



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-3609-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Viernes 21 de Mayo de 2021

Referencia: 1-0047-2000-000555-20-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000555-20-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma HLB PHARMA GROUP S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial MIDAZOLAM HLB PHARMA y nombre/s genérico/s MIDAZOLAM , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma HLB PHARMA GROUP S.A. .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION05.PDF / 0 - 14/05/2021 19:49:25, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 11/05/2021 20:38:49, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 12/05/2021 13:53:28 .

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

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

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000555-20-7

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.05.21 13:32:09 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE RÓTULO

MIDAZOLAM HLB PHARMA

MIDAZOLAM 5 MG / ML

Solución Inyectable IV - IM

3 ml.

Industria Argentina

Bajo Receta Archivada – Lista IV

Contenido: 5 ampollas de 3 ml

Composición

Cada ampolla de MIDAZOLAM HLB PHARMA de 3 ml (5 mg de Midazolam por ml) contiene:

Midazolam 15 mg

Excipientes: Cloruro de sodio 5,0 mg; Agua para inyectables c.s.p. 3,0 ml.

Posología

Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C. Proteger de la luz. No Congelar.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

Certificado N°:

Lote N°:

Vto:

LABORATORIO HLB PHARMA GROUP S.A - Intendente Tomkinson 2054, San Isidro, Argentina.

Dirección Técnica: Roberto A. Carluccio

Elaborado y Acondicionado en: Ing. Agustín Roca 530, Ramallo, Prov. De Buenos Aires (Laboratorio Ramallo S.A)

Versión:

(*) El mismo rotulo será utilizado para las presentaciones de 50 y 100 ampollas de 3 ml de Uso Hospitalario Exclusivo.



CARLUCCIO Roberto Andres
CUIL 23179514419



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

MIDAZOLAM HLB PHARMA

MIDAZOLAM 5 MG / ML

Solución Inyectable IV - IM

3 ml.

Industria Argentina

Bajo Receta Archivada – Lista IV

Composición

Cada ampolla de MIDAZOLAM HLB PHARMA de 3 ml (5 mg de Midazolam por ml) contiene:

Midazolam..... 15 mg

Excipientes: Cloruro de sodio 5,0 mg; Agua para inyectables c.s.p. 3,0 ml.

Código ATC: N05CD08.

INDICACIONES

Midazolam HLB PHARMA está indicado para:

Adultos:

- Sedación consciente antes y durante intervenciones diagnósticas o terapéuticas, con o sin anestesia local.
- Anestesia. Premedicación antes de la inducción de la anestesia. Inducción de la anestesia. Como componente sedante en la anestesia combinada.
- Sedación en las unidades de cuidados intensivos.

Población pediátrica:

- Sedación consciente antes y durante intervenciones diagnósticas o terapéuticas, con o sin anestesia local.
- Anestesia. Premedicación antes de la inducción de la anestesia.
- Sedación en las unidades de cuidados intensivos.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Acción Farmacológica

Agente hipnótico-sedante

Mecanismo de acción

El Midazolam es una benzodiazepina de acción corta, depresora del sistema nervioso central (SNC). Sus efectos sobre el SNC dependen de la dosis administrada, de la vía de administración y de que se use simultáneamente con otros medicamentos. El Midazolam tiene efectos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivos, miorelajantes y amnésicos anterógrados, lo cual es característico de las benzodiazepinas.

El mecanismo de acción del Midazolam no está del todo esclarecido; no obstante, es probable que sea similar al de otras benzodiazepinas. Aunque los mecanismos exactos de las acciones de las benzodiazepinas no se conocen por completo, se ha postulado que están mediadas por el neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA), que es uno de los principales neurotransmisores inhibidores en el cerebro.

Se ha descrito que las benzodiazepinas actúan como agonistas en los receptores benzodiazepínicos, que se ha demostrado que son un componente del complejo ionóforo de cloruro-receptor de GABA-benzodiazepina.

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

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

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

Farmacocinética

Absorción después de la inyección intramuscular: La absorción de Midazolam del tejido muscular es rápida y completa. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el lapso de 30 minutos. La biodisponibilidad es superior al 90%.

Absorción después de la administración rectal: Midazolam se absorbe rápidamente. La concentración plasmática máxima se logra en el lapso de 30 minutos. La biodisponibilidad es de aproximadamente 50%.

Distribución: Cuando MIDAZOLAM HLB PHARMA es inyectado por vía I.V., la curva de concentración plasmática en función del tiempo muestra dos fases diferentes de distribución. El volumen de distribución calculado en estado de equilibrio es de 0,7 a 1,2 l/kg de peso corporal. Los estudios registran una ligadura proteica del 96 al 98%. Tanto en la experimentación animal como en los seres humanos se ha demostrado que Midazolam atraviesa la barrera placentaria y penetra en la circulación fetal. Pequeñas cantidades de Midazolam se hallan en la leche materna.

Metabolismo: Midazolam se metaboliza rápida y completamente. El metabolito primario es el alfa-hidroimidazolam. La fracción de la dosis extraída del hígado ha sido estimada en 40–50%. Se han hallado muchos medicamentos para inhibir la producción de este metabolito in vitro. Para algunas de estas drogas éste ha sido verificado in vivo (*ver Interacciones*).

Eliminación: En voluntarios sanos, la vida media de eliminación es de 1,5 a 2,5 horas. El clearance plasmático oscila entre 300 y 400 ml/min. Cuando Midazolam se administra por perfusión I.V. su eliminación cinética no difiere de la que sigue a la administración en bolo.

