



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 07 DE 2020

SESIÓN EXTRAORDINARIA 4 y 21 DE MAYO DE 2020

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM
 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
 3. TEMAS A TRATAR
-
- 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos
 - 3.8. ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, previa verificación del quórum:

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Claudia Yaneth Niño Cordero
Kelly Johana Ospina Velásquez
Judy Hasleidy Martínez Martínez
Cristián Gómez Delgadillo
Sindy Pahola Pulgarin Madrigal
Gicel Karina López González
Judith Del Carmen Mestre Arellano

Secretaria de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos
Leia Esther Hidalgo Urrea

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Actas No. 05-primera y segunda parte de 2020

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. TEMAS A TRATAR

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

**3.4.1.1. ATROVENT® HFA 20 mcg AEROSOL
ATROVENT® SOLUCIÓN PARA INHALAR**

Expediente : 19930893 / 1980804
Radicado : 20201013674 / 20201013677
Fecha : 24/01/2020
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

- Cada dosis contiene Ipratropio bromuro monohidrato equivalente a 0.020 mg de Ipratropio bromuro anhidro
- Cada mL de solución para inhalación contiene 0,25mg de Bromuro de ipratropio

Forma farmacéutica: Solución para inhalación

Indicaciones:
Broncodilatador

Contraindicaciones:

Para el expediente 19930893:

Contraindicaciones:

Atrovent® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la atropina o a sus derivados (como el principio activo bromuro de ipratropio) o a cualquier otro componente del producto.

Advertencias y precauciones especiales:

Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de atrovent®, como lo demuestran raros casos de erupción, urticaria, angioedema, edema orofaríngeo, broncoespasmo y anafilaxia.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que Atrovent® provoque un espasmo paradójico, cuadro potencialmente fatal. En caso de producirse un espasmo paradójico, debe suspenderse de inmediato el uso de Atrovent® y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

Complicaciones oculares

Atrovent® debe usarse con precaución en pacientes con predisposición al glaucoma de ángulo estrecho.

Ha habido informes aislados sobre complicaciones oculares (es decir, midriasis, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, dolor ocular) cuando el bromuro de ipratropio aerosolizado, ya sea solo o en combinación con un agonista beta2-adrenérgico, tomó contacto con los ojos.

El dolor o malestar ocular, visión borrosa, visión de halos o imágenes coloreadas asociados con enrojecimiento ocular por congestión conjuntival y edema corneal, pueden ser signos de

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



glaucoma de ángulo estrecho agudo. En caso de que aparezca cualquiera de estos síntomas, debe iniciarse el tratamiento con gotas mióticas y consultar al especialista de inmediato.

Los pacientes deben recibir información sobre la administración correcta de atrovent®.

Se debe evitar que el vapor entre en los ojos. Dado que la solución para inhalación presurizada se aplica mediante una boquilla y se controla manualmente, el riesgo de que el vapor entre en contacto con los ojos es limitado.

Efectos renales y urinarios

Atrovent® debe usarse con precaución en pacientes con obstrucción preexistente del tracto de salida urinario (p. Ej., hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga).

Alteraciones de la motilidad gastrointestinal

Los pacientes con fibrosis quística pueden ser más propensos a sufrir trastornos de la motilidad gastrointestinal.

Para el expediente 1980804:

Contraindicaciones:

Atrovent® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la atropina o a sus derivados (como el principio activo bromuro de ipratropio) o a cualquier otro componente del producto.

Advertencias y precauciones especiales:

Hipersensibilidad

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de atrovent®, como lo demuestran raros casos de erupción, urticaria, angioedema, edema orofaríngeo, broncoespasmo y anafilaxia.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que Atrovent® provoque un espasmo paradójico, cuadro potencialmente fatal. En caso de producirse un espasmo paradójico, debe suspenderse de inmediato el uso de Atrovent® y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

Complicaciones oculares

Atrovent® debe usarse con precaución en pacientes con predisposición al glaucoma de ángulo estrecho.

Ha habido informes aislados sobre complicaciones oculares (es decir, midriasis, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, dolor ocular) cuando el bromuro de ipratropio aerosolizado, ya sea solo o en combinación con un agonista beta2-adrenérgico, tomó contacto con los ojos.

El dolor o malestar ocular, visión borrosa, visión de halos o imágenes coloreadas asociados con enrojecimiento ocular por congestión conjuntival y edema corneal, pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. En caso de que aparezca cualquiera de estos síntomas, debe iniciarse el tratamiento con gotas mióticas y consultar al especialista de inmediato.

Los pacientes deben recibir información sobre la administración correcta de atrovent®.

Se debe evitar que la solución o el vapor entren en contacto con los ojos. Se recomienda administrar la solución para nebulización mediante una boquilla. Si no se dispone de una boquilla y se usa una máscara para nebulizar, esta debe ajustarse en forma adecuada. Los

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes que puedan tener predisposición a glaucoma deben ser advertidos específicamente para que protejan sus ojos.

Efectos renales y urinarios

Atrovent® debe usarse con precaución en pacientes con obstrucción preexistente del tracto de salida urinario (p. Ej., hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga).

Alteraciones de la motilidad gastrointestinal

Los pacientes con fibrosis quística pueden ser más propensos a sufrir trastornos de la motilidad gastrointestinal.

Efectos locales

Este producto contiene el conservante cloruro de benzalconio y el estabilizante edetato disódico dihidrato. La inhalación de estos componentes puede provocar broncoespasmo en pacientes sensibles con vías aéreas hiperreactivas.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión No. 20150728 allegado mediante radicado No. 20201013674 / 20201013677
- Información para Prescribir No. 0260-01 del 28 de julio de 2015 allegado mediante radicado No. 20201013674 / 20201013677

Nuevas indicaciones:

Para Atrovent® 20mcg, solución para inhalación presurizada:

Atrovent® está indicado como broncodilatador en el tratamiento de mantenimiento del broncoespasmo asociado con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluida bronquitis crónica, enfisema y asma

Para Atrovent® 0.025% solución para nebulización:

Atrovent® está indicado como broncodilatador en el tratamiento de mantenimiento del broncoespasmo asociado con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluida bronquitis crónica y enfisema.

Atrovent® está indicado para el uso concomitante con beta-agonistas inhalados en el tratamiento del broncoespasmo agudo asociado con enfermedad obstructiva crónica, incluidas bronquitis crónica y asma.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Con relación a la solicitud de modificación para Atrovent® 20mcg, solución para inhalación presurizada: Aclarar la solicitud presentada en cuanto al uso propuesto en asma como medicamento de primera línea, toda vez que el interesado no allega los estudios clínicos que sustenten su uso como monoterapia de mantenimiento en asma o dejar claro en la indicación que es adicional al uso de agonistas β 2 adrenérgicos cuando no ha habido respuesta a estos.**

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **En cuanto a la indicación propuesta para el producto Atrovent® 0.025% solución para nebulización: Aclarar la solicitud con relación a su indicación en terapia de mantenimiento, puesto que la Sala considera inconveniente esta indicación considerando la forma de administración (nebulizadores).**

3.4.1.2. AMINOPLASMAL 10% E

Expediente : 20086182
Radicado : 20201026187
Fecha : 12/02/2020
Interesado : B. Braun Medical S.A.

Composición:

Cada 1000 mL de solución contienen: Isoleucina 5,0g; Leucina 8,9g; Lisina clorhidrato 8,56g (equivalente a lisina 6,85g); Metionina 4,4g; Fenilalanina 4,7g; Treonina 4,2g; Triptófano 1,6g; Valina 6,2g; Arginina 11,5g; Histidina 3,0g; Alanina 10,5g; Glicina 12,0g; Ácido Aspártico 5,6g; Ácido Glutámico 7,2g; Prolina 5,5g; Serina 2,3g; Tirosina 0,4g; Acetato de sodio trihidrato 2,858g; Hidróxido de sodio 0,36g; Acetato de potasio 2,453g; Cloruro de magnesio hexahidrato 0,508g; Fosfato de disodio dodecahidrato 3,581g.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Provisión de aminoácidos como sustrato para la síntesis de proteínas en la nutrición parenteral, en casos en los que la nutrición por vía oral o enteral es imposible, insuficiente o está contraindicada.

En la nutrición parenteral, las infusiones de aminoácidos siempre deben combinarse con un adecuado aporte calórico, p. Ej., bajo la forma de infusiones de hidratos de carbono.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a cualquiera de los aminoácidos presentes en la solución. Anomalías congénitas del metabolismo de los aminoácidos. Trastornos circulatorios graves con riesgo de vida (p. Ej., shock). Hipoxia. Acidosis metabólica. Hepatopatía avanzada. Insuficiencia renal grave sin tratamiento mediante hemodiálisis o hemofiltración. Concentraciones plasmáticas elevadas y patológicas de cualquiera de los electrolitos que contiene el producto. Esta solución no debe administrarse a recién nacidos ni a niños menores de dos años. Contraindicaciones generales para la terapia por infusión: insuficiencia cardíaca no compensada. Edema pulmonar agudo. Hiperhidratación.

