



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-1852-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 20 de Noviembre de 2018

**Referencia:** 1-0047-0000-003122-18-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003122-18-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: DALAM / MIDAZOLAM, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO (U.H.E.) - MIDAZOLAM 15 mg, autorizados por el Certificado N° 40.178.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

**DISPONE:**

**ARTICULO 1°.-** Autorízanse los proyectos de rótulos obrantes en el documento IF-2018-40541985-APN-DERM#ANMAT, prospectos obrantes en el documento IF-2018-40541676-APN-DERM#ANMAT, e Información para pacientes obrantes en el documento IF-2018-40541331-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: DALAM / MIDAZOLAM, forma farmacéutica y concentración:

INYECTABLE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO (U.H.E.) - MIDAZOLAM 15 mg, propiedad de la firma LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., anulando los anteriores.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 40.178, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el rótulo, prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-003122-18-8

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio  
Date: 2018.11.20 13:22:56 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica  
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.11.20 13:23:04 -0300'

**PROYECTO DE ROTULO**

**DALAM®**  
**MIDAZOLAM CLORHIDRATO 15 mg**  
**Inyectable**

**USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO**

Venta Bajo Receta Archivada PSI IV  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Midazolam (como clorhidrato)	15 mg
Acido clorhídrico fumante	0,004 mg
Cloruro de sodio	24 mg
Edetato disódico (EDTA)	0,30 mg
HCl 1,0N- NaOH 1,0N	c.s.p. pH 3,3
Agua para inyección	3 ml

**PRESENTACION**

Inyectable: envase conteniendo 6 ampollas de 3 ml de uso hospitalario exclusivo.

**POSOLOGIA**

Ver prospecto adjunto.

**CONSERVACION**

Mantener en su envase original, a temperaturas entre 15 y 30 °C. Protegido de la luz.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
IF-2018-40541985-APN-  
DERM#ANMAT

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE  
SALUD Y ACCIÓN SOCIAL**

**CERTIFICADO N° 40.178**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. Calle 3 N°519  
Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

**DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:  
GEMEPE S.A.  
M.R. PHARMA S.A.  
INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORANEO S.A.  
GERARDO RAMÓN Y CÍA S.A.I.C.**

**Acondicionado en:  
ARCANO S.A.**

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”**

**Nota:** Igual texto para las presentaciones de 25, 50 y 100 ampollas para UHE.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-40541985-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 21 de Agosto de 2018

**Referencia:** 3122-18-8 ROTULO 3122-18-8 CERT 40178

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIF 30715117564  
Date: 2018.08.21 15:43:26 -03'00'

Maria Liliana Chiesa  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIF  
30715117564  
Date: 2018.08.21 15:43:28 -03'00'

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**DALAM®  
MIDAZOLAM CLORHIDRATO 15mg  
Inyectable**

Venta Bajo Receta Archivada PSI IV  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

Cada ampolla contiene:

Midazolam (como clorhidrato)	15 mg
Acido clorhidrico fumante	0,004 mg
Cloruro de sodio	24 mg
Edetato disódico (EDTA)	0,30 mg
HCl 1,0N- NaOH 1,0N	c.s.p. pH 3,3
Agua para inyección	3 ml

**ACCION TERAPÉUTICA**

Inductor del sueño. Sedante.  
Código ATC: N05CD08

**INDICACIONES**

En adultos

- Sedación consciente antes o durante procedimientos terapéuticos o de diagnóstico con o sin anestesia.
- Anestesia: premedicación antes de la inducción de la anestesia, Inducción de la anestesia y como un componente sedante en anestesia combinada.
- Sedación en las unidades de cuidados intensivos

3



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781



LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
IF-2018-40541676-APN-DERM#ANMAT

### En niños

- Sedación consciente :antes o durante procedimientos terapéuticos o de diagnóstico con o sin anestesia local
- Anestesia: premedicación antes de la inducción de la anestesia
- Sedación en las unidades de cuidados intensivos

## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS /PROPIEDADES**

### Acción Farmacológica

Midazolam es un derivado del grupo imidabenzodiazepina. La base libre es una sustancia lipofílica con baja solubilidad en agua.

El nitrógeno básico en la posición 2 del anillo del sistema imidabenzodiazepínico posibilita al ingrediente activo de midazolam a formar sales solubles en agua con ácidos. Estos producen una solución inyectable estable y bien tolerada.

La actividad farmacológica del midazolam se caracteriza por una duración corta por su rápida transformación metabólica. Midazolam tiene efectos sedantes e inductores de sueño de intensidad pronunciada. También presenta efectos ansiolítico, anticonvulsivante y relajante muscular.

Posterior a la administración intramuscular o intravenosa ocurre amnesia anterógrada de corta duración (el paciente no recuerda los eventos que ocurrieron durante la actividad máxima del compuesto).

### Farmacocinética

#### **-Absorción después de la inyección intramuscular**

La absorción del midazolam del tejido muscular es rápida y completa. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 30 minutos. La biodisponibilidad absoluta después de una inyección intramuscular es superior al 90%.

#### **-Absorción después de la administración rectal**

Después de la administración rectal, el midazolam se absorbe rápidamente. La concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente en 30 minutos. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 50%.

### **-Distribución**

Tras la inyección intravenosa de midazolam, la curva de concentración plasmática en función del tiempo muestra una o dos fases diferenciadas de distribución. El volumen de distribución en estado estacionario es de 0,7-1,2 l/kg. El 96 -98% de midazolam está unido a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

Existe un paso lento y no significativo del midazolam hacia el líquido cefalorraquídeo. En los seres humanos, se ha comprobado que el midazolam atraviesa la placenta y entra en la circulación fetal lentamente. En la leche humana se han encontrado pequeñas cantidades de midazolam.

### **-Metabolismo**

El midazolam es eliminado casi completamente mediante biotransformación. Se ha calculado que la fracción de la dosis eliminada por el hígado es del 30%-60%. El midazolam es hidroxilado por la isoenzima 3A4 del citocromo P450, y el principal metabolito urinario y plasmático es el alfa-hidroximidazolam.

Las concentraciones plasmáticas de alfa-hidroximidazolam son el 12% de las del compuesto original. El alfa-hidroximidazolam es farmacológicamente activo; sin embargo, contribuye sólo de manera mínima (aproximadamente el 10%) a los efectos del midazolam intravenoso.

### **-Eliminación**

En voluntarios sanos, la vida media de eliminación del midazolam es de 1,5-2,5 horas. El clearance plasmático es de 300-500 ml/min. Midazolam se excreta principalmente por vía renal (60%-80% de la dosis inyectada) y se recupera como el metabolito glucurónico conjugado de alfa-hidroximidazolam.

Menos del 1% de la dosis se recupera en la orina como fármaco inalterado. La semivida de eliminación del alfa-hidroximidazolam es inferior a una hora. La cinética de eliminación del midazolam es la misma para la perfusión intravenosa y la inyección en bolo.

### **-Farmacocinética en poblaciones especiales**

#### Ancianos

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



**Población pediátrica**

La tasa de absorción rectal en los niños es similar a la de los adultos, pero la biodisponibilidad es más baja (5%-18%). La vida media de eliminación después de la administración intravenosa o rectal es más corta en niños de 3-10 años (1-1,5 horas), en comparación con la de los adultos. La diferencia se debe al elevado clearance metabólico en los niños.

