENTOS DE MIDAZOLAM GRAY EN UNA BASE DE mg/kg. Los pacientes pediátricos más jóvenes (menores a seis años) pueden necesitar dosis más altas (mg/kg) que los pacientes pediátricos más grandes, y pueden necesitar un monitoreo cercano (ver tablas más grandes). En **PACIENTES PEDIÁTRICOS** obesos, la dosis se debe calcular en base a un peso corporal ideal. Cuando Midazolam Uno Gray se administra junto con opiode u otros sedantes, aumenta el potencial de depresión respiratoria, obstrucción de las vías respiratorias o hipoventilación. Para el apropiado monitoreo del paciente (ver **ADVERTENCIA, ADVERTENCIAS** subsección **MONITOREO** de **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**). El profesional en el cuidado de la salud que usa esta medicación en pacientes pediátricos debe conocer y seguir las pautas profesionales aceptadas para la sedación pediátrica adecuada para su situación.

EVALUACIÓN DEL OBSERVADOR DE ALERTA/SEDACIÓN

Categorías de Evaluación				
Respuesta	Habla	Expresión facial	Ojos	Registro del compuesto
Responde rápidamente al nombre expresado en tono normal	Normal	Normal	Claros, sin ptosis	5 (alerta)
Respuesta letárgica al nombre expresado en tono normal	Levemente lenta o espesa	Leve relajación	Ptosis vidriosa o leve (mitad de la mitad del ojo)	4
Responde sólo después que el nombre se dice en voz alta y/o repetidamente	Apagada o lenta prominente	Relajación marcada (maxilar inferior relajado)	Ptosis vidriosa y marcada (mitad del ojo o más)	3
Responde sólo después de pinchazo leve o agitación/movimientos violentos	Pocas palabras reconocidas	-	-	2
No responde a pinchazo leve o movimientos violentos	-	-	-	1 (sueño profundo)

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO GODO
M.D. 12142
DIRECTOR TECNICO

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
GIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE



FRECUENCIA DE EVALUACIÓN DEL OBSERVADOR DE LOS REGISTROS DE ALERTA/SEDACIÓN DEL COMPUESTO EN UN ESTUDIO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS BAJO PROCEDIMIENTOS CON MIDAZOLAM INTRAVENOSO PARA SEDACIÓN

Rango de edad (años)	n	Registro				
		1 (sueño profundo)	2	3	4	5 (alerta)
1-2	16	6 (38%)	4 (25%)	3 (19%)	3 (19%)	0
>2-5	22	9 (41%)	5 (23%)	8 (36%)	0	0
>5-12	34	1 (3%)	6 (18%)	22 (65%)	5 (15%)	0
>12-17	18	0	4 (22%)	14 (78%)	0	0
Total (1-17)	90	16 (18%)	19 (21%)	47 (52%)	8 (9%)	0

Intramuscular.

Para sedación/efecto ansiolítico/amnesia antes de la anestesia o para procedimientos, **Midazolam Uno Gray** intramuscular se puede usar para sedar a pacientes pediátricos a fin de facilitar una inserción menos traumática de un catéter intravenoso para la titulación de medicación adicional.

Dosis pediátrica habitual (no neonato): La sedación después de **Midazolam Uno Gray** intramuscular depende de la edad y de la dosis: las dosis más altas pueden dar como resultado una sedación más profunda y más prolongada.

Las dosis de 0,1 a 0,15 mg/kg son generalmente efectivas y no prolongan el efecto de la anestesia general. Para pacientes más ansiosos, se han usado dosis de hasta 0,5 mg/kg. Aunque no se estudió sistemáticamente, la dosis total generalmente no excede los 10 mg. Si **Midazolam Uno Gray** se administra con un opioide, la dosis inicial de cada uno se debe reducir.

Vía intravenosa por inyección intermitente: Para sedación/efecto ansiolítico/amnesia antes y durante procedimientos o antes de la anestesia.