Precauciones y advertencias: Aminoplasmal 10% E debe administrarse sólo después de una cuidadosa evaluación de los riesgos / beneficios, en casos de trastornos del metabolismo de los ácidos de un origen diferente a los mencionados en las contraindicaciones. En pacientes con insuficiencia hepática o renal, la dosis debe ajustarse según los requerimientos individuales. Debe tenerse cuidado en los pacientes con aumento de la osmolaridad sérica. La deshidratación hipotónica debe corregirse mediante el aporte adecuado de líquidos y electrolitos, antes de la nutrición parenteral. Deben vigilarse a intervalos regulares los electrolitos séricos, la glucemia, el balance de líquidos, el equilibrio ácido-base y la función renal (bun, creatinina). El monitoreo debe incluir también la determinación de proteínas séricas y pruebas de función hepática. Debe tenerse cuidado con la administración de grandes volúmenes de líquidos por infusión a pacientes con insuficiencia cardíaca. Aminoplasmal 10% E puede usarse como parte de un régimen de nutrición parenteral total, en

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



combinación con cantidades adecuadas de suplementos energéticos (soluciones de hidratos de carbono, emulsiones grasas), vitaminas, oligoelementos y electrolitos. El sitio de infusión debe revisarse diariamente en busca de signos de inflamación o infección.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Instrucciones de uso Enero 2020

Nuevas indicaciones:

Aporte de aminoácidos y una cantidad limitada de electrolitos para nutrición parenteral cuando la nutrición oral o enteral no es posible, es insuficiente o está contraindicada. Para adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años.

Nueva dosificación / grupo etario:

La dosis se debe ajustar de acuerdo al requerimiento individual de aminoácidos y líquidos, según el estado clínico del paciente (estado nutricional y/o grado de catabolismo de nitrógeno debido a enfermedad subyacente).

Adultos y adolescentes de 14 a 17 años

Dosis diaria

1,0–2,0 g de aminoácidos/ kg de peso corporal

≅ 10– 20 mL/ kg de peso corporal

≅ 700 - 1400 mL para un paciente de 70 kg

Velocidad máxima de perfusión

0,1 g de aminoácidos/ kg de peso corporal/ h

≅ 1,0 mL/ kg de peso corporal/ h

≅ 1,17 mL/ min para un paciente de 70 kg

Población pediátrica

Recién nacidos, lactantes y niños menores de dos años de edad

Aminoplasmal 10% E está contraindicado en recién nacidos, lactantes y niños menores de dos años de edad.

Niños y adolescentes de 2 a 13 años

Las dosis para los siguientes grupos etarios son valores promedio de orientación. La dosis exacta debe ajustarse individualmente según la edad, etapa de desarrollo y enfermedad prevalente.

Dosis diaria para niños de 2 a 4 años

1,5 g de aminoácidos/ kg de peso corporal

≅ 15 mL/ kg de peso corporal

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis diaria para niños de 5 a 13 años

1,0 g de aminoácidos/ kg de peso corporal

≅ 10 mL/ kg de peso corporal

Niños gravemente enfermos

Para los pacientes gravemente enfermos la ingesta recomendada de aminoácidos puede ser mayor (hasta 3,0 g de aminoácidos/ kg de peso corporal por día).

Velocidad máxima de perfusión

0,1 g de aminoácidos/ kg de peso corporal/ h ≅ 1,0 mL/ kg de peso corporal/ h

Si el requerimiento es mayor o igual a 1,0 g de aminoácidos/kg de peso corporal/día, se debe prestar particular atención a las limitaciones en la ingesta de líquidos. En tales situaciones y para evitar la sobrecarga de líquidos, se podrían utilizar soluciones con un contenido mayor de aminoácidos.

Pacientes con deterioro de la función renal/hepática

La dosis debe ajustarse individualmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Aminoplasmal 10% E está contraindicado en insuficiencia hepática y renal grave en ausencia de terapia de sustitución renal.

Duración del tratamiento

Esta solución puede administrarse mientras esté indicada la nutrición parenteral.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Solamente para perfusión venosa central.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a alguno de los principios activos o de los excipientes.
- Errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos.
- Trastornos de circulación graves con riesgo vital (p. ej. shock).
- Hipoxia.
- Acidosis metabólica.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave en ausencia de terapia de sustitución renal.
- Concentración plasmática elevada o descontrolada de alguno de los electrolitos del medicamento.
- Insuficiencia cardíaca descompensada.
- Edema pulmonar agudo.
- Trastornos del equilibrio hidroelectrolítico.

El medicamento no debe administrarse a recién nacidos, lactantes ni niños menores de dos años de edad, debido a que la composición de aminoácidos no satisface de forma adecuada las necesidades especiales de este grupo pediátrico.

Nuevas precauciones y advertencias:

El medicamento solo debe administrarse después de una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo en los pacientes con trastornos del metabolismo de aminoácidos, cuyo origen sea diferente a lo mencionado en la sección de Contraindicaciones.

Se debe tener cuidado al administrar grandes volúmenes de líquidos de perfusión a pacientes con insuficiencia cardíaca.

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener precaución en pacientes con osmolaridad sérica elevada.

Antes de administrar la nutrición parenteral se deben corregir los trastornos del equilibrio hidroelectrolítico p. ej.: deshidratación hipotónica, hiponatremia, hipopotasemia.

Se deben supervisar con regularidad los electrolitos séricos, la glucosa en sangre, el equilibrio de líquidos, el equilibrio ácido-básico y la función renal.

La supervisión también debe incluir análisis de las proteínas séricas y de la función hepática.

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse cuidadosamente según las necesidades individuales, la gravedad de la insuficiencia del órgano y la terapia establecida de sustitución renal (hemodiálisis, hemofiltración, etc.).

En pacientes con insuficiencia hepática, la dosis debe ajustarse cuidadosamente según las necesidades individuales y la gravedad de la insuficiencia del órgano.

Las soluciones de aminoácidos son solo un componente de la nutrición parenteral. También se deben administrar sustratos de energía no proteica, ácidos grasos esenciales, electrolitos, vitaminas, líquidos y oligoelementos para que la nutrición parenteral sea completa.

Nuevas reacciones adversas:

Especialmente al inicio de la nutrición parenteral se pueden producir reacciones adversas asociadas a la nutrición en general y no específicamente al medicamento.

Para evaluar las reacciones adversas, se han considerado las siguientes frecuencias como referencia:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy rara ($1/10.000$)

Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico

Desconocida: reacciones alérgicas

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuente: náuseas, vómitos

Reporte de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Instrucciones de uso Enero 2020**

Nuevas indicaciones:

Aporte de aminoácidos y una cantidad limitada de electrolitos para nutrición parenteral cuando la nutrición oral o enteral no es posible, es insuficiente o está contraindicada. Para adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años.

Nueva dosificación / grupo etario:

La dosis se debe ajustar de acuerdo al requerimiento individual de aminoácidos y líquidos, según el estado clínico del paciente (estado nutricional y/o grado de catabolismo de nitrógeno debido a enfermedad subyacente).

Adultos y adolescentes de 14 a 17 años

Dosis diaria

1,0–2,0 g de aminoácidos/ kg de peso corporal

± 10 – 20 mL/ kg de peso corporal

± 700 - 1400 mL para un paciente de 70 kg

Velocidad máxima de perfusión

0,1 g de aminoácidos/ kg de peso corporal/ h

± 1,0 mL/ kg de peso corporal/ h

± 1,17 mL/ min para un paciente de 70 kg

Población pediátrica

Recién nacidos, lactantes y niños menores de dos años de edad

Aminoplasmal 10% E está contraindicado en recién nacidos, lactantes y niños menores de dos años de edad.

Niños y adolescentes de 2 a 13 años

Las dosis para los siguientes grupos etarios son valores promedio de orientación. La dosis exacta debe ajustarse individualmente según la edad, etapa de desarrollo y enfermedad prevalente.

Dosis diaria para niños de 2 a 4 años

1,5 g de aminoácidos/ kg de peso corporal

± 15 mL/ kg de peso corporal

Dosis diaria para niños de 5 a 13 años

1,0 g de aminoácidos/ kg de peso corporal

± 10 mL/ kg de peso corporal

Niños gravemente enfermos

Para los pacientes gravemente enfermos la ingesta recomendada de aminoácidos puede ser mayor (hasta 3,0 g de aminoácidos/ kg de peso corporal por día).

Velocidad máxima de perfusión

0,1 g de aminoácidos/ kg de peso corporal/ h ± 1,0 mL/ kg de peso corporal/ h



Si el requerimiento es mayor o igual a 1,0 g de aminoácidos/kg de peso corporal/día, se debe prestar particular atención a las limitaciones en la ingesta de líquidos. En tales situaciones y para evitar la sobrecarga de líquidos, se podrían utilizar soluciones con un contenido mayor de aminoácidos.

Pacientes con deterioro de la función renal/ hepática

La dosis debe ajustarse individualmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Aminoplasmal 10% E está contraindicado en insuficiencia hepática y renal grave en ausencia de terapia de sustitución renal.

Duración del tratamiento

Esta solución puede administrarse mientras esté indicada la nutrición parenteral.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Solamente para perfusión venosa central.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a alguno de los principios activos o de los excipientes.
- Errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos.
- Trastornos de circulación graves con riesgo vital (p. ej. shock).
- Hipoxia.
- Acidosis metabólica.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave en ausencia de terapia de sustitución renal.
- Concentración plasmática elevada o descontrolada de alguno de los electrolitos del medicamento.
- Insuficiencia cardíaca descompensada.
- Edema pulmonar agudo.
- Trastornos del equilibrio hidroelectrolítico.

El medicamento no debe administrarse a recién nacidos, lactantes ni niños menores de dos años de edad, debido a que la composición de aminoácidos no satisface de forma adecuada las necesidades especiales de este grupo pediátrico.

Nuevas precauciones y advertencias:

El medicamento solo debe administrarse después de una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo en los pacientes con trastornos del metabolismo de aminoácidos, cuyo origen sea diferente a lo mencionado en la sección de Contraindicaciones.

Se debe tener cuidado al administrar grandes volúmenes de líquidos de perfusión a pacientes con insuficiencia cardíaca.