**Recién nacidos**

En recién nacidos, la semivida de eliminación es de 6-12 horas en promedio, lo que probablemente se debe a la inmadurez hepática; además, el clearance está disminuido.

**Obesos**

La semivida media es mayor en los pacientes obesos que en los no obesos (5,9 horas en comparación con 2,3 horas). Esto se debe a un aumento de aproximadamente el 50% del volumen de distribución corregido según el peso corporal total. La diferencia en el clearance entre los pacientes obesos y los no obesos no es significativa.

**Pacientes con insuficiencia hepática**

La vida media de eliminación en pacientes cirróticos puede ser más prolongada y el clearance menor en comparación con voluntarios sanos.

**Pacientes con insuficiencia renal**

La vida media de eliminación en los pacientes con insuficiencia renal crónica es similar a la de los voluntarios sanos.

**Pacientes en estado crítico**

En pacientes en estado crítico, la vida media de eliminación del midazolam es hasta seis veces más prolongada.

**Pacientes con insuficiencia cardíaca**

La vida media de eliminación es más prolongada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva en comparación con los voluntarios sanos.

### POSOLOGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Midazolam es un agente sedante potente que requiere de titulación y una lenta administración. La titulación es altamente recomendada para obtener de forma segura el nivel de sedación acorde a las necesidades clínicas, el estado físico, la edad y la medicación concomitante. En adultos mayores de 60 años, debilitados o con enfermedades crónicas o pacientes pediátricos, la dosis debe ser determinada con precaución y teniendo en cuenta los factores de riesgo relacionados con cada paciente. Las dosis estándar se proveen en la tabla 1

Tabla 1 – Dosis estándar

Indicación	Adultos <60 años	Adultos ≥ 60 años debilitados o enfermos crónicos	Niños
<b>Sedación consciente</b>	I.V. dosis inicial: 2-2,5 mg  dosis de titulación: 1mg  dosis total: 3,5-7,5 mg	I.V. dosis inicial: 0,5- 1 mg  dosis de titulación: 0,5- 1 mg  dosis total <3,5 mg	I.V. <b>En pacientes de 6 meses a 5 años</b> dosis inicial: 0,05- 0,1 mg/kg dosis total: < 6mg  I.V. <b>En pacientes de 6-12 años</b> dosis inicial: 0,025- 0,05 mg/kg dosis total: < 10 mg  <b>Rectal &gt;6 meses</b> 0,3- 0,5 mg/kg  <b>I.M. De 1 a 15 años</b> 0,05- 0,15 mg/kg
<b>Anestesia - Premedicación</b>	I.V. 1-2 mg repetida  I.M. 0,07-0,1 mg/kg	I.V. dosis inicial: 0,5 mg  titulación lenta según sea necesario: I.M. 0,025- 0,05 mg/kg	<b>Rectal &gt;6 meses</b> 0,3- 0,5 mg/kg  <b>I.M. De 1 a 15 años</b> 0,08 – 0,2 mg/kg
<b>Anestesia - Inducción</b>	I.V. 0,15 – 0,2 mg/kg (0,3- 0,35 sin premedicación)	I.V. 0,05- 0,15 mg/kg (0,15- 0,3 sin premedicación)	
<b>Componente sedante en anestesia combinada</b>	I.V. dosis intermitentes de 0,03 – 0,1mg/kg o  infusión continua de 0,03- 0,1mg/kg/h	I.V. dosis menos a las recomendadas para adultos < 60 años	

<b>Sedación en UCI</b>	<b>I.V.</b> dosis de carga: 0,03- 0,3 mg/kg en incrementos de 1 a 2,5 mg  dosis de mantenimiento: 0,03- 0,2 mg/kg/h	<b>I.V. En neonatos &lt; 32 semanas de edad gestacional</b> 0,03 mg/kg/h  <b>I.V. En neonatos &gt; 32 semanas y niños hasta 6 meses</b> 0,06 mg/kg/h  <b>I.V. En pacientes &gt; 6 meses</b> Dosis de carga: 0,05 – 0,2 mg/kg  Dosis de mantenimiento: 0,06- 0,12 mg/kg/h
------------------------	--	---

### Dosis de sedación consciente

Para la sedación consciente antes del diagnóstico o la intervención quirúrgica, midazolam es administrado por vía intravenosa. La dosis debe ser individualizada y titulada, y no debe ser administrada por una rápida o única inyección en bolo. El inicio de la sedación puede variar individualmente dependiendo del estado físico del paciente y las circunstancias detalladas en la dosificación. (ej.: velocidad de administración, cantidad de dosis).

De ser necesario dosis posteriores serán administradas dependiendo de la necesidad individual. El inicio de la acción es aproximadamente 2 minutos después de la inyección. El efecto máximo se obtiene aproximadamente entre los 5 y 10 minutos.

### Adultos

La inyección intravenosa de midazolam debe ser administrada lentamente a una tasa de 1 mg en 30 segundos aproximadamente.

*En adultos con una edad menor a 60 la dosis inicial es 2 a 2,5 mg administrados entre 5 a 10 minutos antes de comenzar el procedimiento. Dosis posteriores de 1mg se pueden administrar cuando sea necesario. La dosis media total se encuentra en un rango de 3,5 a 7,5 mg. Usualmente no son necesarias dosis totales superiores a 5 mg.*

*En adultos mayores de 60 años debilitados o enfermos crónicos, la dosis inicial debe ser reducida de 0,5 a 1 mg y administrada entre 5-10 minutos antes del procedimiento. Se pueden administrar dosis posteriores de 0,5-1mg cuando sea necesario.*

Debido a que en estos pacientes la dosis máxima puede alcanzarse más lentamente, una dosis adicional de midazolam debe ser administrada muy lenta y cuidadosamente. Usualmente no son necesarias dosis totales mayores a 3,5 mg.

### Niños

Administración intravenosa: midazolam debe ajustarse lentamente de acuerdo al efecto clínico deseado. La dosis inicial de midazolam debe ser administrada durante 2 a 3 minutos. Se debe esperar entre 2 a 5 minutos para evaluar completamente el efecto sedativo antes de iniciar el procedimiento o repetir la dosis.

Si es necesaria más sedación, continuar la valoración con pequeños incrementos hasta lograr el nivel de sedación apropiado. Infantes y niños menores de 5 años de edad pueden requerir dosis sustancialmente más altas (mg/kg) que niños mayores o adolescentes.

Los pacientes pediátricos menores a 6 meses de edad son particularmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias e hipoventilación. Por esta razón, el uso de la sedación consciente en niños menores a 6 meses de edad no es recomendada.

Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad: dosis inicial 0,05- 0,1 mg/kg. Puede ser necesaria una dosis total de hasta 0,6 mg/kg para alcanzar el punto deseado, pero la dosis total no debe exceder los 6 mg. Una sedación prolongada y riesgos de hipoventilación pueden estar relacionados con dosis mayores.

Pacientes pediátricos de 6 a 12 años de edad: 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. Una sedación prolongada y riesgo de hipoventilación puede estar asociada a dosis mayores.

Pacientes pediátricos de 12 a 16 años de edad: deben ser medicados como adultos.

#### Administración rectal

La dosis total comúnmente utilizada de midazolam varía entre 0,3- 0,5 mg/kg. La administración rectal de la solución de la ampolla se realiza con un aplicador plástico fijo en la punta de la jeringa. Si el volumen a administrar es demasiado pequeño, se podrá agregar agua para completar a volumen 10 ml. La dosis deberá ser administrada de manera completa y la administración rectal a repetición deberá evitarse.