La vida media del principal metabolito, alfa-hidroimidazolam, es más breve que la de la sustancia madre. Este metabolito es conjugado con el ácido glucurónico (inactivación). Los metabolitos se excretan por vía renal.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales: En los adultos mayores de 60 años de edad, la vida media de eliminación puede prolongarse hasta tres veces y en algunos pacientes internados en Unidades de Terapia Intensiva que requieren Midazolam por perfusión I.V. para sedación durante un lapso prolongado, hasta seis veces. En estos pacientes la perfusión de una dosis constante origina niveles elevados en plasma en estado de equilibrio. La vida media de eliminación puede también prolongarse en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y con función hepática alterada. En los niños (3–10 años), la vida media de eliminación es de alrededor de 1–1,5 horas. En neonatos la vida media de eliminación es prolongada con un promedio de 6 horas (3–12 horas) debido a la inmadurez del hígado.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Midazolam es un agente sedativo potente que requiere una lenta administración e individualización de la dosificación. La experiencia clínica ha demostrado que Midazolam es de 3 a 4 veces tan potente por miligramo como diazepam. Por el riesgo de que se presenten efectos adversos cardiorrespiratorios, serios y peligrosos para la vida es necesario disponer de los medios necesarios para vigilar, detectar y corregir estas reacciones, para cada paciente a quien se administre la inyección de Midazolam sin importar la edad o el estado de salud. La dosis única excesiva, o la administración intravenosa rápida, pueden dar lugar a la depresión respiratoria, obstrucción de la vía aérea y/o paro respiratorio. El potencial para estos últimos efectos, aumenta en pacientes debilitados, los que reciben medicaciones concomitantes capaces de deprimir el sistema nervioso central, y pacientes sin intubación endotraqueal sometidos a procedimientos que involucran la vía aérea superior, tal como endoscopia.

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

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

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

Debe tomarse cuidado para evitar la inyección o la extravasación intraarterial (véase Precauciones y Advertencias).

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

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

Supervisión:

La respuesta del paciente a los agentes sedativos, y el estado respiratorio resultante, son variables. Sin importar el nivel previsto de la sedación o de la vía de su administración, la sedación es un proceso continuo; un paciente puede pasar fácilmente desde una suave a una profunda sedación, con la pérdida potencial de reflejos protectores. Esto

especialmente en pacientes pediátricos. Las dosis sedativas se deben titular individualmente, considerando edad del paciente, estado clínico y el uso concomitante de otros depresores del sistema nervioso central.

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

POSOLOGIA HABITUAL

El Midazolam es un potente agente sedante que requiere ajuste de la dosis y una administración lenta. Se recomienda encarecidamente adaptar la dosis a fin de obtener de forma segura el grado deseado de sedación según las necesidades clínicas, el estado físico, la edad y la medicación concomitante. En los adultos mayores de 60 años, pacientes debilitados o con enfermedad crónica y pacientes pediátricos, la dosis deberá determinarse con precaución y deberán tenerse en cuenta los factores de riesgo relacionados con cada paciente.

Debe asegurarse la inmediata disponibilidad de drogas resucitadoras y equipos apropiados, personal entrenado en el uso, y un experto en el manejo de la vía aérea.

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

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

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

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

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

En la siguiente tabla se ofrece la posología estándar:

Indicación	Adultos < 60 años	Adultos ≥ 60 años / debilitados o con enfermedad crónica	Pacientes pediátricos
Sedación Consciente	Administración Intravenosa Dosis inicial: 2 - 2,5 mg Dosis de ajuste: 1 mg Dosis total: 3,5 - 7,5 mg	Administración Intravenosa Dosis inicial: 0,5 - 1 mg Dosis de ajuste: 0,5 - 1 mg Dosis total: < 3,5 mg	Administración Intravenosa en pacientes de 6 meses - 5 años Dosis inicial: 0,05 - 0,1 mg/kg Dosis total: < 6 mg Administración Intravenosa en pacientes de 6 - 12 años Dosis inicial: 0,025 - 0,05 mg/kg Dosis total: < 10 mg Administración rectal en pacientes > 6 meses 0,3 - 0,5 mg/kg Administración Intramuscular en pacientes 1 - 15 años 0,05 - 0,15 mg/kg
Premedicación	Administración	Administración	Administración rectal

de la anestesia	intravenosa 1-2 mg repetida Administracion intramuscular 0,07 - 0,1 mg/kg	intravenosa Dosis inicial: 0,5 mg Ajuste lento de la dosis según sea necesario Administracion intramuscular 0,025 - 0,05 mg/kg	en pacientes > 6 meses 0,3 - 0,5 mg/kg Administracion intramuscular en pacientes 1 - 15 años 0,08 - 0,2 mg/kg
Inducción de la anestesia	Administracion Intravenosa 0,15 - 0,2 mg/kg (0,3 - 0,35 mg/kg sin premedicación)	Administracion Intravenosa 0,05 - 0,15 mg/kg (0,15 - 0,3 mg/kg sin premedicación)	
Componente de sedante en la anestesia combinada	Administracion Intravenosa Dosis intermitentes de 0,03 - 0,1 mg/kg o perfusión continua de 0,03 - 0,1 mg/kg/h	Administracion Intravenosa Dosis inferiores a las recomendadas para los adultos < 60 años	
Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos	Administracion Intravenosa Dosis de carga: 0,03 - 0,3 mg/kg, en incrementos de 1 - 2,5 mg Dosis de mantenimiento: 0,03 - 0,2 mg/kg/h		Administracion Intravenosa en recién nacidos < 32 semanas de edad gestacional 0,03mg/kg/h Administracion intravenosa en recién nacidos > 32 semanas y niños hasta 6 meses 0,06 mg/kg/h Administracion Intravenosa en pacientes > 6 meses de edad Dosis de carga: 0,05 - 0,2 mg/kg Dosis de mantenimiento: 0,06 - 0,12 mg/kg/h

POSOLOGÍA PARA LA SEDACIÓN CONSCIENTE

Para la sedación consciente antes de una intervención diagnóstica o quirúrgica, el Midazolam se administra por vía intravenosa. La dosis debe individualizarse y ajustarse, y no debe administrarse en una inyección rápida ni en un único bolo. El inicio de la sedación puede variar individualmente, dependiendo del estado físico del paciente y las circunstancias concretas de la posología (por ejemplo, la velocidad de administración, la dosis). Si es necesario, pueden administrarse dosis adicionales según las necesidades individuales. El inicio del efecto se produce aproximadamente 2 minutos después de la inyección. El efecto máximo se obtiene aproximadamente en 5-10 minutos.

Adultos

La inyección intravenosa de Midazolam debe administrarse lentamente, a una velocidad de aproximadamente 1 mg cada 30 segundos. En los adultos menores de 60 años, la dosis inicial es de 2 a 2,5 mg administrada 5-10 minutos antes del comienzo de la intervención. Si es necesario, pueden administrarse dosis adicionales de 1 mg. Se ha observado que las dosis totales medias varían de 3,5 a 7,5 mg. Por lo general, no es necesaria una dosis superior a 5 mg.