Se debe tener precaución en pacientes con osmolaridad sérica elevada.

Antes de administrar la nutrición parenteral se deben corregir los trastornos del equilibrio hidroelectrolítico p. ej.: deshidratación hipotónica, hiponatremia, hipopotasemia.

Se deben supervisar con regularidad los electrolitos séricos, la glucosa en sangre, el equilibrio de líquidos, el equilibrio ácido-básico y la función renal.

La supervisión también debe incluir análisis de las proteínas séricas y de la función hepática.



En pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse cuidadosamente según las necesidades individuales, la gravedad de la insuficiencia del órgano y la terapia establecida de sustitución renal (hemodiálisis, hemofiltración, etc.).

En pacientes con insuficiencia hepática, la dosis debe ajustarse cuidadosamente según las necesidades individuales y la gravedad de la insuficiencia del órgano.

Las soluciones de aminoácidos son solo un componente de la nutrición parenteral. También se deben administrar sustratos de energía no proteica, ácidos grasos esenciales, electrolitos, vitaminas, líquidos y oligoelementos para que la nutrición parenteral sea completa.

Nuevas reacciones adversas:

Especialmente al inicio de la nutrición parenteral se pueden producir reacciones adversas asociadas a la nutrición en general y no específicamente al medicamento.

Para evaluar las reacciones adversas, se han considerado las siguientes frecuencias como referencia:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy rara ($1/10.000$)

Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico

Desconocida: reacciones alérgicas

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuente: náuseas, vómitos

Reporte de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

3.4.1.3. MIDAZOLAM 5 mg/ mL

Expediente : 20078491

Radicado : 20201054937

Fecha : 09/03/2020

Interesado : B. Braun Medical S.A.

Composición:

Cada mL contiene 5mg de Midazolam

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Trastornos en el ritmo del sueño y todas las formas de insomnio, sedación en premedicación antes de intervenciones o procedimientos de diagnóstico

Contraindicaciones: (Del Registro)

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad a las benzodiazepinas, psicosis y depresión grave, trastornos cerebrales orgánicos, insuficiencia respiratoria, primer trimestre de embarazo. Evítese conducir vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Instrucciones de Uso versión Febrero 2020 allegado mediante radicado No. 20201054937

Nuevas indicaciones:

Midazolam es un medicamento inductor del sueño de acción corta, que está indicado en:

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.

Niños

- 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

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración

Midazolam es un agente sedante potente que requiere ajuste de dosis y administración lenta. Se recomienda enfáticamente ajustar la dosis para obtener de forma segura el grado deseado de sedación para el paciente según sus necesidades clínicas, estado físico, edad y medicación concomitante. En los adultos mayores de 60 años, los pacientes debilitados o con enfermedades crónicas y los pacientes pediátricos, la dosis se debe determinar con precaución y teniendo en cuenta los factores de riesgo relacionados con cada paciente.

En la siguiente tabla se muestran las dosis habituales. Los detalles adicionales se describen enseguida.

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación	Adultos <60 años	Adultos ≥60 años/ debilitados o con enfermedades crónicas	Niños
Sedación consciente	IV Dosis inicial: 2 - 2,5 mg Dosis de ajuste: 1 mg Dosis total: 3,5 - 7,5 mg	IV Dosis inicial: 0,5 - 1 mg Dosis de ajuste: 0,5 - 1 mg Dosis total: < 3,5 mg	IV en pacientes de 6 meses a 5 años Dosis inicial: 0,05 - 0,1 mg/kg Dosis total: < 6 mg IV en pacientes de 6 a 12 años Dosis inicial: 0,025 - 0,05 mg/kg Dosis total: < 10 mg Rectal > 6 meses 0,3-0,5 mg/kg IM 1 - 15 años 0,05 - 0,15 mg/kg
Premedicación de la anestesia	IV 1 - 2 mg repetidos IM 0,07 - 0,1 mg/kg	IV Dosis inicial: 0,5 mg Aumento lento si es necesario IM 0,025 - 0,05 mg/kg	Rectal > 6 meses 0,3 - 0,5 mg/kg IM 1-15 años 0,08 - 0,2 mg/kg
Inducción de la anestesia	IV 0,15 - 0,2 mg/kg (0,3 - 0,35 mg/kg sin pre-medicación)	IV 0,05 - 0,15 mg/kg (0,15 - 0,3 mg/kg sin pre-medicación)	
Componente de sedación en la anestesia combinada	IV dosis intermitentes de 0,03 - 0,1 mg/kg o perfusión continua de 0,03 - 0,1 mg/kg/h	IV dosis inferiores a las recomendadas para adultos < 60 años	
Sedación en la UCI	IV Dosis de ataque: 0,03 - 0,3 mg/kg en incrementos de 1 - 2,5 mg Dosis de mantenimiento: 0,03 - 0,2 mg/kg/h		IV en recién nacidos < 32 semanas de gestación 0,03 mg/kg/h IV en recién nacidos > 32 semanas y niños de hasta 6 meses 0,06 mg/kg/h IV 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 se administra midazolam por vía intravenosa.

La dosis se debe individualizar y ajustar en cada caso y no se debe administrar en inyección rápida ni en bolo único.

El inicio de la sedación puede variar individualmente según el estado físico del paciente y las circunstancias detalladas de la administración (p. ej.: velocidad de administración, cantidad de dosis).

Si es necesario, pueden administrarse dosis posteriores de acuerdo con las necesidades individuales.

El inicio del efecto se produce alrededor de 2 minutos después de la inyección. El efecto máximo se obtiene aproximadamente de 5 a 10 minutos.

Adultos

La inyección intravenosa de midazolam se debe administrar lentamente a una velocidad aproximada de 1 mg cada 30 segundos.

En los adultos menores de 60 años, la dosis inicial de 2 a 2,5 mg se administra de 5 a 10 minutos antes del comienzo de la intervención quirúrgica. 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 se requiere una dosis total mayor a 5 mg.

En adultos mayores de 60 años y pacientes debilitados o con enfermedades crónicas, comience administrando una dosis de 0,5 a 1 mg. Si es necesario pueden administrarse dosis adicionales de 0,5 a 1 mg. Dado que en estos pacientes el efecto máximo se alcanza más lentamente, las dosis adicionales de midazolam deben ajustarse muy lenta y cuidadosamente. Por lo general no se requiere una dosis total mayor a 3,5 mg.

Población pediátrica

Administración intravenosa

La dosis de Midazolam debe ajustarse lentamente hasta obtener el efecto clínico deseado. La dosis inicial de midazolam debe administrarse durante 2 a 3 minutos. Antes de iniciar una intervención quirúrgica o de repetir dosis, se debe esperar un período adicional de 2 a 5 minutos para evaluar por completo el efecto sedante.

Si se requiere más sedación, continúe ajustando la dosis con pequeños incrementos, hasta conseguir el grado adecuado de sedación.

Los lactantes y los niños menores de 6 años pueden requerir dosis considerablemente mayores (mg/kg) que los niños mayores y los adolescentes.

- Pacientes pediátricos menores de 6 meses: estos pacientes son especialmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y a la hipoventilación. Por esta razón, no se recomienda su uso para sedación consciente en los niños menores de 6 meses.
- Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años: dosis inicial de 0,05 a 0,1 mg/kg. Para conseguir la sedación deseada se puede requerir una dosis total de hasta 0,6 mg/kg, pero la dosis total no debe exceder los 6 mg. La sedación prolongada y el riesgo de hipoventilación se asocian con las dosis más altas.



- Pacientes pediátricos de 6 a 12 años: dosis inicial de 0,025 a 0,05 mg/kg. Puede ser necesaria una dosis total de 0,4 mg/kg hasta un máximo de 10 mg. La sedación prolongada y el riesgo de hipoventilación se asocian con las dosis más altas.
- Pacientes pediátricos de 12 a 16 años: se deben tratar como los adultos.

Administración 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 plástico que se fija al extremo de la jeringa. Si el volumen a administrar es demasiado pequeño, puede añadirse agua hasta completar un volumen total de 10 mL. La dosis total debe administrarse de una sola vez y se debe evitar la administración rectal repetida. No se recomienda el uso en niños menores de 6 meses, ya que los datos disponibles en esta población son limitados.

Administración intramuscular

Las dosis utilizadas varían entre 0,05 y 0,15 mg/kg. Por lo general no se requiere una dosis total mayor a 10,0 mg. Esta vía debe utilizarse solo en casos excepcionales. Es preferible la administración por vía rectal que la inyección intramuscular, ya que esta vía de administración es dolorosa.

En los niños con un peso corporal inferior a 15 kg, no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones mayores a 1 mg/mL. Las concentraciones superiores deben diluirse hasta 1 mg/mL.

Posología para la anestesia

Premedicación

La premedicación con midazolam administrado poco antes de una intervención quirúrgica, produce sedación (inducción de somnolencia o letargo y alivio de la ansiedad), relajación muscular y amnesia anterógrada.

Midazolam también puede administrarse combinado con anticolinérgicos.

Para esta indicación, midazolam debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular, en la profundidad de una masa muscular grande, 20 a 60 minutos antes de la inducción de la anestesia, o preferiblemente por vía rectal en los niños (ver más adelante).

Es imprescindible tener en observación a los pacientes después de administrar la premedicación, puesto que la sensibilidad varía entre individuos y pueden aparecer síntomas de sobredosis.

Adultos

Para la sedación preoperatoria y para inducir amnesia de los acontecimientos preoperatorios, la dosis recomendada para adultos de estado físico I y II según clasificación de la ASA y para los adultos menores de 60 años es de 1 a 2 mg por vía intravenosa, repetidos en caso necesario, o de 0,07 a 0,1 mg/kg administrados por vía intramuscular.