#### Administración Intramuscular

Las dosis utilizadas varían entre 0,05 y 0,15 mg/kg. Habitualmente no es necesaria una dosis total mayor a 10 mg. Esta ruta debe ser usada sólo en casos excepcionales debido a que la inyección intramuscular es dolorosa.

En niños con un peso menor a 15 kg, las soluciones de midazolam con concentraciones mayores a 1mg/ml no son recomendadas. Concentraciones mayores deben ser diluidas a 1 mg/ml.

#### Dosis para Anestesia

##### **Premedicación**

Premedicación con Midazolam administrada poco antes de un procedimiento produce sedación (la inducción del sueño o somnolencia y falta de aprehensión) y deterioro de la memoria preoperatorio.

Midazolam también puede ser administrado en combinación con anticolinérgicos. Para esta indicación midazolam se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular, profundo en una gran masa muscular 20 a 60 minutos antes de la inducción de la anestesia, o preferentemente vía rectal en niños.

Es obligatorio el estrecho y continuo monitoreo después de la administración de la premedicación ya que la sensibilidad interindividual varía y pueden desarrollarse síntomas de sobredosis.

#### Adultos

Para la sedación preoperatoria y para el deterioro de la memoria de los procesos preoperatorios, la dosis recomendada para adultos menores de 60 años de estado físico I y II según la ASA (asociación americana de anestesiólogos) es 1- 2 mg intravenosa, repitiéndose según necesidad o 0,07 a 0,1 mg/ kg administrado intramuscular.

La dosis debe ser reducida e individualizada cuando midazolam se administra a adultos mayores de 60 años, debilitados o enfermos crónicos. La dosis intravenosa inicial recomendada es 0,5 mg y debe ser valorada lentamente según sea necesario. La dosis recomendada para la administración intramuscular es de 0,025 a 0,05 mg/kg.

En caso de administración concomitante con narcóticos la dosis de midazolam debe ser reducida. La dosis usual es de 2 a 3 mg.

### Pacientes pediátricos

Neonatos y niños hasta 6 meses de edad:

El uso en niños menores a 6 meses no se recomienda ya que la información disponible es limitada.

Niños mayores de 6 meses de edad:

### Administración rectal

La dosis total comúnmente utilizada de midazolam varía entre 0,3- 0,5 mg/kg y deberá ser administrada 15 a 30 minutos antes de la inducción de la anestesia. La administración rectal de la solución de la ampolla se realiza con un aplicador plástico fijo en la punta de la jeringa. Si el volumen a administrar es demasiado pequeño, se podrá agregar agua para completar a volumen 10 ml.

### Administración intramuscular

Como la inyección intramuscular es dolorosa, este medio debe utilizarse sólo en casos excepcionales. Sin embargo, una dosis intramuscular de midazolam entre 0,08 a 0,2 mg/kg ha demostrado ser efectiva y segura. En niños entre 1 y 15 años son necesarias dosis proporcionalmente mayores que en los adultos en relación con el peso corporal.

No son recomendadas las soluciones de midazolam con concentraciones mayores a 1mg/ml en niños con un peso menor a 15 kg. Concentraciones mayores deben ser diluidas a 1 mg/ml.

### Inducción

#### Adultos

Si midazolam es usado para la inducción de la anestesia antes de que se hayan administrado otros agentes anestésicos, la respuesta individual es variable. La dosis se debe ajustar al efecto deseado, de acuerdo a la edad del paciente y su estado clínico.

Cuando midazolam se usa antes o en combinación con otros agentes para inducir la anestesia ya sea por vía intravenosa o por inhalación, la dosis inicial de cada agente debe ser reducida significativamente, a veces a menos del 25% de la dosis inicial habitual de los agentes individuales.

El nivel deseado de anestesia se logra con un ajuste gradual. La dosis de inducción intravenosa de midazolam se debe ir incrementando lentamente. Cada incremento no mayor a 5 mg deben inyectarse durante 20 a 30 segundos, dejando 2 minutos entre los incrementos sucesivos.

En *adultos premedicados menores a 60 años* una dosis intravenosa de 0,15 a 0,2 mg/kg suele ser suficiente.

En *adultos no premedicados menores a 60 años* la dosis debe ser mayor (0,3 a 0,35 mg/kg i.v.) Si fuera necesario para completar la inducción, se podrán utilizar incrementos de aproximadamente un 25% de la dosis inicial del paciente.

La inducción puede en cambio ser completada con anestésicos inhalatorios. En casos de resistencia, una dosis total de hasta 0,6 mg/kg puede ser utilizada para la inducción, pero tales dosis pueden prolongar la recuperación.

En *adultos premedicados mayores a 60 años*, debilitados o enfermos crónicos, la dosis debe reducirse significativamente ej.: hasta 0,05-0,15 mg/kg administrada por vía intravenosa durante 20-30 segundos y dejando 2 minutos para observar el efecto.

*Adultos no premedicados mayores a 60 años* usualmente necesitan más midazolam para la inducción, se recomienda una dosis inicial de 0,15 a 0,3 mg/kg. Pacientes no premedicados con una enfermedad sistémica severa u otra debilitación, usualmente requiere menos midazolam para la inducción. Una dosis inicial de 0,15-0,25 mg/kg suele ser suficiente.

### **Componente sedante en anestesia combinada**

#### ***Adultos***

Midazolam puede ser administrado como un componente sedante en anestesia combinada, ya sea en pequeñas dosis intermitentes intravenosas (entre 0,03-0,1 mg/kg) o por infusión intravenosa continua de midazolam (entre 0,03-0,1 mg/kg/h) por lo general en combinación con analgésicos. La dosis y los intervalos entre dosis varían de acuerdo a la reacción individual de cada paciente.

En *adultos mayores a 60 años*, debilitados o enfermos crónicos, se necesitarán dosis de mantenimiento menores.

### **Sedación en Unidad de cuidados intensivo**

El nivel deseado de anestesia se logra con un ajuste gradual de midazolam seguido por una infusión continua o intermitente en bolos, de acuerdo a la necesidad clínica, el estado físico, edad y medicación concomitante.

### **Adultos**

Dosis de carga intravenosa: 0,03 a 0,3 mg/kg debe ser administrado con incrementos lentos. Cada incremento de 1 a 2,5 mg debe ser inyectado durante 20 a 30 segundos permitiendo 2 minutos entre incrementos sucesivos. En pacientes hipovolémicos, en situación de vasoconstricción o hipotérmicos la dosis de carga debe ser reducida u omitida.

Cuando midazolam es administrado con analgésicos fuertes, los últimos deben administrarse primero para que los efectos sedantes de Midazolam puedan ser evaluados en forma segura, después de confirmar cualquier sedación causada por los analgésicos.

Dosis intravenosa de mantenimiento: pueden variar entre 0,03 a 0,2 mg/kg/h. En pacientes hipovolémicos, en situación de vasoconstricción o hipotérmicos la dosis de mantenimiento debe ser reducida. El nivel de sedación debe ser evaluado regularmente. Para sedaciones a largo plazo, se puede desarrollar tolerancia y la dosis puede tener que ser incrementada.

### **Neonatos y niños de hasta 6 meses de edad**

Midazolam debe ser administrada como una infusión intravenosa continua, comenzando desde 0,03 mg/kg/h en neonatos con una edad gestacional < a 32 semanas, o 0,06 mg/kg/h en neonatos con una edad gestacional > a 32 semanas y niños hasta 6 meses.