En los adultos mayores de 60 años o en pacientes debilitados o con enfermedad crónica, la dosis inicial será de 0,5 a 1 mg, administrada 5-10 minutos antes del comienzo de la intervención. Si es necesario, pueden administrarse dosis adicionales de 0,5 a 1 mg. Dado que en estos pacientes es posible que el efecto máximo se alcance menos rápidamente, la administración de dosis adicionales

de Midazolam debe ajustarse muy lenta y cuidadosamente. Por lo general, no es necesaria una dosis total superior a 3,5 mg.

Pacientes pediátricos

Administración intravenosa: La dosis de Midazolam deberá ajustarse lentamente, hasta alcanzar el efecto clínico deseado. La dosis inicial de midazolam deberá administrarse durante 2-3 minutos. Antes de iniciar una intervención o de repetir una dosis, se deben esperar otros 2-5 minutos para evaluar completamente el efecto sedante. Si se precisa más sedación, continuar ajustando la dosis con pequeños incrementos, hasta que se alcance el grado adecuado de sedación. Los lactantes y los niños menores de 6 años pueden necesitar dosis considerablemente mayores (mg/kg) que los niños de mayor edad y los adolescentes.

- *Pediátricos menores de 6 meses:* Los pacientes pediátricos menores de 6 meses son especialmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación. Por esta razón, no se recomienda su uso para la sedación consciente en niños menores de 6 meses.
- *Pediátricos de 6 meses a 5 años de edad:* Dosis inicial de 0,05 a 0,1 mg/kg. Puede ser necesaria una dosis de hasta 0,6 mg/kg para alcanzar el criterio de valoración, pero la dosis total no deberá ser superior a 6 mg. Con las dosis más altas puede aparecer sedación prolongada y riesgo de hipoventilación.
- *Pediátricos de 6 a 12 años:* Dosis inicial de 0,025 a 0,05 mg/kg. Puede ser necesaria una dosis total de hasta 0,4 mg/kg, hasta un máximo de 10 mg. Con las dosis más altas puede aparecer sedación prolongada y riesgo de hipoventilación.
- *Pediátricos de 12 a 16 años:* Deberán dosificarse como los adultos.

Administración por vía rectal: La dosis total de Midazolam varía generalmente entre 0,3 y 0,5 mg/kg. La administración rectal de la solución de la ampolla se realiza mediante un aplicador de plástico fijado en el extremo de la jeringa. Si el volumen que se va a administrar es demasiado pequeño, puede añadirse agua hasta un volumen total de 10 ml. La dosis total deberá administrarse de una vez y debe evitarse la administración rectal repetida.

No se recomienda su uso en niños menores de 6 meses, ya que los datos disponibles en esta población son limitados.

Administración por vía intramuscular: Las dosis empleadas varían entre 0,05 y 0,15 mg/kg. Por lo general, no es necesaria una dosis total superior a 10,0 mg. Esta vía deberá emplearse sólo en casos excepcionales. Se prefiere la administración por vía rectal, ya que la inyección intramuscular es dolorosa.

En pacientes pediátricos con un peso inferior a 15 kg no se recomiendan las soluciones de Midazolam con concentraciones superiores a 1 mg/ml. Las concentraciones más altas deberán diluirse a 1 mg/ml.

POSOLOGÍA PARA LA ANESTESIA

Premedicación

La premedicación con Midazolam, administrada poco antes de una intervención, produce sedación (inducción de sueño o somnolencia y alivio de la aprensión) y amnesia anterograda.

Midazolam también puede administrarse en combinación con anticolinérgicos. Para esta indicación, Midazolam deberá administrarse por vía intravenosa o intramuscular, en profundidad en una masa muscular grande, entre 20 y 60 minutos antes de la inducción de la anestesia, o preferiblemente por vía rectal en la población pediátrica (vease más adelante). Es imprescindible la observación adecuada del paciente después de la administración de la premedicación, ya que la sensibilidad interindividual varía y pueden producirse síntomas de sobredosis.

Adultos

Para la sedación preoperatoria y para alterar la memoria de los sucesos preoperatorios, la dosis recomendada para los adultos de estado físico I y II de ASA (*American Society of Anesthesiologists*) y los menores de 60 años es de 1-2 mg por vía intravenosa y repetida según sea necesario, o de 0,07 a 0,1 mg/kg administrados por vía intramuscular. La dosis debe reducirse e individualizarse si se administra Midazolam a adultos mayores de 60 años, o a pacientes debilitados o con enfermedad crónica. La dosis I.V inicial recomendada es de 0,5 mg y debe ser ajustada lentamente según sea necesario. Se recomienda una dosis de 0,025 a 0,05 mg/kg administrada por vía intramuscular. En caso de administración concomitante de narcóticos, la dosis de Midazolam debe reducirse. La dosis habitual es de 2-3 mg.

Pacientes pediátricos

Recién nacidos y niños hasta los 6 meses de edad:

No se recomienda su uso en niños menores de 6 meses, ya que los datos disponibles en esta población son limitados.

Pacientes pediátricos mayores de 6 meses:

Administración por vía rectal: La dosis total de Midazolam, que generalmente varía de 0,3 a 0,5 mg/kg, deberá administrarse entre 15 y 30 minutos antes de la inducción de la anestesia. La administración rectal de la solución de la ampolla se realiza mediante un aplicador de plástico fijado en el extremo de la jeringa. Si el volumen que se va a administrar es demasiado pequeño, puede añadirse agua hasta un volumen total de 10 ml.

Administración intramuscular: Dado que la inyección intramuscular profunda es dolorosa, esta vía sólo deberá emplearse en casos excepcionales. Deberá preferirse la administración rectal. Sin embargo, se ha comprobado que una dosis de 0,08 a 0,2 mg/kg de Midazolam, administrada por vía intramuscular profunda es eficaz y segura. En los pacientes pediátricos de 1 a 15 años se requieren dosis proporcionalmente superiores a las de los adultos en relación con el peso corporal.