La dosis se debe reducir e individualizar cuando se administra midazolam a adultos mayores de 60 años, pacientes debilitados o pacientes con enfermedades crónicas. La dosis intravenosa recomendada es de 0,5 mg y debe incrementarse lentamente según sea necesario. Se recomienda una dosis de 0,025 a 0,05 mg/kg administrada por vía intramuscular. La dosis habitual es de 2 a 3 mg.

Población pediátrica

Administración rectal

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis total de midazolam, que normalmente oscila entre 0,3 y 0,5 mg/kg, se debe administrar de 15 a 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 que se fija al extremo de la jeringa. Si el volumen a administrar es demasiado pequeño, puede añadirse agua hasta completar un volumen total de 10 mL.

Administración intramuscular

Como la inyección intramuscular es dolorosa, esta vía solo se debe utilizar en casos excepcionales. Se debe dar preferencia a 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 resulta eficaz e inocua.

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.

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

En los pacientes pediátricos con peso corporal inferior a 15 kg, no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones superiores a 1 mg/mL. Las concentraciones más altas deben diluirse hasta 1 mg/mL.

Inducción

Adultos

Si se utiliza midazolam para la inducción de la anestesia antes de haber administrado otros agentes anestésicos, la respuesta individual es variable. La dosis debe ajustarse hasta alcanzar el efecto deseado, según la edad y el estado clínico del paciente.

Si se utiliza midazolam antes o en combinación con otros fármacos intravenosos o inhalados para la inducción de la anestesia, la dosis inicial de cada medicamento debe reducirse significativamente.

El grado deseado de anestesia se alcanza mediante un ajuste gradual de la dosis. La dosis de inducción de Midazolam por vía intravenosa debe administrarse lentamente y por incrementos. Cada incremento no superior a 5 mg debe administrarse durante 20 a 30 segundos, dejando transcurrir 2 minutos entre los incrementos sucesivos.

- En los adultos menores de 60 años, una dosis intravenosa de 0,15 a 0,2 mg/kg suele ser suficiente. En adultos no premedicados menores de 60 años, la dosis puede ser mayor (0,3 a 0,35 mg/kg por vía intravenosa). Si fuera necesario para la inducción completa, pueden emplearse incrementos de aproximadamente el 25% de la dosis inicial del paciente.

La inducción también puede completarse en su lugar con anestésicos inhalados.

En casos resistentes se puede utilizar una dosis total de hasta 0,6 mg/kg para la inducción, sin embargo, estas dosis más altas pueden prolongar la recuperación.

- En los adultos mayores de 60 años, pacientes debilitados o con enfermedades crónicas, la dosis es de 0,05 a 0,15 mg/kg administrados por vía intravenosa. Los adultos no premedicados mayores de 60 años suelen necesitar más midazolam para la inducción; se recomienda una dosis inicial de 0,15 a 0,3 mg/kg.

Por lo general, los pacientes no premedicados con una enfermedad sistémica grave o con otra condición debilitante necesitan menos midazolam para la inducción. Habitualmente una dosis inicial de 0,15 a 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 IV bajas intermitentes (entre 0,03 y 0,1 mg/kg) o perfusión continua de midazolam por vía IV (de 0,03 a 0,1 mg/kg/h), normalmente en combinación con analgésicos. La dosis y los intervalos entre dosis varían según la reacción individual del paciente.

En adultos mayores de 60 años, 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 alcanza 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 del paciente.

Adultos

Dosis de carga por vía intravenosa

Deben administrarse lentamente de 0,03 a 0,3 mg/kg en incrementos. Cada incremento de 1 a 2,5 mg debe inyectarse durante 20 a 30 segundos, dejando transcurrir dos minutos entre los incrementos sucesivos.

En los pacientes con hipovolemia, vasoconstricción o hipotermia, la dosis de carga debe reducirse u omitirse.

Si se administra midazolam con analgésicos potentes, estos deben administrarse primero, para que los efectos de sedación de midazolam se puedan ajustar de forma 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 con hipovolemia, vasoconstricción o hipotermia, la dosis de mantenimiento debe reducirse. El grado de sedación debe evaluarse con regularidad.

Con la sedación prolongada puede producirse tolerancia y es posible que la dosis tenga que aumentarse.

Niños mayores de 6 meses

En los pacientes pediátricos intubados y ventilados, debe administrarse una dosis de carga de 0,05 a 0,2 mg/kg por vía intravenosa lentamente, durante al menos 2 a 3 minutos para alcanzar el efecto clínico deseado. Midazolam no debe administrarse como una dosis IV 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 a 2 µg/kg/min). La velocidad de perfusión puede aumentarse o disminuirse (generalmente un 25 % de la velocidad de perfusión inicial o posterior) según sea necesario, o pueden administrarse dosis intravenosas complementarias de midazolam para aumentar o mantener el efecto deseado.

Al iniciar la perfusión de midazolam en pacientes con afectación hemodinámica, la dosis de carga habitual debe ajustarse en pequeños incrementos y monitorizar al paciente para descartar inestabilidad hemodinámica, por ejemplo, hipotensión. Estos pacientes también son vulnerables a los efectos depresores respiratorios de midazolam y requieren monitorización cuidadosa de la frecuencia respiratoria y de la saturación de oxígeno.



Recién nacidos y niños de hasta 6 meses

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

En los niños prematuros, los recién nacidos y los niños de hasta 6 meses no se recomiendan las dosis de carga por vía intravenosa; en cambio la perfusión puede realizarse con mayor rapidez durante las primeras horas para establecer las concentraciones plasmáticas terapéuticas.

La velocidad de perfusión se debe reevaluar cuidadosamente y con frecuencia, especialmente después de las primeras 24 horas, a fin de administrar la dosis eficaz más baja posible y reducir la posibilidad de acumulación del fármaco.

Es necesario monitorizar cuidadosamente la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

En los niños prematuros, recién nacidos y niños con peso corporal inferior a 15 kg, no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones mayores a 1 mg/mL. Las concentraciones más altas deben diluirse a 1 mg/mL.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina <10 mL/min) la farmacocinética del midazolam libre tras la administración de una dosis única intravenosa es similar a la notificada para voluntarios sanos. Sin embargo, tras la perfusión prolongada en pacientes ingresados a las unidades de cuidados intensivos (UCI), la duración media del efecto sedante en la población con insuficiencia renal se incrementaba considerablemente, muy probablemente debido a la acumulación de α -hidroximidazolam glucurónido.

No existen datos específicos de pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 mL/min) tratados con midazolam para la inducción de la anestesia.

Pacientes con insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática reduce la eliminación del midazolam administrado por vía IV con un aumento posterior de la vida media terminal. Por consiguiente, los efectos clínicos pueden ser más fuertes y prolongados. La dosis necesaria puede disminuir y se debe establecer una vigilancia adecuada de las funciones vitales.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al midazolam, a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.
- Sedación consciente de pacientes con insuficiencia respiratoria grave o depresión respiratoria aguda.

Nuevas precauciones y advertencias:

Midazolam debe ser administrado sólo por médicos con experiencia que hayan recibido formación en el reconocimiento y el tratamiento de las reacciones adversas previstas, si se dispone de equipos de reanimación adecuados para la edad y el tamaño de los pacientes, ya que la administración de midazolam por vía IV puede deprimir la contractilidad cardíaca y causar apnea.

En raras ocasiones se han producido episodios cardiorrespiratorios graves, que han consistido en depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio y/o paro cardíaco. Es más 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.

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Debe tenerse precaución especial si se administra midazolam a pacientes de alto riesgo:

- Adultos mayores de 60 años.
- Pacientes con enfermedad crónica o debilitados, por ejemplo:
 - 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 dosificaciones más bajas (ver Posología y forma de administración), y se les debe vigilar continuamente para ver si hay signos precoces de alteraciones de las funciones vitales.

Las benzodiazepinas deben emplearse con precaución en los pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Como con cualquier sustancia con propiedades depresoras del SNC y/o de relajación muscular, debe tenerse una precaución especial si 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

Durante el tratamiento prolongado con midazolam en la UCI, puede aparecer dependencia física. Por lo tanto, la finalización abrupta del tratamiento se acompaña de síntomas de abstinencia, que pueden ser los siguientes: cefaleas, dolor muscular, ansiedad, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, insomnio de rebote, cambios de humor, alucinaciones y convulsiones.

Puesto que el riesgo de los síntomas de abstinencia es mayor después de la suspensión abrupta del tratamiento, se recomienda disminuir las dosis gradualmente.

Amnesia

Midazolam causa amnesia anterógrada (generalmente este efecto es muy deseable antes y durante las intervenciones quirúrgicas y diagnósticas) y su 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 debe dar de alta a los pacientes del hospital o del consultorio, sólo si van acompañados de alguien que los atienda.

Reacciones paradójicas

Con midazolam se ha comunicado la presentación de reacciones paradójicas, como agitación, movimientos involuntarios (incluso convulsiones tónico-clónicas y temblores musculares), hiperactividad, hostilidad, reacción de rabia, agresividad, excitación paroxística y ataques. 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 los niños y ancianos.

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eliminación retardada del midazolam

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

La eliminación de midazolam también se puede retrasar en los pacientes con insuficiencia hepática, gasto cardíaco bajo y en los recién nacidos (ver Propiedades farmacocinéticas).