Dosis pediátrica habitual (no neonato): Se debe reconocer que la profundidad de sedación/efecto ansiolítico necesario para pacientes pediátricos depende del tipo de procedimiento a llevarse a cabo. Por ejemplo, la simple sedación/efecto ansiolítico ligero en el período prequirúrgico es bastante diferente de la sedación profunda y la analgesia requerida para un procedimiento endoscópico en un niño. Por esta razón, existe un amplio rango de dosificación. Para todos los pacientes pediátricos, más allá de las indicaciones para sedación/efecto ansiolítico, es fundamental titular **Midazolam Uno Gray** y otras medicaciones concomitantes lentamente hasta alcanzar el efecto clínico deseado. La dosis inicial de **Midazolam Uno Gray** se debe administrar durante 2 a 3 minutos. Debido a que **Midazolam Uno Gray** es soluble en agua, tarda aproximadamente tres veces más que diazepam para alcanzar los efectos EEG máximos, por lo tanto se debe esperar 2 ó 3 minutos más para evaluar completamente el efecto sedante antes de iniciar un procedimiento o repetir una dosis. Si es necesaria una mayor sedación, continuar titulando con pequeños aumentos hasta alcanzar el nivel apropiado de sedación. Si se administran conjuntamente otras medicaciones capaces de deprimir el SNC, se debe considerar el efecto máximo de dichas medicaciones concomitantes y se debe ajustar la dosis de **Midazolam Uno Gray**. La importancia de la titulación de la droga para lograr un

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO GODO
DIRECCIÓN TÉCNICA

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE



efecto es vital para la sedación/efecto ansiolítico seguro del paciente pediátrico. La dosis total de **Midazolam Uno Gray** dependerá de la respuesta del paciente, el tipo y duración del procedimiento, así como también del tipo y la dosis de medicaciones concomitantes.

1. Pacientes pediátricos menores de 6 meses: Existe información limitada disponible en pacientes pediátricos no intubados menores de 6 meses. Es incierto cuando el paciente transfiere de la fisiología neonata a la fisiología pediátrica, por lo tanto las recomendaciones de dosificación no son claras. Los pacientes pediátricos menores de 6 meses son especialmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación, por lo tanto la titulación con aumentos pequeños para lograr el efecto clínico y el monitoreo cuidadoso son esenciales.

2. Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años: Dosis inicial: 0,05 a 0,1 mg/kg; dosis total hasta 0,6 mg/kg puede ser necesaria para alcanzar el punto final deseado pero generalmente no excede los 6 mg. La sedación prolongada y el riesgo de hipoventilación se pueden asociar con las dosis más altas.

3. Pacientes pediátricos de 6 a 12 años: Dosis inicial 0,025 a 0,05 mg/kg; dosis total hasta 0,4 mg/kg puede ser necesaria para alcanzar el punto final deseado pero generalmente no excede los 10 mg. La sedación prolongada y el riesgo de hipoventilación se pueden asociar con las dosis más altas.

4. Pacientes pediátricos de 12 a 16 años: Se les debe dar una dosis como a la de los adultos. La sedación prolongada se puede asociar con dosis más altas; algunos pacientes dentro de este rango de edad requerirán dosis más altas que las recomendadas para adultos, pero la dosis total generalmente no excederá los 10 mg. La dosis de **Midazolam Uno Gray** se debe reducir en pacientes premeditados con opioides u otros agentes sedantes incluyendo de **Midazolam**. Los pacientes con alto riesgo o debilitados pueden necesitar dosificaciones más bajas, ya sea que se hayan administrado o no medicaciones sedantes concomitantes (ver ADVERTENCIAS).

Infusión intravenosa continua. Para sedación/efecto ansiolítico/amnesia en unidades de cuidado clínico.

Dosis pediátrica habitual (no neonatos). Para iniciar la sedación, se puede usar una dosis de carga intravenosa de 0,05 a 0,2 mg/kg administrada durante por lo menos 2 a 3 minutos para establecer el efecto clínico deseado EN PACIENTES CUYA TRÁQUEA ESTÁ INTUBADA. (**Midazolam Uno Gray** no se debe administrar como una dosis intravenosa rápida). Esta dosis de carga puede ser seguida de una infusión intravenosa continua para mantener el efecto. Se ha usado una infusión de **Midazolam Uno Gray** en pacientes cuya tráquea fue intubada pero a quienes se les permitía respirar espontáneamente. Se recomienda la ventilación asistida para pacientes pediátricos que están recibiendo otras medicaciones depresoras del sistema nervioso central tal como los opioides. En base a los parámetros farmacocinéticos y la experiencia clínica reportada, las infusiones intravenosas continuas de **Midazolam Uno Gray** se pueden iniciar a una velocidad de 0,06 a 0,12 mg/kg/hr (1 a 2 µg/kg/min). La velocidad de la infusión se puede aumentar o disminuir (generalmente en un 25% de la velocidad de infusión inicial o subsecuente), como se requiera, o se pueden administrar dosis intravenosas complementarias de **Midazolam Uno Gray** para aumentar o mantener el efecto deseado. Se recomiendan evaluaciones frecuentes a intervalos regulares usando escalas estándar de dolor/sedación.