En los pacientes pediátricos con un peso inferior a 15 kg, no se recomiendan las soluciones de Midazolam con concentraciones superiores a 1 mg/ml. Las concentraciones más altas deberán diluirse a 1 mg/ml. No se recomienda el empleo en niños menores de 6 meses, ya que los datos disponibles en esta población son limitados.

INDUCCIÓN

Adultos

Si se emplea Midazolam para la inducción de la anestesia antes de que se hayan administrado otros agentes anestésicos, la respuesta individual es variable. La dosis deberá ajustarse hasta alcanzar el efecto deseado, según la edad y el estado clínico del paciente. Si se emplea Midazolam antes o asociado a otros fármacos administrados por vía intravenosa o por inhalación para la inducción de la

anestesia, la dosis inicial deberá reducirse significativamente, en ocasiones hasta niveles tan bajos como el 25% de la dosis inicial habitual de cada uno de los agentes.

El grado deseado de anestesia se alcanza mediante un ajuste de la dosis gradual. La dosis de inducción por vía intravenosa de Midazolam deberá administrarse lentamente, con incrementos graduales. Cada incremento no superior a 5 mg deberá administrarse durante 20-30 segundos, dejando un intervalo de tiempo de 2 minutos entre un incremento y el siguiente.

- *En adultos premedicados, menores de 60 años*, por lo general, suele ser suficiente una dosis intravenosa de 0,15 a 0,2 mg/kg. *En adultos no premedicados, menores de 60 años*, la dosis puede ser más alta (de 0,3 a 0,35 mg/kg, por vía intravenosa). Si es necesario para una inducción completa, pueden emplearse incrementos de aproximadamente el 25% de la dosis inicial del paciente. Por otro lado, la inducción también puede completarse con anestésicos inhalados. En casos resistentes, puede emplearse una dosis total de hasta 0,6 mg/kg para la inducción; sin embargo, estas dosis más altas pueden prolongar la recuperación.
- *En adultos premedicados mayores de 60 años, o pacientes debilitados o con enfermedad crónica* la dosis debe reducirse significativamente, por ejemplo, a 0,05-0,15 mg/kg administrada por vía intravenosa durante 20-30 segundos y dejando 2 minutos para el efecto. Por lo general, *en adultos no premedicados, mayores de 60 años* se requiere una dosis más alta de Midazolam para la inducción; se recomienda una dosis inicial de 0,15-0,3 mg/kg. Por lo general, los pacientes no premedicados con una enfermedad sistémica grave o con otra afección debilitante necesitan menos Midazolam para la inducción. Habitualmente, una dosis inicial de 0,15-0,25 mg/kg será suficiente.

COMPONENTE SEDANTE EN LA ANESTESIA COMBINADA

Adultos

Midazolam puede administrarse como componente sedante en la anestesia combinada mediante dosis I.V. bajas intermitentes (entre 0,03 y 0,1 mg/kg) o perfusión intravenosa continua de Midazolam (de 0,03 a 0,1 mg/kg/h), normalmente en combinación con analgésicos. La dosis y los intervalos entre las dosis varían según la reacción individual del paciente.

En adultos mayores de 60 años, o en pacientes debilitados o con enfermedad crónica, se necesitarán dosis de mantenimiento menores.

SEDACIÓN EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

El grado deseado de sedación se logra mediante el ajuste gradual de la dosis de Midazolam, seguido de perfusión continua o bolo intermitente, según las necesidades clínicas, el estado físico, la edad y la medicación concomitante.

Adultos

Dosis de carga intravenosa: Deberán administrarse de 0,03 a 0,3 mg/kg lentamente con incrementos graduales. Cada incremento de 1 a 2,5 mg deberá inyectarse durante 20-30 segundos, dejando un intervalo de 2 minutos entre un incremento y el siguiente. En los pacientes hipovolémicos, hipotérmicos o con vasoconstricción, la dosis de carga deberá reducirse u omitirse. Si se administra Midazolam con analgésicos potentes, éstos deberán administrarse primero para que los efectos de sedación del Midazolam se puedan ajustar de manera segura por encima de la sedación causada por el analgésico.

Dosis de mantenimiento por vía intravenosa: Las dosis pueden variar entre 0,03 y 0,2 mg/kg/h. En los pacientes hipovolémicos, hipotérmicos o con vasoconstricción, la dosis de mantenimiento deberá reducirse.

El grado de sedación deberá evaluarse con regularidad. Con la sedación prolongada, puede producirse tolerancia y es posible que la dosis tenga que aumentarse.

Recién nacidos y niños de hasta 6 meses

Midazolam deberá administrarse como perfusión intravenosa continua, comenzando con 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) en los recién nacidos prematuros con una edad gestacional < 32 semanas, o 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) en los recién nacidos prematuros con una edad gestacional > 32 semanas y en los niños de hasta 6 meses.

En niños prematuros, recién nacidos y niños de hasta seis meses, no se recomiendan las dosis de carga por vía intravenosa; en su lugar, la perfusión se puede administrar con mayor rapidez en las primeras horas para establecer concentraciones terapéuticas en plasma. La velocidad de perfusión se deberá reevaluar meticulosamente y con frecuencia, sobre todo después de las primeras 24 horas, a fin de administrar la dosis eficaz más baja posible y reducir la posibilidad de acumulación del fármaco.

Se requiere una vigilancia cuidadosa de la frecuencia respiratoria y de la saturación de oxígeno.

Pacientes pediátricos mayores de 6 meses

En pacientes pediátricos intubados y ventilados, deberá administrarse una dosis de carga de 0,05 a 0,2 mg/kg, por vía intravenosa lentamente, durante por lo menos 2 a 3 minutos, para establecer el efecto clínico deseado. Midazolam no debe administrarse como una dosis intravenosa rápida. Después de la dosis de carga se administra una perfusión intravenosa continua, a una velocidad de 0,06 a 0,12 mg/kg/h (1-2 µg/kg/min). La velocidad de perfusión puede aumentarse o disminuirse (generalmente en un 25% de la velocidad de perfusión inicial o posterior) según se necesite, o pueden administrarse dosis complementarias de Midazolam por vía intravenosa para aumentar o mantener el efecto deseado.