Niños prematuros y recién nacidos

Debido a un mayor riesgo de apnea, se aconseja suma precaución al sedar a los pacientes prematuros o aquellos que lo han sido. Se requiere una vigilancia cuidadosa de la frecuencia respiratoria y de la saturación de oxígeno. En la población neonatal debe evitarse la inyección rápida. Los recién nacidos tienen una función orgánica reducida y/o inmadura, y también son vulnerables a los efectos respiratorios profundos y/o prolongados del midazolam.

Precauciones sobre los excipientes

Este medicamento contiene 2,2 mg de sodio por mililitro, equivalente al 0,1% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Nuevas reacciones adversas:

Para evaluar las reacciones adversas, se han considerado las siguientes frecuencias como referencia:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy rara ($1/10.000$)

Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Al administrar midazolam inyectable, se han notificado las siguientes reacciones adversas de frecuencia desconocida:

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos psiquiátricos

Estado de confusión, euforia y alucinaciones.

Agitación*, hostilidad*, ira*, agresividad* y excitación*.

Dependencia física al fármaco y síndrome de abstinencia.

Trastornos del sistema nervioso

Sedación (prolongada y postoperatoria), disminución de la alerta, somnolencia, cefalea, mareo, ataxia, amnesia anterógrada cuya duración está directamente relacionada con la dosis administrada. La amnesia anterógrada puede continuar al final de la intervención y, en casos aislados, se ha descrito amnesia prolongada.

Las convulsiones se han notificado con mayor frecuencia en los niños prematuros y los recién nacidos.

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Convulsiones por el síndrome de abstinencia.

Movimientos involuntarios (incluyendo movimientos tónico/clónicos y temblor muscular*) e hiperactividad*.

Trastornos cardíacos

Paro cardíaco, bradicardia.

Trastornos vasculares

Hipotensión, vasodilatación, tromboflebitis, trombosis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio, disnea, laringoespasma, hipo.

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea, urticaria, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Fatiga, eritema y dolor en el lugar de inyección.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Caídas, fracturas. El riesgo de caídas y fracturas de huesos aumenta en los pacientes que toman sedantes de forma concomitante (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.

Circunstancias sociales

Comportamiento ofensivo

*Este tipo de reacciones paradójicas al medicamento se han notificado principalmente en los niños y en los pacientes de edad avanzada.

El uso de midazolam (incluso con las dosis terapéuticas) puede dar lugar al desarrollo de dependencia física después de la administración intravenosa prolongada y la interrupción repentina puede acompañarse de síntomas de abstinencia, incluyendo convulsiones por el síndrome de abstinencia.

Los acontecimientos potencialmente mortales de tipo cardíaco, vascular y respiratorio son más probables en los adultos mayores de 60 años y en aquellos pacientes con insuficiencia respiratoria previa o afectación de la función cardíaca, particularmente cuando la inyección se administra con demasiada rapidez o cuando se administra una dosificación elevada.

Reporte de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Nuevas interacciones:

El metabolismo de midazolam es mediado casi exclusivamente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (CYP450). Los inhibidores del CYP3A4 y los inductores, aunque también



otros principios activos (ver más adelante) pueden producir interacciones farmacológicas con midazolam. Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Puesto que midazolam sufre un efecto significativo de primer paso, en teoría, el fármaco administrado por vía parenteral se vería menos afectado por interacciones metabólicas y las consecuencias clínicas importantes serían limitadas. Tras una dosis única de midazolam por vía IV, la consecuencia para el efecto clínico máximo debida a la inhibición de la isoenzima CYP3A4 será menor, aunque la duración del efecto podría prolongarse. Sin embargo, tras la administración prolongada de midazolam, tanto la magnitud como la duración del efecto aumentarán en presencia de inhibición de la isoenzima CYP3A4.

No se dispone de estudios sobre la modulación de la isoenzima CYP3A4 en la farmacocinética de midazolam tras la administración por vía rectal e intramuscular. Se prevé que estas interacciones sean menos pronunciadas con la vía rectal que con la vía oral debido a que se evita el tracto gastrointestinal, mientras que tras la administración por vía IM los efectos de la modulación de la isoenzima CYP3A4 no deberían ser sustancialmente diferentes de los observados con midazolam por vía IV.

No se ha observado que el midazolam altere la farmacocinética de otros fármacos.

Inhibidores de CYP3A4

Antimicóticos azólicos

La administración concomitante de midazolam por vía oral y algunos antimicóticos azólicos (itraconazol, fluconazol, ketoconazol) aumentó considerablemente las concentraciones plasmáticas de midazolam y prolongó su vida media de eliminación, lo que causó una alteración importante de las pruebas psicosedantes. Tras la administración concomitante de midazolam por vía intravenosa, las vidas medias de eliminación no fueron tan elevadas como en la administración oral, pero aumentaron de 3 a 8 horas, aproximadamente.

Cuando se administró una dosis única en bolo de midazolam para una sedación de corta duración, el efecto de midazolam no se potenció ni se prolongó en un grado clínicamente significativo por itraconazol; por lo tanto, no se requiere una reducción de la dosificación.

Sin embargo, la administración de dosis altas o de perfusiones prolongadas de midazolam a pacientes que reciben antimicóticos azólicos como itraconazol, fluconazol, y especialmente ketoconazol, por ejemplo, en cuidados intensivos, puede producir efectos hipnóticos de larga duración, un posible retraso en la recuperación y una posible depresión respiratoria que, por tanto, requiere ajustes de la dosis y una estrecha vigilancia

Bloqueadores de los canales de calcio

Una dosis única de diltiazem aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en un 25% aproximadamente y la vida media de eliminación se prolongó en un 43%.

Sin embargo, como se esperaba, la farmacocinética de midazolam por vía oral varió de forma clínicamente significativa cuando se combinó con verapamilo y diltiazem, haciéndolo de forma notoria, prácticamente doblando el valor de la vida media y de la concentración plasmática máxima. Esto produjo una fuerte disminución del rendimiento en las pruebas de coordinación y función cognitiva, al mismo tiempo que una sedación profunda. Cuando midazolam se administra por vía oral, se suele recomendar el ajuste de la dosis.

Aunque no se espera una interacción clínicamente significativa con midazolam empleado para sedación de corta duración, se debe tener precaución si se administra midazolam por vía intravenosa de forma concomitante con verapamilo o diltiazem.

Antibióticos macrólidos: eritromicina y claritromicina

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante de midazolam por vía oral y eritromicina o claritromicina aumentó significativamente el área bajo la curva (ABC) de midazolam, aproximadamente al cuádruple, y la vida media de eliminación de midazolam aumentó más del doble, dependiendo del estudio. Se han observado cambios notables en las pruebas psicomotoras. Se aconseja ajustar las dosis de midazolam cuando se administra por vía oral, debido al retraso significativo en la recuperación.

Al administrar dosis únicas en bolo de midazolam para una sedación de corta duración, el efecto de midazolam no se potenció ni se prolongó hasta un grado clínicamente significativo por la eritromicina, aunque se registró una disminución significativa de la depuración plasmática.

Se debe tener precaución cuando midazolam se administra por vía intravenosa concomitantemente con eritromicina o claritromicina. No se ha demostrado ninguna interacción clínicamente significativa entre midazolam y otros antibióticos macrólidos.

Cimetidina y ranitidina

La administración concomitante de cimetidina (a dosis iguales o superiores a 800 mg/día) y midazolam por vía intravenosa aumentó ligeramente la concentración plasmática en estado de equilibrio de midazolam, lo que posiblemente podría dar lugar a un retraso de la recuperación, mientras que la administración concomitante de ranitidina no produjo ningún efecto. La cimetidina y la ranitidina no afectaron la farmacocinética de midazolam administrado por vía oral. Estos datos indican que midazolam puede administrarse por vía intravenosa con las dosis habituales de cimetidina (es decir, 400 mg/día) y ranitidina sin un ajuste de la dosis.

Inhibidores de la proteasa

Saquinavir

La coadministración de una dosis intravenosa única de 0,05 mg/kg de midazolam después de 3 o 5 días de la administración de saquinavir (1.200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos disminuyó la depuración de midazolam en un 56% y aumentó su vida media de eliminación de 4,1 a 9,5 horas. Sólo con saquinavir se intensificaron los efectos subjetivos de midazolam (escalas visuales analógicas con el elemento "efecto total del fármaco").

Por lo tanto, se puede administrar una dosis única en bolo de midazolam por vía intravenosa en combinación con saquinavir. No obstante, en caso de perfusión prolongada de midazolam se recomienda una reducción de la dosis total para evitar el retraso en la recuperación.

Otros inhibidores de la proteasa

Teniendo en cuenta que saquinavir posee la potencia inhibitoria del CYP3A4 más débil de todos los inhibidores de la proteasa, el midazolam debe reducirse sistemáticamente en una perfusión prolongada cuando se administre en combinación con otros inhibidores de la proteasa distintos de saquinavir. También se debe monitorizar estrechamente a los pacientes.

Otros fármacos

La atorvastatina mostró un incremento en las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso de 1,4 veces en comparación con el grupo de referencia.

Inductores de CYP3A4

La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en un 60% aproximadamente, después de 7 días de tratamiento con 600 mg de rifampicina una vez al día. La vida media de eliminación disminuyó entre el 50 y el 60%.

La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía oral en un 96% en sujetos sanos, perdiendo prácticamente en su totalidad sus efectos psicomotores.

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carbamazepina/Fenitoína: las dosis repetidas de carbamazepina o fenitoína disminuyeron las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía oral en un 90% y acortaron la vida media de eliminación en un 60%.