La eliminación de la droga se puede demorar en pacientes que reciben eritromicina y/u otros inhibidores de enzima P450 3A4 (ver PRECAUCIONES: *Interacciones con*

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO OBDO
M.D. 12142
DIRECTOR TÉCNICO

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
DARIACO QUIROGA
PRESIDENTE

Droga) y en pacientes con disfunción hepática, bajo rendimiento cardíaco (especialmente los 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 Midazolam Uno Gray se administra rápidamente.



Cuando se inicia una infusión con **Midazolam Uno Gray** en pacientes comprometidos hemodinámicamente, la dosis de carga habitual de **Midazolam Uno Gray** se debe titular en pequeños aumentos y se debe monitorear al paciente por la inestabilidad hemodinámica (por ejemplo, hipotensión). Estos pacientes también son vulnerables a los efectos respiratorios depresores de **Midazolam Uno Gray** y necesitan un cuidadoso monitoreo de la velocidad respiratoria y la saturación de oxígeno.

Infusión intravenosa continúa. Para sedación en unidades de cuidado crítico.

Dosis habitual en neonatos.

En base a los parámetros farmacocinéticos y la experiencia clínica reportada en los neonatos nacidos a término y los prematuros CUYA TRAQUEA FUE INTUBADA, se deben iniciar continuas infusiones de MIDAZOLAM a una velocidad de 0,03 mg/kg/hr (0,5 µg/kg/min) en neonatos <32 semanas y 0,06 mg/kg/hr (1 µg/kg/min) en neonatos >32 semanas. Las dosis de carga intravenosas no se deben usar en neonatos, preferentemente la infusión se debe correr más rápidamente durante las primeras horas para establecer los niveles plasmáticos terapéuticos. La velocidad de infusión se debe reevaluar cuidadosa y frecuentemente, particularmente después de las primeras 24 horas de modo de administrar la dosis efectiva más baja posible y reducir el potencial de acumulación de la droga. Esto es particularmente importante debido al potencial de efectos adversos relacionados con el metabolismo del alcohol bencílico (ver ADVERTENCIAS: *Uso en Infantes Prematuros y Neonatos*). Se puede observar hipotensión en pacientes que están críticamente enfermos y en infantes prematuros y nacidos en término particularmente aquellos que reciben fentanilo y/o cuando **Midazolam Uno Gray** se administra rápidamente.

Debido a un mayor riesgo de apnea, se aconseja un cuidado extremo cuando se sedan a los pacientes prematuros y exprematuros cuya tráquea no está intubada.

Nota: Los productos de droga parenteral se deben examinar visualmente para la determinación de partículas extrañas y coloración antes de la administración, cuando la solución y el envase lo permitan.

PRESENTACIÓN

Para la concentración de 1 mg/ml:

- Envase conteniendo 1 ó 5 ampollas de 1 ml.
- Envase conteniendo 1 ó 5 ampollas de 2 ml. ✖
- Envase conteniendo 1 ó 5 ampollas de 3 ml. —
- Envase conteniendo 1, 5, 24, 25, 50 ó 100 ampollas de 5 ml. ✖
- Envase conteniendo 1, 5, 24, 25, 50 ó 100 ampollas de 10 ml. ✖

Todas las presentaciones son de uso hospitalario.

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO CODO
M.N. 2142
DIRECTOR TÉCNICO

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE



Para la concentración de 5 mg/ml:

- Envase conteniendo 1, 5, 24, 25, 50 ó 100 ampollas de 1 ml.
- Envase conteniendo 1, 5, 24, 25, 50 ó 100 ampollas de 2 ml.
- Envase conteniendo 1, 5, 24, 25, 50 ó 100 ampollas de 3 ml.
- Envase conteniendo 1, 5, 24, 25, 50 ó 100 ampollas de 5 ml.
- Envase conteniendo 1, 5, 24, 25, 50 ó 100 ampollas de 10 ml.

Todas las presentaciones son de uso hospitalario.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente controlada entre 15° - 30°C.
Proteger de la luz.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

M.A.M.S. Certificado N°

Director Técnico: Fernando Oddo - Farmacéutico

Atención a profesionales Fax: (54-011) 4856-0838

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DR. GRAY S.A.C.I.