Si se inicia una perfusión con Midazolam en pacientes hemodinámicamente comprometidos, la dosis de carga habitual deberá ajustarse en pequeños incrementos y se deberá vigilar la inestabilidad hemodinámica del paciente, por ejemplo, la hipotensión. Estos pacientes también son vulnerables a los efectos depresores respiratorios del Midazolam, y requieren una vigilancia meticulosa de la frecuencia respiratoria y de la saturación de oxígeno.

CONTRAINDICACIONES

MIDAZOLAM HLB PHARMA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Midazolam, las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes de la formulación.

Sedación consciente en pacientes con insuficiencia respiratoria grave o depresión respiratoria aguda.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Midazolam deberá emplearse solo con profesionales competentes que dispongan de equipos de reanimación adecuados para la edad y el tamaño de los pacientes, ya que la administración de Midazol por vía intravenosa puede deprimir la contractilidad cardíaca y causa apnea. En raras ocasiones se han producido episodios cardiorrespiratorios graves, que han consistido en depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio y/o paro cardíaco. Es probable que estos incidentes, que ponen

en peligro la vida del paciente, se produzcan cuando la inyección se administra demasiado rápido o si se administra una dosis alta.

Los pacientes pediátricos menores de 6 meses son especialmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación; por lo tanto, son fundamentales el ajuste la dosis con pequeños incrementos según el efecto clínico y la vigilancia de la saturación de oxígeno y la frecuencia respiratoria.

Es imprescindible la observación adecuada del paciente tras la administración, ya que la sensibilidad interindividual varía y pueden producirse síntomas de sobredosis.

Deberá tenerse especial precaución cuando se administre el Midazolam a pacientes de alto riesgo:

- Adultos mayores de 60 años.
- Pacientes con enfermedad crónica o debilitados.
- Pacientes con insuficiencia respiratoria crónica.
- Pacientes con insuficiencia renal crónica, disfunción hepática o disfunción cardíaca.
- Pacientes pediátricos, especialmente los que padecen inestabilidad cardiovascular.

Estos pacientes de alto riesgo requieren dosis más bajas (ver **Posología y Forma de Administración**), y se les deberá vigilar continuamente para detectar signos precoces de alteraciones de las funciones vitales.

Las benzodiazepinas deberán emplearse con precaución en los pacientes de abuso de alcohol o drogas. Como con cualquier sustancia con propiedades depresoras del sistema nervioso central (SNC) y/o de relajación muscular, debe tenerse especial precaución cuando se administra Midazolam a un paciente con miastenia grave.

Tolerancia

Se ha comunicado cierta pérdida de la eficacia cuando se empleó Midazolam como sedación prolongada en las unidades de cuidados intensivos (UCI).

Dependencia

Si se emplea Midazolam durante un tiempo prolongado en la UCI deberá tenerse en cuenta que puede aparecer una dependencia física al fármaco. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.

Síntomas de abstinencia

Durante el tratamiento prolongado con Midazolam en la UCI, puede aparecer dependencia física. Por lo tanto, la finalización abrupta del tratamiento se acompañará de síntomas de abstinencia, tales como: cefaleas, dolor muscular, ansiedad, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, insomnio de rebote, cambios del estado de ánimo, alucinaciones y convulsiones. Puesto que el riesgo de los síntomas de abstinencia es mayor después de la suspensión abrupta del tratamiento, se recomienda disminuir la dosis gradualmente.

Amnesia

Midazolam causa amnesia anterógrada (con frecuencia, este efecto es muy deseable, por ejemplo, antes o durante intervenciones quirúrgicas y de diagnóstico), cuya duración está directamente relacionada con la dosis administrada. La amnesia prolongada puede plantear problemas en los

pacientes ambulatorios, que son programados para el alta después de la intervención. Después de recibir Midazolam por vía parenteral, se deberá dar de alta a los pacientes, solo si van acompañados de alguien que los atienda.

Reacciones paradójicas

Con Midazolam se ha comunicado la aparición de reacciones paradójicas, como agitación, movimientos involuntarios (incluso convulsiones tónicoclónicas y temblores musculares), hiperactividad, hostilidad, reacción de rabia, agresividad, excitación paroxística y violencia.

Estas reacciones pueden producirse con dosis altas y/o si la inyección se administra rápidamente. La incidencia más alta de tales reacciones se ha descrito en niños y ancianos.

Eliminación alterada del Midazolam

La eliminación de Midazolam puede estar alterada en pacientes que reciben compuestos que inhiben o inducen el CYP3A4 y puede ser necesario ajustar la dosis de Midazolam en consecuencia.

La eliminación del Midazolam también puede estar retrasada en pacientes con disfunción hepática, gasto cardíaco bajo y en recién nacidos.

Niños prematuros y recién nacidos

Debido a un mayor riesgo de apnea, se aconseja suma precaución al sedar a pacientes prematuros o aquellos que lo han sido. Se requiere una vigilancia cuidadosa de la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno. En la población neonatal deberá evitarse la inyección rápida.

Los recién nacidos tienen una función orgánica reducida o inmadura, y también son vulnerables a los efectos respiratorios profundos y/o prolongados del Midazolam.

En los pacientes pediátricos con inestabilidad cardiovascular se han comunicado acontecimientos hemodinámicos adversos; en esta población deberá evitarse la administración intravenosa rápida.

Pacientes pediátricos menores de 6 meses

En esta población, Midazolam está indicado sólo para la sedación en la UCI.

Los pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad son particularmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación, por lo tanto, es fundamental realizar un ajuste de la dosis con pequeños incrementos en función del efecto clínico y un estrecho control de la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno (ver “Niños prematuros y recién nacidos”)

INTERACCIONES

MIDAZOLAM HLB PHARMA puede potenciar el efecto sedativo central cuando se administra simultáneamente con antipsicóticos, hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.

Existe una interacción potencialmente significativa entre Midazolam y los compuestos que inhiben algunas enzimas hepáticas (en particular citocromo P 450 III A).