Hierba de San Juan

El uso prolongado de medicamentos a base de plantas que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) redundará en una disminución de la concentración plasmática de midazolam mediante la inducción selectiva del CYP3A4. Esto puede provocar una reducción de la actividad terapéutica de midazolam. Después de la administración intravenosa, este efecto es considerablemente menos pronunciado que después de la administración de midazolam por vía oral.

Depresores del SNC

Otros principios activos sedantes pueden potenciar los efectos de midazolam.

Entre las clases farmacológicas de depresores del SNC se cuentan los opiáceos (si se emplean como analgésicos, antitusivos o tratamientos sustitutivos), los antipsicóticos, otras benzodiazepinas usadas como ansiolíticos o hipnóticos, el fenobarbital, los antidepresivos sedantes, los antihistamínicos y los principios activos antihipertensivos de acción central.

Si se asocia midazolam con otros principios activos sedantes, debe tenerse en cuenta el efecto de sedación adicional.

Además, en caso de tratamiento concomitante con opiáceos, fenobarbital o benzodiazepinas, el aumento adicional de la depresión respiratoria debe vigilarse especialmente.

El alcohol puede potenciar de manera notable el efecto sedante de midazolam. La ingesta de alcohol se debe evitar rigurosamente en caso de administración de midazolam.

Otras interacciones

La administración intravenosa de midazolam disminuye la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos administrados por inhalación que se requieren para la anestesia general.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Instrucciones de Uso versión Febrero 2020 allegado mediante radicado No. 20201054937**

Nuevas indicaciones:

Midazolam es un medicamento inductor del sueño de acción corta, que está indicado en:

Adultos

- **Sedación consciente antes y durante intervenciones diagnósticas o terapéuticas con o sin anestesia local.**

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **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.**

Niños

- **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**

Nueva dosificación / grupo etario: Posología y forma de administración

Midazolam es un agente sedante potente que requiere ajuste de dosis y administración lenta. Se recomienda enfáticamente ajustar la dosis para obtener de forma segura el grado deseado de sedación para el paciente según sus necesidades clínicas, estado físico, edad y medicación concomitante. En los adultos mayores de 60 años, los pacientes debilitados o con enfermedades crónicas y los pacientes pediátricos, la dosis se debe determinar con precaución y teniendo en cuenta los factores de riesgo relacionados con cada paciente.

En la siguiente tabla se muestran las dosis habituales. Los detalles adicionales se describen enseguida.

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación	Adultos <60 años	Adultos ≥60 años/ debilitados o con enfermedades crónicas	Niños
Sedación consciente	IV Dosis inicial: 2 - 2,5 mg Dosis de ajuste: 1 mg Dosis total: 3,5 - 7,5 mg	IV Dosis inicial: 0,5 - 1 mg Dosis de ajuste: 0,5 - 1 mg Dosis total: < 3,5 mg	IV en pacientes de 6 meses a 5 años Dosis inicial: 0,05 - 0,1 mg/kg Dosis total: < 6 mg IV en pacientes de 6 a 12 años Dosis inicial: 0,025 - 0,05 mg/kg Dosis total: < 10 mg Rectal > 6 meses 0,3-0,5 mg/kg IM 1 - 15 años 0,05 - 0,15 mg/kg
Premedicación de la anestesia	IV 1 - 2 mg repetidos IM 0,07 - 0,1 mg/kg	IV Dosis inicial: 0,5 mg Aumento lento si es necesario IM 0,025 - 0,05 mg/kg	Rectal > 6 meses 0,3 - 0,5 mg/kg IM 1-15 años 0,08 - 0,2 mg/kg
Inducción de la anestesia	IV 0,15 - 0,2 mg/kg (0,3 - 0,35 mg/kg sin pre-medicación)	IV 0,05 - 0,15 mg/kg (0,15 - 0,3 mg/kg sin pre-medicación)	
Componente de sedación en la anestesia combinada	IV dosis intermitentes de 0,03 - 0,1 mg/kg o perfusión continua de 0,03 - 0,1 mg/kg/h	IV dosis inferiores a las recomendadas para adultos < 60 años	
Sedación en la UCI	IV Dosis de ataque: 0,03 - 0,3 mg/kg en incrementos de 1 - 2,5 mg Dosis de mantenimiento: 0,03 - 0,2 mg/kg/h		IV en recién nacidos < 32 semanas de gestación 0,03 mg/kg/h IV en recién nacidos > 32 semanas y niños de hasta 6 meses 0,06 mg/kg/h IV 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 se administra midazolam por vía intravenosa.

La dosis se debe individualizar y ajustar en cada caso y no se debe administrar en inyección rápida ni en bolo único.

El inicio de la sedación puede variar individualmente según el estado físico del paciente y las circunstancias detalladas de la administración (p. ej.: velocidad de administración, cantidad de dosis).

Si es necesario, pueden administrarse dosis posteriores de acuerdo con las necesidades individuales.

El inicio del efecto se produce alrededor de 2 minutos después de la inyección. El efecto máximo se obtiene aproximadamente de 5 a 10 minutos.

Adultos

La inyección intravenosa de midazolam se debe administrar lentamente a una velocidad aproximada de 1 mg cada 30 segundos.

En los adultos menores de 60 años, la dosis inicial de 2 a 2,5 mg se administra de 5 a 10 minutos antes del comienzo de la intervención quirúrgica. 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 se requiere una dosis total mayor a 5 mg.

En adultos mayores de 60 años y pacientes debilitados o con enfermedades crónicas, comience administrando una dosis de 0,5 a 1 mg. Si es necesario pueden administrarse dosis adicionales de 0,5 a 1 mg. Dado que en estos pacientes el efecto máximo se alcanza más lentamente, las dosis adicionales de midazolam deben ajustarse muy lenta y cuidadosamente. Por lo general no se requiere una dosis total mayor a 3,5 mg.

Población pediátrica

Administración intravenosa

La dosis de Midazolam debe ajustarse lentamente hasta obtener el efecto clínico deseado. La dosis inicial de midazolam debe administrarse durante 2 a 3 minutos. Antes de iniciar una intervención quirúrgica o de repetir dosis, se debe esperar un período adicional de 2 a 5 minutos para evaluar por completo el efecto sedante.

Si se requiere más sedación, continúe ajustando la dosis con pequeños incrementos, hasta conseguir el grado adecuado de sedación.

Los lactantes y los niños menores de 6 años pueden requerir dosis considerablemente mayores (mg/kg) que los niños mayores y los adolescentes.

- **Pacientes pediátricos menores de 6 meses:** estos pacientes son especialmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y a la hipoventilación. Por esta razón, no se recomienda su uso para sedación consciente en los niños menores de 6 meses.
- **Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años:** dosis inicial de 0,05 a 0,1 mg/kg. Para conseguir la sedación deseada se puede requerir una dosis total de hasta 0,6 mg/kg, pero la dosis total no debe exceder los 6 mg. La sedación prolongada y el riesgo de hipoventilación se asocian con las dosis más altas.



- **Pacientes pediátricos de 6 a 12 años:** dosis inicial de 0,025 a 0,05 mg/kg. Puede ser necesaria una dosis total de 0,4 mg/kg hasta un máximo de 10 mg. La sedación prolongada y el riesgo de hipoventilación se asocian con las dosis más altas.
- **Pacientes pediátricos de 12 a 16 años:** se deben tratar como los adultos.

Administración 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 plástico que se fija al extremo de la jeringa. Si el volumen a administrar es demasiado pequeño, puede añadirse agua hasta completar un volumen total de 10 mL. La dosis total debe administrarse de una sola vez y se debe evitar la administración rectal repetida. No se recomienda el uso en niños menores de 6 meses, ya que los datos disponibles en esta población son limitados.

Administración intramuscular

Las dosis utilizadas varían entre 0,05 y 0,15 mg/kg. Por lo general no se requiere una dosis total mayor a 10,0 mg. Esta vía debe utilizarse solo en casos excepcionales. Es preferible la administración por vía rectal que la inyección intramuscular, ya que esta vía de administración es dolorosa.

En los niños con un peso corporal inferior a 15 kg, no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones mayores a 1 mg/mL. Las concentraciones superiores deben diluirse hasta 1 mg/mL.

Posología para la anestesia

Premedicación

La premedicación con midazolam administrado poco antes de una intervención quirúrgica, produce sedación (inducción de somnolencia o letargo y alivio de la ansiedad), relajación muscular y amnesia anterógrada.

Midazolam también puede administrarse combinado con anticolinérgicos.

Para esta indicación, midazolam debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular, en la profundidad de una masa muscular grande, 20 a 60 minutos antes de la inducción de la anestesia, o preferiblemente por vía rectal en los niños (ver más adelante).

Es imprescindible tener en observación a los pacientes después de administrar la premedicación, puesto que la sensibilidad varía entre individuos y pueden aparecer síntomas de sobredosis.

Adultos

Para la sedación preoperatoria y para inducir amnesia de los acontecimientos preoperatorios, la dosis recomendada para adultos de estado físico I y II según clasificación de la ASA y para los adultos menores de 60 años es de 1 a 2 mg por vía intravenosa, repetidos en caso necesario, o de 0,07 a 0,1 mg/kg administrados por vía intramuscular.

La dosis se debe reducir e individualizar cuando se administra midazolam a adultos mayores de 60 años, pacientes debilitados o pacientes con enfermedades crónicas. La dosis intravenosa recomendada es de 0,5 mg y debe incrementarse lentamente según sea necesario. Se recomienda una dosis de 0,025 a 0,05 mg/kg administrada por vía intramuscular. La dosis habitual es de 2 a 3 mg.