Thames 372 (C1414DCH) - Buenos Aires - Argentina

Tel.: ++54-11-4855-4153 / 6721

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO ODDO
M.A.M.S. 12142
DIRECTOR TÉCNICO

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE

3254

37



Midazolam Uno Gray
Midazolam 5 mg/mL
Solución Inyectable
Industria Argentina

Venta bajo receta archivada-Lista IV
Uso Hospitalario

CONTENIDO: 1 Ampolla

Fórmula:

Cada ampolla contiene:

Midazolam 5 mg, Cloruro de sodio 5 mg, Alcohol bencílico 6,27 mg, Acido clorhídrico c.s.p. pH, Agua para inyectables c.s.p. 1,0 mL.

Posología: ver prospecto adjunto

Conservación: Conservar a temperatura ambiente controlada entre 15-30C°

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Lote:

Vto:

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DR. GRAY S.A.C.I.

Thames 372 (C1414DCH) – Buenos Aires – Argentina

Tel. 4854-6577/8153 Atención a profesionales/fax: 4856-0838

Director Técnico: Fernando Oddo

NOTA: el mismo texto acompañará a las siguientes presentaciones:

- Envase conteniendo 1, 5, 24, 25, 50 ó 100 ampollas de 1 ml.
- Envase conteniendo 1, 5, 24, 25, 50 ó 100 ampollas de 2 ml.
- Envase conteniendo 1, 5, 24, 25, 50 ó 100 ampollas de 3 ml.

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO ODDO
M. 12142
DIRECTOR TÉCNICO

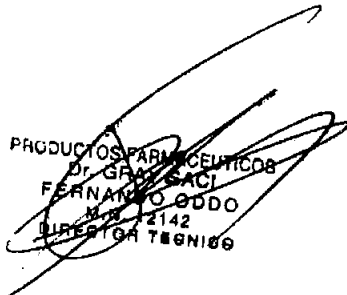
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
LUISSO QUIROGA
PRESIDENTE

325 4



- : Envase conteniendo 1, 5, 24, 25, 50 6 100 ampollas de 5 ml.
- : Envase conteniendo 1, 5, 24, 25, 50 6 100 ampollas de 10 ml.

Todas las presentaciones son de uso hospitalario.



PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO OJEDA
R.F. 2142
DIRECTOR TECNICO



PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
CIRACO QUIROGA
PRESIDENTE

3 2 5 4

39



Midazolam Uno Gray
Midazolam 1 mg/mL
Solución Inyectable
Industria Argentina

Venta bajo receta archivada-Lista IV
Uso Hospitalario

CONTENIDO: 1 Ampolla

Fórmula:

Cada ampolla contiene:

Midazolam 1 mg, Cloruro de sodio 5 mg, Alcohol bencílico 6,27 mg, Acido clorhídrico c.s.p. pH, Agua para inyectables c.s.p. 1,0 mL.

Posología: ver prospecto adjunto

Conservación: Conservar a temperatura ambiente controlada entre 15-30C°

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Lote:

Vto:

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DR. GRAY S.A.C.I.

Thames 372 (C1414DCH) – Buenos Aires – Argentina

Tel. 4854-6577/8153 Atención a profesionales/fax: 4856-0838

Director Técnico: Fernando Oddo

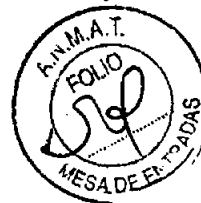
NOTA: el mismo texto acompañará a las siguientes presentaciones:

- Envase conteniendo 1 ó 5 ampollas de 1 ml.
- Envase conteniendo 1 ó 5 ampollas de 2 ml.
- Envase conteniendo 1 ó 5 ampollas de 3 ml.
- Envase conteniendo 1, 5, 24, 25, 50 ó 100 ampollas de 5 ml.

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO ODDO
M.N. 2342
DIRECTOR TÉCNICO

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
SERIACO QUIROGA
PRESIDENTE

32554



• Envases conteniendo 1, 5, 24, 25, 50 ó 100 ampollas de 10 ml.

Todas las presentaciones son de uso hospitalario.

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
FERNANDO ODDO
M.N. 12/42
DIRECTOR TECNICO

PRODUCTOS FARMACEUTICOS
Dr. GRAY S.A.C.I.
CIRIACO QUIROGA
PRESIDENTE