Dosis intravenosas de carga no están recomendadas en infantes prematuros, neonatos y niños de hasta 6 meses, sino que la infusión puede ser administrada más rápidamente durante las primeras horas para alcanzar el nivel terapéutico en plasma. La velocidad de infusión debe ser cuidadosa y frecuentemente evaluada, particularmente después de las primeras 24 horas con el fin de administrar la dosis más baja y efectiva posible y reducir el potencial de acumulación del fármaco.



Se requiere un seguimiento cuidadoso de la frecuencia respiratoria y la saturación del oxígeno.

Niños mayores de 6 meses de edad

En pacientes pediátricos intubados y ventilados artificialmente una dosis de carga intravenosa de 0,05 a 0,2 mg/kg debe ser administrada lentamente durante al menos 2 ó 3 minutos para establecer el efecto clínico deseado.

Midazolam no debe ser administrado como una dosis intravenosa rápida. La dosis de carga es seguida por una infusión intravenosa continua de 0,06 a 0,12 mg/kg/h.

La velocidad de infusión puede aumentarse o reducirse (generalmente en un 25% de la velocidad de infusión inicial o posterior) según sea necesario, o pueden administrarse dosis intravenosas suplementarias de midazolam para aumentar o mantener el efecto deseado.

Cuando se inicia una infusión con midazolam en pacientes hemodinámicamente comprometidos, la dosis de carga usual debe ser evaluada en pequeños incrementos y los pacientes deben ser monitoreados por inestabilidad hemodinámica ej.: hipotensión. Estos pacientes son también vulnerables al efecto depresor respiratorio de midazolam y requieren un seguimiento cuidadoso de la frecuencia respiratoria y la saturación del oxígeno.

En infantes prematuros, neonatos y niños con un peso menor a 15 kg, las soluciones de midazolam con concentraciones mayores a 1mg/ml no son recomendadas. Concentraciones mayores deben ser diluidas a 1 mg/ml.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 10ml/min) la farmacocinética del midazolam libre tras una única dosis intravenosa es similar en aquella reportada en pacientes sanos.

Sin embargo, después de una infusión prolongada en pacientes de terapia intensiva, la duración media del efecto sedante en la población con deterioro renal aumento considerablemente, probablemente debido a la acumulación de  $\alpha$ -hidroximidazolam glucurónico.

No hay información específica para pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min) administrados con midazolam para la inducción de la anestesia.

### **Insuficiencia hepática**

La insuficiencia hepática reduce el clearance de midazolam intravenoso con un posterior aumento de su vida media. Por lo tanto los efectos clínicos pueden ser más fuertes y prolongados. La dosis requerida de midazolam puede reducirse y debe establecerse un correcto seguimiento de los signos vitales.

### **CONTRAINDICACIONES**

Pacientes con hipersensibilidad a las benzodiazepinas o a cualquier excipiente del producto.

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

### **ADVERTENCIAS**

Midazolam debe ser administrado sólo por médicos con experiencia en un entorno completamente equipado para el monitoreo y soporte de las funciones respiratorias y cardiovasculares y por personas específicamente entrenadas en el reconocimiento y manejo de efectos adversos esperados incluyendo resucitación cardiaca y respiratoria.

Se han reportado eventos cardiorespiratorios serios. Estos incluyeron depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio y/o paro cardiaco. Estos eventos potencialmente mortales son más probables cuando la inyección se administra demasiado rápido o cuando se administra una dosis alta.

Se procederá con especial precaución en la indicación de sedación consciente en pacientes con alteración de la función respiratoria.

Los pacientes pediátricos menores a 6 meses de vida son particularmente vulnerables a obstrucciones de las vías aéreas e hipoventilación, por lo tanto es esencial el ajuste de la dosis con pequeños incrementos según el efecto clínico y la vigilancia de la saturación de oxígeno y la frecuencia respiratoria.

Cuando midazolam se utiliza para premedicación, es obligatoria una adecuada observación del paciente tras la administración debido a que la sensibilidad interindividual varía y pueden desarrollarse síntomas de sobredosis.

Deberá tenerse un cuidado especial cuando se administre midazolam a pacientes de alto riesgo:

- Adultos mayores de 60 años
- Pacientes debilitados o enfermos crónicos : Pacientes con insuficiencia respiratoria crónica; Pacientes con insuficiencia renal crónicas, insuficiencia hepática o cardíaca; Pacientes pediátricos especialmente aquellos con inestabilidad cardiovascular

Estos pacientes de alto riesgo requieren dosis reducidas y deben ser continuamente monitoreados para detectar signos precoces de alteraciones de las funciones vitales.

Como con cualquier sustancia con propiedades depresoras del SNC y/o con propiedades miorelajantes, debe tenerse especial precaución cuando se administra midazolam a un paciente con miastenia gravis.

#### Tolerancia

Se han reportado algunos casos de pérdida de eficacia cuando se utiliza midazolam para una sedación prolongada en unidad de cuidados intensivos.

#### Dependencia

Cuando midazolam se administra para una sedación prolongada en unidad de cuidados intensivos se debe tener en cuenta que puede desarrollarse dependencia física. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y duración del tratamiento; también es mayor en pacientes con antecedentes médicos de alcoholismo y abuso de drogas.

#### Síntomas de abstinencia

Durante el tratamiento prolongado con midazolam en unidad de cuidados intensivos, se puede desarrollar dependencia física. Por lo tanto, una finalización abrupta del tratamiento va a estar acompañada de síntomas de abstinencia.

Pueden ocurrir los siguientes síntomas: dolores de cabeza, dolores musculares, ansiedad, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, insomnio de rebote, cambios de humor, alucinaciones y convulsiones. Debido a que el riesgo de padecer síntomas de abstinencia es mayor con una finalización abrupta del tratamiento, se recomienda reducir las dosis gradualmente.

### Amnesia

Midazolam causa anterógrada amnesia (este efecto es frecuentemente muy deseado antes o durante procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico), la duración de la cual está directamente relacionada a la dosis administrada. Una amnesia prolongada puede presentar problemas en pacientes ambulatorios, cuya alta está programada después de la intervención.

Después de recibir midazolam vía parenteral, los pacientes deben ser dados de alta del hospital o sala de consulta sólo si van acompañados de alguien que los atienda.

### Reacciones paradójicas

Con el midazolam se han informado la aparición de reacciones paradójicas como agitación, movimientos involuntarios (incluyendo convulsiones tónico/clónicas 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 han descrito en niños y ancianos.

### Eliminación alterada de midazolam

La eliminación de midazolam se puede ver alterada en pacientes que están recibiendo medicamentos que inhiben o inducen CYP3A4 y la dosis de midazolam puede necesitar ser ajustada adecuadamente.

La eliminación de midazolam se puede ver afectada también en pacientes con disfunciones hepáticas, trastornos cardíacos y en neonatos.

### Niños prematuros y neonatos

Debido a un aumento en el riesgo de apnea, se aconseja extremo cuidado cuando se sedan pacientes prematuros no intubados o aquellos que lo han sido. Se requiere un cuidadoso seguimiento del ritmo respiratorio y la saturación de oxígeno.

Debe evitarse la inyección rápida en pacientes neonatos.

Los neonatos tienen las funciones orgánicas reducidas o inmaduras y son también vulnerables a efectos respiratorios profundos y/o prolongados de midazolam.