Las experiencias indican claramente que estos compuestos modifican la farmacocinética del Midazolam y pueden inducir una sedación prolongada. Esta reacción se ha verificado hasta el presente in vivo con cimetidina, eritromicina, diltiazem, verapamil, ketoconazol e itraconazol, pero no con ciclosporina y nitrendipina. Por consiguiente, los pacientes que reciben los compuestos citados y otros que inhiben P450 III A junto a Midazolam debenser rigurosamente controlados durante las primeras horas después de la administración de Midazolam (los estudios han demostrado que la ranitidina no influye significativamente sobre la farmacocinética de Midazolam administrado por vía parenteral).

En un estudio in vitro numerosas sustancias (entre otras, amiodarona, neurolépticos) inhibían la hidroxilación de midazolam, de lo que se desprende que, teóricamente, son posibles interacciones con otros medicamentos. No obstante, no existen evidencias de que estos resultados sean clínicamente significativos. El alcohol puede potenciar el efecto sedativo del Midazolam.

INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Midazolam es metabolizado por CYP3A4. Los inhibidores y los inductores de CYP3A tienen el potencial de aumentar y disminuir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas y, por tanto, los efectos del Midazolam, por lo que se requiere realizar ajustes de dosis en consecuencia. Las interacciones farmacocinéticas con los inhibidores o inductores de CYP3A4 son más pronunciadas con la administración oral de Midazolam en comparación con la administración intravenosa, concretamente porque CYP3A4 también está presente en la parte superior del tracto gastrointestinal. Esto se debe a que para la vía oral, tanto el aclaramiento sistémico como la disponibilidad se ven alterados, mientras que con la vía parenteral sólo se altera el aclaramiento sistémico.

Después de la administración de una dosis única de Midazolam I.V., la consecuencia sobre el efecto clínico máximo debida a la inhibición de CYP3A4 será menor, mientras que la duración del efecto puede prolongarse. Sin embargo, después de la administración prolongada de Midazolam, tanto la magnitud como la duración del efecto estarán aumentados en presencia de inhibición de CYP3A4.

No hay estudios disponibles sobre la modulación de CYP3A4 en la farmacocinética del Midazolam después de la administración rectal e intramuscular. Cabe esperar que estas interacciones sean menos pronunciadas para la vía rectal que para la vía oral debido a que el tracto gastrointestinal no se ve afectado, mientras que después de la administración intramuscular, los efectos de la modulación de CYP3A4 no deberían diferir sustancialmente de los observados con Midazolam I.V.

Por lo tanto, se recomienda vigilar cuidadosamente los efectos clínicos y las constantes vitales durante el uso de Midazolam, teniendo en cuenta que pueden ser más potentes y duraderos después de la administración concomitante de un inhibidor de CYP3A4, si se administra sólo una vez. En particular, la administración de perfusiones de Midazolam a dosis altas o a largo plazo a pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4, por ejemplo en cuidados intensivos, puede dar lugar a efectos hipnóticos prolongados, retraso en la recuperación y depresión respiratoria, por lo que requiere ajustes de dosis.

Con respecto a la inducción, hay que considerar que el proceso de inducción requiere varios días para llegar a su máximo efecto y también varios días para disiparse. Contrariamente a un tratamiento de varios días con un inductor, cabe esperar que un tratamiento a corto plazo provoque una interacción menos evidente con el Midazolam. Sin embargo, para los inductores potentes no puede descartarse una inducción relevante incluso después de su administración a corto plazo.

Midazolam no afecta a la farmacocinética de otros fármacos.

Fármacos que inhiben CYP3A

Antifúngicos azólicos

- El Ketoconazol aumentó 5 veces las concentraciones plasmáticas del Midazolam intravenoso mientras que la semivida terminal aumentó aproximadamente 3 veces. Si el Midazolam parenteral se administra conjuntamente con el potente inhibidor de CYP3A ketoconazol, debe hacerse en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o similar que garantice una estrecha vigilancia clínica y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o

sedación prolongada. Se debe considerar el escalonamiento y ajuste de la dosis, especialmente si se administra más de una única dosis I.V. de Midazolam. La misma recomendación también es aplicable a otros antifúngicos azólicos, dado que se ha notificado el aumento de los efectos sedantes del Midazolam I.V, aunque en menor magnitud.

- El voriconazol aumentó 3 veces la exposición del Midazolam I.V. mientras que la semivida de eliminación aumentó alrededor de 3 veces.
- El fluconazol y el itraconazol aumentaron de 2 a 3 veces las concentraciones plasmáticas del Midazolam I.V., además de aumentar la semivida terminal 2,4 veces en el caso del itraconazol y 1,5 veces en el caso del fluconazol.
- El posaconazol aumentó las concentraciones plasmáticas del Midazolam I.V. aproximadamente 2 veces.

Se debe tener en cuenta que si el Midazolam se administra por vía oral, su exposición será drásticamente superior a la mencionada arriba, especialmente con ketoconazol, itraconazol y voriconazol.

Antibióticos macrólidos

- La eritromicina aumentó las concentraciones plasmáticas del Midazolam I.V. en torno a 1,6-2 veces, con un aumento de la semivida terminal del Midazolam de 1,5 a 1,8 veces.
- La claritromicina aumentó las concentraciones plasmáticas del Midazolam hasta 2,5 veces, con un aumento de la semivida terminal de 1,5 a 2 veces.

Debe tomarse precauciones si se administra Midazolam por vía intravenosa, concomitantemente con eritromicina o claritromicina. No se ha demostrado ninguna interacción clínicamente significativa entre Midazolam y otros antibióticos macrólidos.

Inhibidores de la proteasa del VIH

- Saquinavir: La administración concomitante con inhibidores de la proteasa puede provocar un gran aumento en la concentración del Midazolam. Tras la administración conjunta de lopinavir potenciado con ritonavir, las concentraciones plasmáticas del Midazolam intravenoso aumentaron 5,4 veces, con un aumento similar en la semivida terminal. Si Midazolam parenteral se administra de forma concomitante con inhibidores de la proteasa del VIH, el entorno de tratamiento debe seguir las condiciones descritas en la sección anterior para antifúngicos azólicos, como el ketoconazol.