Población pediátrica

Administración rectal

La dosis total de midazolam, que normalmente oscila entre 0,3 y 0,5 mg/kg, se debe administrar de 15 a 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 que se fija al extremo de la jeringa. Si el volumen a administrar es demasiado pequeño, puede añadirse agua hasta completar un volumen total de 10 mL.

Administración intramuscular

Como la inyección intramuscular es dolorosa, esta vía solo se debe utilizar en casos excepcionales. Se debe dar preferencia a 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 resulta eficaz e inocua.

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.

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

En los pacientes pediátricos con peso corporal inferior a 15 kg, no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones superiores a 1 mg/mL. Las concentraciones más altas deben diluirse hasta 1 mg/mL.

Inducción

Adultos

Si se utiliza midazolam para la inducción de la anestesia antes de haber administrado otros agentes anestésicos, la respuesta individual es variable. La dosis debe ajustarse hasta alcanzar el efecto deseado, según la edad y el estado clínico del paciente.

Si se utiliza midazolam antes o en combinación con otros fármacos intravenosos o inhalados para la inducción de la anestesia, la dosis inicial de cada medicamento debe reducirse significativamente.

El grado deseado de anestesia se alcanza mediante un ajuste gradual de la dosis. La dosis de inducción de Midazolam por vía intravenosa debe administrarse lentamente y por incrementos. Cada incremento no superior a 5 mg debe administrarse durante 20 a 30 segundos, dejando transcurrir 2 minutos entre los incrementos sucesivos.

- En los adultos menores de 60 años, una dosis intravenosa de 0,15 a 0,2 mg/kg suele ser suficiente. En adultos no premedicados menores de 60 años, la dosis puede ser mayor (0,3 a 0,35 mg/kg por vía intravenosa). Si fuera necesario para la inducción completa, pueden emplearse incrementos de aproximadamente el 25% de la dosis inicial del paciente.

La inducción también puede completarse en su lugar con anestésicos inhalados.

En casos resistentes se puede utilizar una dosis total de hasta 0,6 mg/kg para la inducción, sin embargo, estas dosis más altas pueden prolongar la recuperación.

- En los adultos mayores de 60 años, pacientes debilitados o con enfermedades crónicas, la dosis es de 0,05 a 0,15 mg/kg administrados por vía intravenosa. Los adultos no premedicados mayores de 60 años suelen necesitar más midazolam para la inducción; se recomienda una dosis inicial de 0,15 a 0,3 mg/kg.



Por lo general, los pacientes no premedicados con una enfermedad sistémica grave o con otra condición debilitante necesitan menos midazolam para la inducción. Habitualmente una dosis inicial de 0,15 a 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 IV bajas intermitentes (entre 0,03 y 0,1 mg/kg) o perfusión continua de midazolam por vía IV (de 0,03 a 0,1 mg/kg/h), normalmente en combinación con analgésicos. La dosis y los intervalos entre dosis varían según la reacción individual del paciente.

En adultos mayores de 60 años, 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 alcanza 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 del paciente.

Adultos

Dosis de carga por vía intravenosa

Deben administrarse lentamente de 0,03 a 0,3 mg/kg en incrementos. Cada incremento de 1 a 2,5 mg debe inyectarse durante 20 a 30 segundos, dejando transcurrir dos minutos entre los incrementos sucesivos.

En los pacientes con hipovolemia, vasoconstricción o hipotermia, la dosis de carga debe reducirse u omitirse.

Si se administra midazolam con analgésicos potentes, estos deben administrarse primero, para que los efectos de sedación de midazolam se puedan ajustar de forma 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 con hipovolemia, vasoconstricción o hipotermia, la dosis de mantenimiento debe reducirse. El grado de sedación debe evaluarse con regularidad.

Con la sedación prolongada puede producirse tolerancia y es posible que la dosis tenga que aumentarse.

Niños mayores de 6 meses

En los pacientes pediátricos intubados y ventilados, debe administrarse una dosis de carga de 0,05 a 0,2 mg/kg por vía intravenosa lentamente, durante al menos 2 a 3 minutos para alcanzar el efecto clínico deseado. Midazolam no debe administrarse como una dosis IV 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 a 2 µg/kg/min). La velocidad de perfusión puede aumentarse o disminuirse (generalmente un 25 % de la velocidad de perfusión inicial o posterior) según sea necesario, o pueden administrarse dosis intravenosas complementarias de midazolam para aumentar o mantener el efecto deseado.



Al iniciar la perfusión de midazolam en pacientes con afectación hemodinámica, la dosis de carga habitual debe ajustarse en pequeños incrementos y monitorizar al paciente para descartar inestabilidad hemodinámica, por ejemplo, hipotensión. Estos pacientes también son vulnerables a los efectos depresores respiratorios de midazolam y requieren monitorización cuidadosa de la frecuencia respiratoria y de la saturación de oxígeno.

Recién nacidos y niños de hasta 6 meses

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

En los niños prematuros, los recién nacidos y los niños de hasta 6 meses no se recomiendan las dosis de carga por vía intravenosa; en cambio la perfusión puede realizarse con mayor rapidez durante las primeras horas para establecer las concentraciones plasmáticas terapéuticas.

La velocidad de perfusión se debe reevaluar cuidadosamente y con frecuencia, especialmente después de las primeras 24 horas, a fin de administrar la dosis eficaz más baja posible y reducir la posibilidad de acumulación del fármaco.

Es necesario monitorizar cuidadosamente la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

En los niños prematuros, recién nacidos y niños con peso corporal inferior a 15 kg, no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones mayores a 1 mg/mL. Las concentraciones más altas deben diluirse a 1 mg/mL.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina <10 mL/min) la farmacocinética del midazolam libre tras la administración de una dosis única intravenosa es similar a la notificada para voluntarios sanos. Sin embargo, tras la perfusión prolongada en pacientes ingresados a las unidades de cuidados intensivos (UCI), la duración media del efecto sedante en la población con insuficiencia renal se incrementaba considerablemente, muy probablemente debido a la acumulación de α -hidroximidazolam glucurónico.

No existen datos específicos de pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 mL/min) tratados con midazolam para la inducción de la anestesia.

Pacientes con insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática reduce la eliminación del midazolam administrado por vía IV con un aumento posterior de la vida media terminal. Por consiguiente, los efectos clínicos pueden ser más fuertes y prolongados. La dosis necesaria puede disminuir y se debe establecer una vigilancia adecuada de las funciones vitales.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al midazolam, a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.
- Sedación consciente de pacientes con insuficiencia respiratoria grave o depresión respiratoria aguda.



Nuevas precauciones y advertencias:

Midazolam debe ser administrado sólo por médicos con experiencia que hayan recibido formación en el reconocimiento y el tratamiento de las reacciones adversas previstas, si se dispone de equipos de reanimación adecuados para la edad y el tamaño de los pacientes, ya que la administración de midazolam por vía IV puede deprimir la contractilidad cardíaca y causar apnea.

En raras ocasiones se han producido episodios cardiorrespiratorios graves, que han consistido en depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio y/o paro cardíaco. Es más 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 a la hipoventilación; por lo tanto, el ajuste la dosis, con pequeños incrementos, según el efecto clínico, y la vigilancia de la saturación de oxígeno y frecuencia respiratoria son fundamentales.

Debe tenerse precaución especial si se administra midazolam a pacientes de alto riesgo:

- **Adultos mayores de 60 años.**
- **Pacientes con enfermedad crónica o debilitados, por ejemplo:**
 - 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 dosificaciones más bajas (ver Posología y forma de administración), y se les debe vigilar continuamente para ver si hay signos precoces de alteraciones de las funciones vitales.

Las benzodiazepinas deben emplearse con precaución en los pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Como con cualquier sustancia con propiedades depresoras del SNC y/o de relajación muscular, debe tenerse una precaución especial si 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

Durante el tratamiento prolongado con midazolam en la UCI, puede aparecer dependencia física. Por lo tanto, la finalización abrupta del tratamiento se acompaña de síntomas de abstinencia, que pueden ser los siguientes: cefaleas, dolor muscular, ansiedad, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, insomnio de rebote, cambios de humor, alucinaciones y convulsiones.

Puesto que el riesgo de los síntomas de abstinencia es mayor después de la suspensión abrupta del tratamiento, se recomienda disminuir las dosis gradualmente.



Amnesia

Midazolam causa amnesia anterógrada (generalmente este efecto es muy deseable antes y durante las intervenciones quirúrgicas y diagnósticas) y su 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 debe dar de alta a los pacientes del hospital o del consultorio, sólo si van acompañados de alguien que los atienda.

Reacciones paradójicas

Con midazolam se ha comunicado la presentación de reacciones paradójicas, como agitación, movimientos involuntarios (incluso convulsiones tónico-clónicas y temblores musculares), hiperactividad, hostilidad, reacción de rabia, agresividad, excitación paroxística y ataques. 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 los niños y ancianos.

Eliminación retardada del midazolam

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

La eliminación de midazolam también se puede retrasar en los pacientes con insuficiencia hepática, gasto cardíaco bajo y en los recién nacidos (ver Propiedades farmacocinéticas).

Niños prematuros y recién nacidos

Debido a un mayor riesgo de apnea, se aconseja suma precaución al sedar a los pacientes prematuros o aquellos que lo han sido. Se requiere una vigilancia cuidadosa de la frecuencia respiratoria y de la saturación de oxígeno. En la población neonatal debe evitarse la inyección rápida. Los recién nacidos tienen una función orgánica reducida y/o inmadura, y también son vulnerables a los efectos respiratorios profundos y/o prolongados del midazolam.