Se han reportado efectos hemodinámicos adversos en pacientes pediátricos con inestabilidad cardiovascular, la administración intravenosa rápida debe evitarse en estos pacientes.

#### Pacientes pediátricos menores a los 6 meses

En esta población el midazolam está indicado únicamente para sedación en unidad de cuidados intensivos. Los niños 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.

#### Uso concomitante de alcohol y supresores del SNC

Debe evitarse el uso concomitante de midazolam con alcohol y/o supresores del sistema nervioso central. Tal uso concomitante tiene el potencial de aumentar los efectos clínicos del midazolam, incluyendo posiblemente sedación severa o depresión respiratoria clínicamente relevante.

#### Antecedentes médicos de alcoholismo o abuso de fármacos

El midazolam, al igual que otras benzodiazepinas, debe evitarse en pacientes con antecedentes médicos de alcoholismo o abuso de fármacos.

#### Criterio para dar de alta

Después de recibir midazolam, los pacientes deben ser dados de alta únicamente cuando lo indique el médico encargado del tratamiento y siempre que estén acompañados por alguien que los atienda. Se recomienda que el paciente será acompañado en su retorno al hogar después de ser dado de alta.

### **PRECAUCIONES**

#### Interacciones farmacocinéticas

Midazolam es metabolizado por enzimas CYP3A4. Inhibidores e inductores de CYP3A4 tienen el potencial de incrementar y reducir respectivamente las concentraciones plasmáticas y, en consecuencia, los efectos de midazolam por lo que se requiere ajuste de la dosis.

Las interacciones farmacocinéticas con inhibidores o inductores de CYP3A4 son más pronunciadas en la administración oral de midazolam comparada con la administración i.v., en particular desde que se conoce que los citocromos CYP3A4 también existen en el tracto gastrointestinal superior.

Esto es, porque por vía oral tanto el clearance como la biodisponibilidad se ven alterados mientras que por vía parental sólo se ve alterado el clearance sistémico. Luego de una única dosis de midazolam intravenosa, la consecuencia en el efecto clínico máximo debido a los inhibidores de las enzimas CYP3A4 será menor mientras que la duración del efecto puede verse prolongado.

Sin embargo, después de una dosis prolongada de midazolam, ambas magnitud y duración del efecto se verán incrementadas en presencia de inhibidores de CYP3A4.

No hay estudios disponibles sobre la modulación de los citocromos 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 intravenoso.

Por lo tanto, se recomienda vigilar cuidadosamente los efectos clínicos y los signos 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 infusiones de midazolam a dosis altas o a largo plazo a pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4, por ejemplo en cuidados intensivos, puede resultar en 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.

No se conoce que el midazolam afecte a la farmacocinética de otros fármacos.

### **Drogas que inhiben las enzimas CYP3A4**

#### Azoles antifúngicos

Ketoconazol aumenta 5 veces las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso mientras que la vida media 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 intravenosa 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 intravenoso, aunque en menor magnitud.

Voriconazol aumenta 3 veces la exposición del midazolam intravenoso mientras que la vida media de eliminación aumentó alrededor de 3 veces.

Fluconazol/itraconazol aumentan de 2 a 3 veces las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso, además de aumentar la vida media terminal de 2-4 veces en el caso del itraconazol y de 1-5 veces en el caso del fluconazol.

Posaconazol aumenta las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso 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

Midazolam Ampollas no está indicado para su administración por vía oral.

### Antibióticos macrólidos

Eritromicina aumenta las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso aproximadamente 1,6-2 veces, con un aumento de la vida media terminal del midazolam de 1,5 a 1,8 veces.

Claritromicina aumenta las concentraciones plasmáticas del midazolam hasta 2,5 veces, con un aumento de la vida media terminal de 1,5 a 2 veces.

### Información adicional sobre el midazolam oral

Roxitromicina: Si bien no hay información disponible sobre la roxitromicina con midazolam intravenoso, el leve efecto sobre la vida media de los comprimidos orales de midazolam, con un incremento del 30%, indica que los efectos de la roxitromicina sobre el midazolam intravenoso pueden ser leves.

### Inhibidores de la proteasa del VIH

Saquinavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH: 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 vida media terminal. Si el midazolam parenteral se administra de forma concomitante con inhibidores de la proteasa de VIH, el tratamiento debe seguir las condiciones descriptas en la sección anterior para antifúngicos azólicos, como el ketoconazol.

### Información adicional sobre el midazolam oral

En base a los datos de otros inhibidores de CYP3A4, cabe esperar que las concentraciones plasmáticas del midazolam sean significativamente más altas cuando el midazolam se administra por vía oral. Por tanto, no deben administrarse inhibidores de la proteasa de forma concomitante con midazolam administrado por vía oral.

### Bloqueadores de canales de Calcio

Diltiazem: Una dosis única de diltiazem aumentó las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso en alrededor de un 25% y la vida media terminal se prolongó en un 43%.



#### Información adicional sobre el midazolam oral

Verapamilo y Diltiazem aumentaron las concentraciones plasmáticas del midazolam oral 3 y 4 veces, respectivamente. La vida media terminal del midazolam se incrementó en un 41% y 49%, respectivamente.

#### Diversos fármacos / plantas medicinales

Atorvastatina demostró un aumento de 1,4 veces de las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso en comparación con el grupo control.

#### Información adicional sobre el midazolam oral

Nefazodona aumentó 4,6 veces las concentraciones plasmáticas del midazolam oral, con un aumento de la vida media terminal de 1,6 veces.

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 vida media terminal de aproximadamente 2 veces.

#### Fármacos inductores de CYP3A

Rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso en un 60% aproximadamente después de 7 días de administración de Rifampicina 600 mg oral. La vida media terminal se redujo en aproximadamente un 50%-60%.

#### Información adicional sobre el midazolam oral

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  $\alpha$ -hidroximidazolam generado por CYP3A4 confirma su efecto inductor de CYP3A4.

### Hierbas y alimentos

La hierba de San Juan disminuye las concentraciones plasmáticas del midazolam en un 20%-40% aproximadamente, con una disminución de la vida media terminal de alrededor del 15%-17%. Dependiendo del extracto de hipérico, el efecto inductor de CYP3A4 puede variar.

### Interacciones droga-droga

La administración concomitante de midazolam con otros sedantes/hipnóticos y agentes supresores 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. Se recomienda fuertemente evitar el consumo de alcohol en caso de administración de midazolam

El midazolam disminuye la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos inhalatorios.

### Incompatibilidades

Midazolam es incompatible con soluciones alcalinas (debido a la reducción de la solubilidad y precipitación de midazolam). Se debe chequear la compatibilidad de midazolam si se pretende administrar con otras drogas

Información publicada prueba que la inyección de midazolam es incompatible con inyecciones alcalinas como algunos antibióticos y esteroides, bumetanida, furosemida, omeprazol sódico, bicarbonato de sodio y tiopental sódico.

Es también incompatible con aciclovir, albumina, amoxicilina sódica, ampicilina sódica, alteplasa, acetazolam disódico, ceftazidima, dexametasona fosfato sódico, diazepam, enoximona, acetato de flecainida, flucloxacilina sódica, fluorouracilo, hidrocortisona succinato sódico, imipenem, mezlocilina de sodio, nafcilina, fenobarbital sódico, fenitoína sódica, canrenoato de potasio, sulbactam sódico, teofilina, trometamol, urokinasa, dimenhidrinato, foscarnet sódico, imipenem con cilastina, pentobarbital sódico, clonidina clorhidrato, perfenazina, proclorperazina, ranitidina, trimetoprima-sulfametoxazol,

metotrexato sódico y ciertas soluciones parentales incluyendo soluciones de nutrición parenteral.