Bloqueantes de los canales de calcio

- Diltiazem: Una dosis única de diltiazem aumentó las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso en alrededor de un 25% y la semivida terminal se prolongó en un 43%.
- El verapamilo y el diltiazem aumentaron las concentraciones plasmáticas del midazolam oral 3 y 4 veces, respectivamente. La semivida terminal del midazolam se incrementó en un 41% y 49%, respectivamente.
- La atorvastatina demostró un aumento de 1,4 veces de las concentraciones plasmáticas del Midazolam I.V. en comparación con el grupo control.
- La nefazodona aumentó 4,6 veces las concentraciones plasmáticas del Midazolam oral, con un aumento de la semivida terminal de 1,6 veces.

- El aprepitant aumentó 3,3 veces las concentraciones plasmáticas del Midazolam oral de forma dependiente de la dosis después de 80 mg/día, con un aumento de la semivida terminal de aproximadamente 2 veces.

Fármacos inductores de CYP3A

- La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas del Midazolam intravenoso en un 60% aproximadamente después de 7 días de administración de rifampicina 600 mg v.o. La semivida terminal se redujo en aproximadamente un 50%-60%.
- La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas del midazolam oral en un 96% en sujetos sanos y sus efectos psicomotores se perdieron casi por completo.
- Carbamazepina/fenitoína: La administración de dosis múltiples de fenitoína o carbamazepina redujo las concentraciones plasmáticas del Midazolam oral hasta un 90% y la semivida terminal en un 60%.
- Efavirenz: El aumento de 5 veces del cociente entre Midazolam y su metabolito α -hidroximidazolam generado por CYP3A4 confirma su efecto inductor de CYP3A4.

Interacciones medicamentosas farmacodinámicas

La administración concomitante de Midazolam con otros sedantes/hipnóticos y agentes depresores del SNC, incluido el alcohol, es probable que produzca un aumento de la sedación y la depresión respiratoria. Entre ellos se incluyen los derivados opiáceos (en su uso como analgésicos, antitusivos o tratamientos sustitutivos), antipsicóticos, otras benzodiazepinas utilizadas como ansiolíticos o hipnóticos, barbitúricos, propofol, ketamina, etomidato, antidepresivos sedantes, antihistamínicos H1 no recientes y antihipertensivos de acción central.

El alcohol puede aumentar notablemente el efecto sedante del Midazolam. En caso de administración de Midazolam, deberá evitarse rigurosamente la ingesta de alcohol.

Opioides:

El uso concomitante de medicamentos como las benzodiazepinas o fármacos relacionados como Midazolam con opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresivo adicional sobre el SNC. La dosificación y duración del uso concomitante debe ser limitada (ver Advertencias y Precauciones).

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se dispone de datos suficientes sobre el Midazolam para evaluar su seguridad durante el embarazo. Los estudios realizados en animales no indican un efecto teratogénico; sin embargo, se ha observado fetotoxicidad, como con otras benzodiazepinas. No se dispone de información sobre embarazos expuestos correspondiente a los dos primeros trimestres de embarazo.

Se ha comunicado que la administración de dosis altas de Midazolam en el último trimestre del embarazo, durante el parto o si se emplea como agente de inducción de la anestesia para la intervención cesárea, produce reacciones adversas en la madre o en el feto (riesgo de inhalación en la madre, irregularidades en la frecuencia cardíaca del feto, hipotonía, mala succión, hipotermia y depresión respiratoria en el recién nacido). Además, los niños nacidos de madres que han recibido benzodiazepinas de manera crónica durante la última etapa del embarazo pueden haber desarrollado una dependencia física y pueden tener algún riesgo de presentar síntomas de

abstinencia en el período posnatal. En consecuencia, no deberá emplearse Midazolam durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

Es preferible evitar su empleo para la intervención cesárea.

Deberá tenerse en cuenta el riesgo para el recién nacido en caso de administración de Midazolam para cualquier intervención quirúrgica en la proximidad del término del embarazo.

Midazolam pasa en pequeñas cantidades a la leche materna, se deberá aconsejar a las madres en período de lactancia que interrumpan la lactancia materna durante 24 horas después de la administración de Midazolam.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La sedación, la amnesia, la alteración de la atención y la alteración de la función muscular pueden afectar de manera adversa a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Antes de recibir Midazolam, deberá advertirse al paciente que no conduzca un vehículo ni utilice máquinas hasta que se haya recuperado completamente. El médico deberá decidir cuando estas actividades se pueden reanudar. Se recomienda que el paciente esté acompañado cuando vuelva a casa después del alta.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se clasifican en relación a su frecuencia utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes (mayor o igual a 1/10)

Frecuentes (mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10)

Poco frecuentes (mayor o igual 1 /1000 a menor a 1/100)

Raras (mayor o igual 1/10000 a menor a 1/1000)

Muy raras (menor a 1/10000)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia no conocida:

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad generalizada: reacciones cutáneas, reacciones cardiovasculares, broncoespasmo, shock anafiláctico.

Trastornos psiquiátricos

Confusión, euforia, alucinaciones.

Se ha comunicado la presentación de reacciones paradójicas, como agitación, hiperactividad, hostilidad, reacción de rabia, agresividad, excitación paroxística y ataques, especialmente en niños y ancianos.

Trastornos del sistema nervioso

Somnolencia y sedación prolongada, disminución del estado de alerta, fatiga, cefalea, mareos, ataxia, sedación postoperatoria, amnesia anterógrada, cuya duración está relacionada directamente con la dosis administrada. La amnesia anterógrada puede continuar presente al final de la intervención y, en casos aislados, se ha descrito amnesia prolongada. Las convulsiones se han comunicado con mayor frecuencia en los niños prematuros y en los recién nacido.

El empleo de Midazolam, incluso a dosis terapéuticas, puede llevar a la aparición de dependencia física después de la administración intravenosa prolongada. La suspensión abrupta puede acompañarse de síntomas de abstinencia, incluso convulsiones de abstinencia.

Se ha descrito la presentación de reacciones paradójicas como movimientos involuntarios (incluso convulsiones tónico/clónicas y temblores musculares) especialmente en niños y ancianos.

Trastornos cardíacos

Reacciones adversas cardíacas: paro cardíaco, cambios de la frecuencia cardíaca.

Trastornos vasculares

Hipotensión, efectos vasodilatadores. Tromboflebitis, Trombosis.

Trastornos respiratorios:

Reacciones adversas respiratorias: depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio, disnea, laringoespasma.

Es más probable que se produzcan incidentes respiratorios, vasculares y cardíacos que pueden poner en peligro la vida en los adultos mayores de 60 años y en los que padecen previamente insuficiencia respiratoria o alteración de la función cardíaca, especialmente si la inyección se administra demasiado rápido o si se administra una dosis alta (ver sección **Advertencias y Precauciones especiales de empleo**).

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca.

Trastornos de la piel y de tejido subcutáneo

Erupción cutánea, prurito, urticaria.

Alteraciones en el lugar de administración

Fatiga, eritema y dolor en el lugar de inyección

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:

Caídas y fracturas. Ha habido notificaciones de caídas y fracturas en usuarios de benzodiazepinas. El riesgo de caídas y fracturas es mayor en aquellos pacientes que tomen concomitantemente otros medicamentos sedantes (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada

Circunstancias Sociales:

Conducta agresiva. Este tipo de reacciones paroxísticas se han notificado principalmente entre los niños y los pacientes de edad avanzada

Si el paciente experimenta alguna otra reacción adversa o presenta cualquier otra sintomatología que no se encuentra incluida en este prospecto, puede notificarlas ingresando al sitio web <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> o comunicarse con ANMAT RESPONDE al 0800-333-1234

SOBREDOSIFICACION

Síntomas

Al igual que otras benzodiazepinas, el Midazolam causa somnolencia, ataxia, nistagmo y disartria. La sobredosis con Midazolam rara vez pone en peligro la vida si el medicamento se toma solo, pero puede dar lugar a arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y, en raras ocasiones, coma. El coma, en caso de producirse, dura generalmente unas pocas horas, pero puede ser más prolongado y cíclico, en particular en pacientes ancianos. Los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas son más graves en pacientes con enfermedades respiratorias.

Tratamiento

En la mayoría de los casos, sólo se requiere la vigilancia de las constantes vitales. En el tratamiento de la sobredosis, en la unidad de cuidados intensivos, deberá prestarse atención especial a las funciones respiratoria y cardiovascular. El flumazenilo, un antagonista de las benzodiazepinas, está indicado en caso de intoxicación grave, acompañada de coma o depresión respiratoria. Deberá tenerse precaución en el empleo de flumazenilo en caso de sobredosis con varios medicamentos y en los pacientes con epilepsia que ya se han tratado con benzodiazepinas. El flumazenilo no deberá

emplearse en los pacientes tratados con medicamentos antidepresivos tricíclicos o con medicamentos epileptógenos, ni en los pacientes con anomalías electrocardiográficas (ECG) (prolongación del QRS o QT).

Ante la posibilidad 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

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C. Proteger de la luz. No Congelar.

Mantener fuera del alcance de los niños.

PRESENTACION

Solución Inyectable en ampollas de 5, 50 y 100 ampollas de Uso Hospitalario Exclusivo.

No mezclar las ampollas de MIDAZOLAM HLB PHARMA con inyecciones alcalinas.

El Midazolam precipita en bicarbonato de sodio.

Este medicamento no puede utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. Debe utilizarse inmediatamente después de su apertura.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación

LABORATORIO HLB PHARMA GROUP S.A

Intendente Tomkinson 2054, San Isidro, BuenosAires. Argentina.

Dirección Técnica: Roberto A. Carluccio

Elaborado y Acondicionado en: Ing. Agustín Roca 530, Ramallo, Prov. De Buenos Aires
(Laboratorio Ramallo S.A)

Certificado N°:

Lote N°:

Vto:

Versión:

Fecha de Última Revisión: 05/2021



CARLUCCIO Roberto Andres
CUIL 23179514419



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO DE AMPOLLA

MIDAZOLAM HLB PHARMA

MIDAZOLAM 5 MG / ML

Solución Inyectable IV - IM

3 ml.

Industria Argentina

Certificado N°:

Lote N°:

Vto:

LABORATORIO HLB PHARMA GROUP S.A

(*) El mismo rotulo será utilizado para todas sus presentaciones de 5, 50 y 100 ampollas de 3 ml de Uso Hospitalario Exclusivo.



CARLUCCIO Roberto Andres
CUIL 23179514419



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



Buenos Aires, 21 DE MAYO DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 3609

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59449**

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: HLB PHARMA GROUP S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7350

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: MIDAZOLAM HLB PHARMA

Nombre Genérico (IFA/s): MIDAZOLAM

Concentración: 15 mg

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

MIDAZOLAM 15 mg

Excipiente (s)

CLORURO DE SODIO 5 mg

AGUA PARA INYECTABLE CSP 3 ml

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

Envase Primario: AMPOLLA VIDRIO (I) AMBAR

Contenido por envase primario: AMPOLLA DE VIDRIO (I) AMBAR DE 3ML

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJAS CONTENIENDO 5 AMPOLLAS DE 3 ML DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

CAJAS CONTENIENDO 50 AMPOLLAS DE 3 ML DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

CAJAS CONTENIENDO 100 AMPOLLAS DE 3 ML DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Presentaciones: 5 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 50 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30 °C. PROTEGER DE LA LUZ. NO CONGELAR.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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

Código ATC: N05CD08

Acción terapéutica: Agente hipnótico-sedante

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / INTRAMUSCULAR

Indicaciones: Midazolam HLB PHARMA está indicado para: Adultos: -Sedación consciente antes y durante intervenciones diagnósticas o terapéuticas, con o sin anestesia local. - Anestesia. Premedicación antes de la inducción de la anestesia. Inducción de la anestesia. Como componente sedante en la anestesia combinada. - Sedación en las unidades de cuidados intensivos. Población pediátrica: - Sedación consciente antes y durante intervenciones diagnósticas o terapéuticas, con o sin anestesia local. - Anestesia. Premedicación antes de la inducción de la anestesia. - Sedación en las unidades de cuidados intensivos.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS RAMALLO S.A	748/18	ING. AGUSTIN ROCCA 530	RAMALLO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS RAMALLO S.A	748/18	ING. AGUSTIN ROCCA 530	RAMALLO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS RAMALLO S.A	748/18	ING. AGUSTIN ROCCA 530	RAMALLO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000555-20-7



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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