No se recomienda la mezcla o dilución con solución de Hartmann, ya que la potencia de midazolam disminuye.

#### Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de midazolam en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican un efecto teratógeno; sin embargo, se ha observado fetotoxicidad, como con otras benzodiazepinas. No se dispone de información sobre embarazos expuestos en 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 cesárea, produce reacciones adversas en la madre o el feto (riesgo de aspiración 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 durante el periodo postnatal.

En consecuencia, no deberá emplearse midazolam durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Es preferible evitar su empleo para la cesárea.

Deberá tenerse en cuenta el riesgo para el recién nacido en caso de administración de midazolam para cualquier intervención quirúrgica próxima al término del embarazo.

El midazolam pasa en pequeñas cantidades a la leche materna. Se deberá aconsejar a las madres en periodo de lactancia que interrumpan la lactancia durante 24 horas después de la administración de midazolam.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Midazolam tiene una gran influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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

El médico deberá decidir cuándo pueden reanudarse estas actividades. Se recomienda que el paciente esté acompañado cuando vuelva a su casa después del alta.

### REACCIONES ADVERSAS

Los siguientes efectos adversos han sido reportados (frecuencia desconocida, no pueden ser estimados por los datos disponibles) por ocurrir tras la administración de midazolam inyectable:

Las categorías de frecuencia son las siguientes:

Muy común:  $\geq 1/10$ ;

Comunes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Poco comunes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$

Raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$

Muy raras:  $< 1/10.000$

Desconocida (no se puede estimar con los datos disponibles)

Tabla 2 – Reacciones adversas

<b>Trastornos del sistema inmune</b>	
Frecuencia desconocida	Hipersensibilidad, angioedema, shock anafiláctico
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuencia desconocida	Estado confusional, humor eufórico, alucinaciones, agitación*, hostilidad*, rabia*, agresividad*, excitación*, dependencia física a drogas y síndrome de abstinencia, abuso
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuencia desconocida	Movimientos involuntarios (incluyendo movimientos tónico/clónicos y temblor muscular)*, hiperactividad* Sedación (prolongada y posoperatoria), estado de atención disminuida, somnolencia, dolor de cabeza, mareos, ataxia, amnesia anterógrada**, cuya duración es dosis dependiente Convulsiones en infantes prematuros y neonatos Convulsiones por abstinencia a la droga
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Frecuencia desconocida	Paro cardíaco, bradicardia

<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuencia desconocida	Hipotensión, vasodilatación, tromboflebitis, trombosis
<b>Trastornos respiratorios</b>	
Frecuencia desconocida	Depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio, disnea, laringoespasma, hipo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuencia desconocida	Náuseas, vómitos, constipación, sequedad bucal
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuencia desconocida	Erupción, urticaria, prurito
<b>Trastornos generales y del sitio de administración</b>	
Frecuencia desconocida	Fatiga, eritema en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección
<b>Injuria, intoxicación y complicaciones procedimentales</b>	
Frecuencia desconocida	Caidas, fracturas***
<b>Circunstancias sociales</b>	
Frecuencia desconocida	Ataques*

\*Se han reportado la aparición de reacciones paradójicas, especialmente en niños y ancianos.

\*\*Se puede dar anestesia anterógrada al final del procedimiento y se han reportado algunos casos de amnesia prolongada

\*\*\*Ha habido reportes de caídas y fracturas en los usuarios de benzodiazepinas. El riesgo de caídas y fracturas se incrementa en aquellos que toman sedantes de manera concomitante (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los ancianos.

-Dependencia: El uso de midazolam -incluso en dosis terapéuticas- puede provocar dependencia física. Después de la administración intravenosa prolongada, la suspensión del producto, especialmente si es abrupta, puede ir acompañada de síntomas de abstinencia, como convulsiones por abstinencia. Se han reportado casos de abuso.

Han ocurrido casos de eventos adversos cardiorrespiratorios severos. Los episodios potencialmente mortales son más probables en adultos de más de 60 años de edad y pacientes con insuficiencia respiratoria o alteración de la función cardíaca preexistente, particularmente cuando la inyección se administra con demasiada rapidez o cuando se administra una dosis elevada

## **SOBREDOSIFICACION**

### Síntomas

Al igual que otras benzodiazepinas, el midazolam causa somnolencia, ataxia, nistagmo y disartria. La sobredosis con midazolam es rara vez mortal si la droga se administra sola, 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.

Las benzodiazepinas aumentan los efectos de otros supresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol.

### Tratamiento

Controlar los signos vitales del paciente e instaurar medidas de soporte según lo indicado por el estado clínico del paciente. En particular, los pacientes pueden necesitar tratamiento sintomático para los efectos cardiorrespiratorios o del sistema nervioso central.

Si se toma por vía oral, se debe evitar una mayor absorción mediante un método apropiado, por ejemplo, tratamiento en el plazo de 1-2 horas con carbón activado.

Si se utiliza carbón activado, se deben proteger las vías respiratorias en los pacientes con somnolencia. En caso de ingestión mixta, puede considerarse el lavado gástrico, aunque no como una medida de rutina.

Si la depresión del sistema nervioso central es intensa, se considerará el uso de flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas. Éste sólo debe ser administrado en condiciones de estrecha vigilancia. Tiene una vida media corta (alrededor de una hora), por lo tanto, los pacientes tratados con flumazenil deberán someterse a vigilancia después de que sus efectos hayan desaparecido.

El flumazenil se debe utilizar con extrema precaución en presencia de fármacos que reducen el umbral convulsivo (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos o fármacos epileptogénicos). Consulte la información de prescripción del flumazenil para obtener más información sobre el uso correcto de este fármaco.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:**

**HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**



DALAM\*



## CONSERVACION

Mantener en su envase original, a temperaturas entre 15 y 30 °C. Protegido de la luz.

## PRESENTACION

Envases conteniendo 6, 25, 50 y 100 ampollas para uso hospitalario exclusivo.

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.  
No se lo recomiende a otras personas."*

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE  
SALUD Y ACCIÓN SOCIAL**

**CERTIFICADO N° 40.178**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. Calle 3 N°519  
Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

**DIRECTOR TECNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico.**

**Elaborado en:  
GEMEPE S.A.  
M.R. PHARMA S.A.  
INSTITUTO BIOLOGICO CONTEMPORANEO S.A.  
GERARDO RAMÓN Y CÍA S.A.I.C.**


**Acondicionado en:  
ARCANO S.A.**

*"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta."*

"Fecha de revisión última....."

28

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
IF-2018-40541636-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-40541676-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 21 de Agosto de 2018

**Referencia:** 3122-18-8 PROSPECTO 3122-18-8 CERT 40178

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.08.21 15:42:56 -03'00'

Maria Liliana Chiesa  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.08.21 15:42:57 -03'00'



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DALAM®  
MIDAZOLAM CLORHIDRATO 15 MG  
Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada PSI IV  
Lote

Industria Argentina  
Vencimiento

### FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada ampolla contiene:

Midazolam (como clorhidrato)	15 mg
Acido clorhídrico fumante	0,004 mg
Cloruro de sodio	24 mg
Edetato disódico (EDTA)	0,30 mg
HCl-1,0N- NaOH 1,0N	c.s.p. pH 3,3
Agua para inyección	3 ml

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Puede haber nueva información. Este prospecto no toma el lugar de hablar con su médico sobre su condición médica o tratamiento.



LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781



LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
RICHMOND



**DALAM®**

## 1- ¿Qué es DALAM® y para qué se utiliza?

Dalam® (midazolam) pertenece a un grupo de medicamentos llamados benzodicepinas. Es un medicamento de corta acción utilizada para la inducción de la sedación (un estado de calma relajada, somnolencia o sueño) y alivia la ansiedad y tensión muscular.

Este medicamento se utiliza para:

- **Sedación consciente** (un estado de calma relajada, somnolencia pero despierto, durante un examen o procedimiento médico) en adultos y niños
- **Sedación** en adultos y niños, en unidades de cuidados intensivos
- **Anestesia** en adultos, usado solo o con otros medicamentos
- **Premedicación** (medicamentos usados para causar relajación, calma o somnolencia antes de un anestésico) en adultos y niños

## 2- ¿Qué es lo que debería saber antes de usar DALAM®?

No se le debe administrar Dalam® si Ud.:

- Es alérgico (hipersensible) a alguno de los ingredientes del medicamento
- Es alérgico a otras benzodicepinas, como diazepam o nitrazepam
- Tiene problemas respiratorios severos y se le va a administrar Dalam® para sedación consciente.

No se le debe administrar Dalam® si alguno de los anteriores ítems se aplican a Ud. Si no está seguro, consulte a su médico antes de que se le administre este medicamento.

Tome precauciones con Dalam® especialmente en caso de:

### Niños y bebés

Si se le va a administrar este medicamento a su hijo:

- Es muy importante que comunique a su médico si su hijo tiene trastornos cardiovasculares (problemas cardíacos). Su hijo será monitoreado cercanamente y la dosis se ajustará especialmente.
- Los niños deberán ser monitoreados de cerca. Los infantes y bebés menores a 6 meses de edad serán monitoreados en su respiración y niveles de oxígeno

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elina Zili  
Apodada



Laboratorios  
**RICHMOND**



**DALAM®**

### **Adultos**

Antes de que se le administre Dalam®, comunique a su médico si:

- Tiene más de 60 años de edad
- Tiene una enfermedad crónica (como problemas respiratorios o de riñón, hígado o problemas cardíacos)
- Está debilitado (tiene una enfermedad que lo hace sentirse muy débil, agotado o con poca energía)
- Tiene miastenia gravis (una enfermedad neuromuscular que causa debilidad muscular)
- Toma de manera regular grandes cantidades de alcohol o ha tenido problemas con el uso de alcohol en el pasado
- Está embarazada o cree que podría estarlo

Si alguno de los ítems anteriores se aplican a Ud., o si no está seguro, consulte a su médico antes de que se le administre Dalam®.

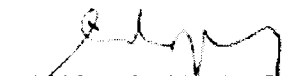
### **Uso de otros medicamentos**

Comuniqué a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluyendo medicamentos de venta libre o medicamentos herbales.

Deberá darle importancia a esto ya que el uso de más de un medicamento a la vez puede aumentar o disminuir el efecto de los medicamentos involucrados.

Comuniqué a su médico especialmente si toma:

- Tranquilizantes (para la ansiedad o para ayudarlo a dormir)
- Hipnóticos (medicamentos que le ayudan a dormir)
- Sedantes (lo hacen sentir relajado o adormecido)
- Antidepresivos (medicamentos para la depresión)
- Analgésicos narcóticos (medicamentos para el dolor muy fuertes)
- Antihistamínicos (usados para tratar alergias)
- Medicamentos para tratar infecciones fúngicas (ketoconazol, voriconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol)
- Antibióticos macrólidos (como eritromicina o claritromicina)
- Dilitazem (usado para tratar la presión sanguínea alta)
- Medicamentos para el VIH llamados inhibidores de la proteasa (como saquinavir)

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



**Laboratorios  
RICHMOND**



**DALAM®**

- Atorvastatina (utilizada para tratar el colesterol elevado)
- Rifampicina (usados para tratar infecciones micobacterianas como tuberculosis)
- El medicamento herbal Hierba de San Juan

Si alguno de los ítems anteriores se aplican a Ud., o si no está seguro, consulte a su médico antes de que se le administre Dalam®.

### **Operaciones**

Si Ud. va a recibir un analgésico inhalatorio (uno que Ud. aspira) para una operación o un procedimiento dental, es importante que comunique a su médico o dentista si se le ha administrado Dalam®.

### **Consumo de alcohol**

No tome alcohol si se le ha administrado Dalam®. Esto es porque el consumo de alcohol puede aumentar el efecto sedante de Dalam® y puede causar problemas en su respiración.


### **Embarazo y lactancia**

Comuniqué a su médico si está embarazada, o cree que pueda estarlo. Su médico decidirá si este medicamento es adecuado para Ud.

No dé el pecho por 24 horas luego de recibir Dalam®. Esto es porque Dalam® puede pasar a su leche materna.

### **Manejo y uso de maquinaria**

- No conduzca o use maquinaria hasta que esté recuperado por completo. Su médico deberá avisarle cuando puede realizar estas actividades nuevamente.
- Dalam® puede hacerlo sentirse adormecido, olvidadizo o afectar su concentración y coordinación. Esto puede afectar su desempeño en tareas que requieren habilidad como conducir o utilizar maquinaria
- Deberá ser acompañado a su casa por un adulto responsable posterior a su tratamiento, siempre

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**



**DALAM®**

### 3- ¿Cómo debería usar DALAM®?

Dalàm® deberá ser administrado por profesionales de la salud únicamente (doctores, enfermeras). Se deberá administrar en un lugar (hospital, clínica o quirófano) equipado para el monitoreo y apoyo de la respiración, corazón y circulación (función cardiovascular) del paciente y reconocer los signos y manejar los efectos secundarios esperados para la anestesia.

#### **Dosis estándar de adulto**

Su médico decidirá cuál es la dosis adecuada para Ud. La dosis que le será administrada dependerá de por qué se lo está tratando y el tipo de sedación que necesite. Su peso, edad, estado general de salud, como responde a Dalam® y si necesita otros medicamentos a la vez van a influenciar la dosis que se le administre.

Si necesita analgésicos fuertes, se le administrarán éstos primero y luego se le administrará Dalam®. La dosis se ajustará especialmente a Ud.

#### **Dalam® puede serle administrado en una de cuatro vías:**

- Por inyección lenta en una vena (inyección intravenosa)
- A través de un tubo en una de sus venas (infusión intravenosa)
- Por inyección en un músculo (inyección intramuscular)
- En su recto (vía rectal)

Siempre deberá ser llevado a su casa por un adulto responsable posterior a su tratamiento.

#### **Niños y bebés**

- En infantes y bebés menores de 6 meses de edad, Dalam® está recomendado únicamente para sedación en unidades de cuidados intensivos. La dosis será administrada de forma gradual en una vena.
- Niños de 12 años o menores serán, en general, administrados Dalam® en una vena. Cuando Dalam® se utiliza para premedicación (para causar relajación, calma o adormecimiento antes el uso de un anestésico) podrá ser administrado en el recto.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Emilia Zani  
Apodada



**Laboratorios  
RICHMOND**



**DALAM®**

**Si recibe más Dalam® del que debería:**

Su medicamento le será administrado por un médico o enfermera. Si se le administra accidentalmente más Dalam® Ud. podrá:

- Sentirse adormecido
- Perder su coordinación (ataxia) y reflejos
- Tener problemas del habla (disartria)
- Tener movimientos oculares involuntarios (nistagismo)
- Desarrollar presión arterial baja (hipotensión)
- Dejar de respirar (apnea) y sufrir depresión cardiorespiratoria (latidos cardíacos o respiración lentos o detenidos) y coma

**Discontinuar Dalam®**

Si recibe un tratamiento a largo plazo con Dalam® (se le administra mucho tiempo la medicación) Ud. podrá:


- Volverse tolerante a Dalam®. El medicamento se vuelve menos efectivo y no funciona tan bien para Ud.
- Volverse dependiente a este medicamento y tener síntomas de abstinencia

Su médico reducirá su dosis de manera gradual para evitar que estos efectos le sucedan.

**Síntomas de abstinencia:**

Los medicamentos benzodiazepina, como Dalam®, pueden volverlo dependiente si es que los ha utilizado mucho tiempo (por ejemplo en la unidad de cuidados intensivos). Esto significa que si detiene el tratamiento abruptamente, o disminuye la dosis demasiado rápido, puede desarrollar síntomas de abstinencia. Estos síntomas incluyen:

- Dolor de cabeza
- Dolor muscular
- Sentirse muy preocupado (ansiedad), tenso, agitado, confundido o malhumorado (irritable)
- Problemas para dormir (insomnio)
- Cambios de humor
- Alucinaciones (ver y hasta escuchar cosas que no están allí)
- Convulsiones

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elvira Zini  
Apoderada



**Laboratorios  
RICHMOND**



**DALAM®**

#### **4- ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de DALAM®?**

Como todos los medicamentos, Dalam® puede causar efectos adversos, aunque no le ocurren a todos los pacientes. Los siguientes eventos adversos han sido reportados (frecuencia desconocida).

**Deje de usar Dalam® y vea a un médico de inmediato si nota alguno de los siguientes efectos adversos. Pueden ser mortales y puede necesitar tratamiento médico inmediato:**

- Shock anafiláctico (una reacción alérgica potencialmente mortal). Los signos incluyen erupción repentina, picazón o erupción con relieve (urticaria) e inflamación del rostro, labios y lengua u otras partes del cuerpo. También puede tener falta de aliento, sibilancias o dificultad al respirar
- Ataque cardíaco (paro cardíaco). Los signos incluyen dolor de pecho que se expande a su cuello y hombros y en su brazo izquierdo.
- Problemas respiratorios o complicaciones (a veces causan que deje de respirar)
- Ahogo y bloqueo repentino de las vías aéreas (laringoespasmo)

Los eventos adversos potencialmente mortales ocurren más probablemente en mayores de 60 años de edad y en aquellos que ya tienen dificultades para respirar, problemas cardíacos, en especial si la inyección se administra muy rápido o a una dosis elevada.

#### **Otros eventos adversos posibles**

##### **Problemas del sistema inmune:**

- Reacciones alérgicas generalizadas (reacciones cutáneas, reacciones cardíacas y de la sangre, sibilancias)

##### **Efectos en la conducta:**

- Agitación
- Intranquilidad
- Hostilidad, rabia o agresión
- Excitabilidad

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elmira Zini  
Apoderada



Laboratorios  
**RICHMOND**



**DALAM®**

**Problemas musculares:**

- Espasmos musculares y temblores musculares (temblores en sus músculos que no puede controlar)

**Problemas mentales y del sistema nervioso:**

- Confusión
- Euforia (un sentimiento excesivo de felicidad o excitación)
- Alucinaciones (ver y hasta escuchar cosas que no están allí)
- Somnolencia y sedación prolongada
- Estado de alerta disminuido
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Dificultad para coordinar los músculos
- Convulsiones en infantes prematuros y bebés recién nacidos
- Pérdida de memoria temporal. Qué tanto dura esto dependerá de cuánto Dalam® se le ha administrado. En casos aislados se ha visto prolongada (durante largo tiempo)
- Dependencia a la droga, abuso

**Problemas cardíacos y circulatorios:**

- Baja presión sanguínea
- Ritmo cardíaco lento
- Enrojecimiento de la cara y cuello (ruborización), desmayo o dolor de cabeza

**Problemas respiratorios:**

- Falta de aliento
- Hipo

**Problemas estomacales, intestinales o bucales:**

- Sentir náuseas o vomitar
- Constipación
- Sequedad bucal

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Enza Zini  
Apodada





**Laboratorios  
RICHMOND**



**DALAM®**

**Problemas cutáneos:**

- Erupción
- Urticaria (erupción con relieve)
- Picazón

**Problemas en el sitio de inyección:**

- Enrojecimiento
- Inflamación de la piel
- Coágulos sanguíneos o dolor en el sitio de inyección

**Injuria:**

- Los pacientes que toman medicamentos benzodiazepina están en riesgo de caerse y romperse los huesos. Este riesgo aumenta en los ancianos y en aquellos que toman otros sedantes (incluyendo el alcohol)

**General:**

- Cansancio (fatiga)

**Pacientes ancianos:**

- Los eventos adversos potencialmente mortales ocurren más probablemente en adultos mayores de 60 años de edad y en aquellos que ya tienen dificultades para respirar o problemas cardíacos, en especial cuando la inyección es dada muy rápidamente o la dosis es elevada.

Si alguno de estos eventos adversos le es molesto, o nota algún no incluido en este prospecto, comuníquese con su médico.

Estos no son todos los posibles efectos adversos de **DALAM®**, para más información hable con su médico.

**Comunicación de efectos adversos**

Si tiene cualquiera de los efectos secundarios, hable con su médico. Esto incluye posibles efectos secundarios no mencionados en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Elena Zini  
Apoderada



**Laboratorios  
RICHMOND**



**DALAM®**

**5- Conservación de TAMBUX®**

Mantener en su envase original, a temperaturas entre 15 y 30 °C. Protegido de la luz.

**6- Presentación**

Envases conteniendo 6, 25, 50 y 100 ampollas para uso hospitalario exclusivo.

*"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.  
No se lo recomiende a otras personas."*

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que  
está en la Página Web de la ANMAT:*

*<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT  
responde 0800-333-1234"*

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD Y  
ACCIÓN SOCIAL**

**CERTIFICADO N° 40.178**

**LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F. Calle 3 N°519  
Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires**

**DIRECTOR TÉCNICO: Pablo Da Pos – Farmacéutico**

**Elaborado en:**

**GEMEPE S.A.**

**M.R. PHARMA S.A.**


**INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A.**

**GERARDO RAMÓN Y CÍA S.A.I.C.**

**Acondicionado en:**

**ARCANO S.A.**

**"Fecha de última revisión..."**

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Farm. Myriam Rozenberg  
Co-Directora Técnica  
M.N. 15.781

  
LABORATORIOS RICHMOND  
Lic. Emira Zini  
Apoderada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-40541331-APN-DERM#ANMAT

**CIUDAD DE BUENOS AIRES**  
**Martes 21 de Agosto de 2018**

**Referencia:** 3122-18-8 PACIENTE 3122-18-8 CERT 40178

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.08.21 15:42:21 -03'00'

**Maria Liliana Chiesa**  
Técnico Profesional  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.08.21 15:42:22 -03'00'