Precauciones sobre los excipientes

Este medicamento contiene 2,2 mg de sodio por mililitro, equivalente al 0,1% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Nuevas reacciones adversas:

Para evaluar las reacciones adversas, se han considerado las siguientes frecuencias como referencia:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy rara ($1/10.000$)

Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)



Al administrar midazolam inyectable, se han notificado las siguientes reacciones adversas de frecuencia desconocida:

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos psiquiátricos

Estado de confusión, euforia y alucinaciones.

Agitación*, hostilidad*, ira*, agresividad* y excitación*.

Dependencia física al fármaco y síndrome de abstinencia.

Trastornos del sistema nervioso

Sedación (prolongada y postoperatoria), disminución de la alerta, somnolencia, cefalea, mareo, ataxia, amnesia anterógrada cuya duración está directamente relacionada con la dosis administrada. La amnesia anterógrada puede continuar al final de la intervención y, en casos aislados, se ha descrito amnesia prolongada.

Las convulsiones se han notificado con mayor frecuencia en los niños prematuros y los recién nacidos.

Convulsiones por el síndrome de abstinencia.

Movimientos involuntarios (incluyendo movimientos tónico/clónicos y temblor muscular*) e hiperactividad*.

Trastornos cardiacos

Paro cardiaco, bradicardia.

Trastornos vasculares

Hipotensión, vasodilatación, tromboflebitis, trombosis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio, disnea, laringoespasmo, hipo.

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea, urticaria, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Fatiga, eritema y dolor en el lugar de inyección.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Caídas, fracturas. El riesgo de caídas y fracturas de huesos aumenta en los pacientes que toman sedantes de forma concomitante (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.

Circunstancias sociales

Comportamiento ofensivo

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



***Este tipo de reacciones paradójicas al medicamento se han notificado principalmente en los niños y en los pacientes de edad avanzada.**

El uso de midazolam (incluso con las dosis terapéuticas) puede dar lugar al desarrollo de dependencia física después de la administración intravenosa prolongada y la interrupción repentina puede acompañarse de síntomas de abstinencia, incluyendo convulsiones por el síndrome de abstinencia.

Los acontecimientos potencialmente mortales de tipo cardíaco, vascular y respiratorio son más probables en los adultos mayores de 60 años y en aquellos pacientes con insuficiencia respiratoria previa o afectación de la función cardíaca, particularmente cuando la inyección se administra con demasiada rapidez o cuando se administra una dosificación elevada.

Reporte de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Nuevas interacciones:

El metabolismo de midazolam es mediado casi exclusivamente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (CYP450). Los inhibidores del CYP3A4 y los inductores, aunque también otros principios activos (ver más adelante) pueden producir interacciones farmacológicas con midazolam. Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Puesto que midazolam sufre un efecto significativo de primer paso, en teoría, el fármaco administrado por vía parenteral se vería menos afectado por interacciones metabólicas y las consecuencias clínicas importantes serían limitadas. Tras una dosis única de midazolam por vía IV, la consecuencia para el efecto clínico máximo debida a la inhibición de la isoenzima CYP3A4 será menor, aunque la duración del efecto podría prolongarse. Sin embargo, tras la administración prolongada de midazolam, tanto la magnitud como la duración del efecto aumentarán en presencia de inhibición de la isoenzima CYP3A4.

No se dispone de estudios sobre la modulación de la isoenzima CYP3A4 en la farmacocinética de midazolam tras la administración por vía rectal e intramuscular. Se prevé que estas interacciones sean menos pronunciadas con la vía rectal que con la vía oral debido a que se evita el tracto gastrointestinal, mientras que tras la administración por vía IM los efectos de la modulación de la isoenzima CYP3A4 no deberían ser sustancialmente diferentes de los observados con midazolam por vía IV.

No se ha observado que el midazolam altere la farmacocinética de otros fármacos.

Inhibidores de CYP3A4

Antimicóticos azólicos

La administración concomitante de midazolam por vía oral y algunos antimicóticos azólicos (itraconazol, fluconazol, ketoconazol) aumentó considerablemente las concentraciones plasmáticas de midazolam y prolongó su vida media de eliminación, lo que causó una alteración importante de las pruebas psicosedantes. Tras la administración concomitante de midazolam por vía intravenosa, las vidas medias de eliminación no fueron tan elevadas como en la administración oral, pero aumentaron de 3 a 8 horas, aproximadamente.



Cuando se administró una dosis única en bolo de midazolam para una sedación de corta duración, el efecto de midazolam no se potenció ni se prolongó en un grado clínicamente significativo por itraconazol; por lo tanto, no se requiere una reducción de la dosificación.

Sin embargo, la administración de dosis altas o de perfusiones prolongadas de midazolam a pacientes que reciben antimicóticos azólicos como itraconazol, fluconazol, y especialmente ketoconazol, por ejemplo, en cuidados intensivos, puede producir efectos hipnóticos de larga duración, un posible retraso en la recuperación y una posible depresión respiratoria que, por tanto, requiere ajustes de la dosis y una estrecha vigilancia

Bloqueadores de los canales de calcio

Una dosis única de diltiazem aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en un 25% aproximadamente y la vida media de eliminación se prolongó en un 43%.

Sin embargo, como se esperaba, la farmacocinética de midazolam por vía oral varió de forma clínicamente significativa cuando se combinó con verapamilo y diltiazem, haciéndolo de forma notoria, prácticamente doblando el valor de la vida media y de la concentración plasmática máxima. Esto produjo una fuerte disminución del rendimiento en las pruebas de coordinación y función cognitiva, al mismo tiempo que una sedación profunda. Cuando midazolam se administra por vía oral, se suele recomendar el ajuste de la dosis.

Aunque no se espera una interacción clínicamente significativa con midazolam empleado para sedación de corta duración, se debe tener precaución si se administra midazolam por vía intravenosa de forma concomitante con verapamilo o diltiazem.

Antibióticos macrólidos: eritromicina y claritromicina

La administración concomitante de midazolam por vía oral y eritromicina o claritromicina aumentó significativamente el área bajo la curva (ABC) de midazolam, aproximadamente al cuádruple, y la vida media de eliminación de midazolam aumentó más del doble, dependiendo del estudio. Se han observado cambios notables en las pruebas psicomotoras. Se aconseja ajustar las dosis de midazolam cuando se administra por vía oral, debido al retraso significativo en la recuperación.

Al administrar dosis únicas en bolo de midazolam para una sedación de corta duración, el efecto de midazolam no se potenció ni se prolongó hasta un grado clínicamente significativo por la eritromicina, aunque se registró una disminución significativa de la depuración plasmática.

Se debe tener precaución cuando midazolam se administra por vía intravenosa concomitantemente con eritromicina o claritromicina. No se ha demostrado ninguna interacción clínicamente significativa entre midazolam y otros antibióticos macrólidos.

Cimetidina y ranitidina

La administración concomitante de cimetidina (a dosis iguales o superiores a 800 mg/día) y midazolam por vía intravenosa aumentó ligeramente la concentración plasmática en estado de equilibrio de midazolam, lo que posiblemente podría dar lugar a un retraso de la recuperación, mientras que la administración concomitante de ranitidina no produjo ningún efecto. La cimetidina y la ranitidina no afectaron la farmacocinética de midazolam administrado por vía oral. Estos datos indican que midazolam puede administrarse por vía intravenosa con las dosis habituales de cimetidina (es decir, 400 mg/día) y ranitidina sin un ajuste de la dosis.



Inhibidores de la proteasa

Saquinavir

La coadministración de una dosis intravenosa única de 0,05 mg/kg de midazolam después de 3 o 5 días de la administración de saquinavir (1.200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos disminuyó la depuración de midazolam en un 56% y aumentó su vida media de eliminación de 4,1 a 9,5 horas. Sólo con saquinavir se intensificaron los efectos subjetivos de midazolam (escalas visuales analógicas con el elemento “efecto total del fármaco”).

Por lo tanto, se puede administrar una dosis única en bolo de midazolam por vía intravenosa en combinación con saquinavir. No obstante, en caso de perfusión prolongada de midazolam se recomienda una reducción de la dosis total para evitar el retraso en la recuperación.

Otros inhibidores de la proteasa

Teniendo en cuenta que saquinavir posee la potencia inhibitoria del CYP3A4 más débil de todos los inhibidores de la proteasa, el midazolam debe reducirse sistemáticamente en una perfusión prolongada cuando se administre en combinación con otros inhibidores de la proteasa distintos de saquinavir. También se debe monitorizar estrechamente a los pacientes.

Otros fármacos

La atorvastatina mostró un incremento en las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso de 1,4 veces en comparación con el grupo de referencia.

Inductores de CYP3A4

La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en un 60% aproximadamente, después de 7 días de tratamiento con 600 mg de rifampicina una vez al día. La vida media de eliminación disminuyó entre el 50 y el 60%.

La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía oral en un 96% en sujetos sanos, perdiendo prácticamente en su totalidad sus efectos psicomotores.

Carbamazepina/Fenitoína: las dosis repetidas de carbamazepina o fenitoína disminuyeron las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía oral en un 90% y acortaron la vida media de eliminación en un 60%.

Hierba de San Juan

El uso prolongado de medicamentos a base de plantas que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) redundó en una disminución de la concentración plasmática de midazolam mediante la inducción selectiva del CYP3A4. Esto puede provocar una reducción de la actividad terapéutica de midazolam. Después de la administración intravenosa, este efecto es considerablemente menos pronunciado que después de la administración de midazolam por vía oral.



Depresores del SNC

Otros principios activos sedantes pueden potenciar los efectos de midazolam.

Entre las clases farmacológicas de depresores del SNC se cuentan los opiáceos (si se emplean como analgésicos, antitusivos o tratamientos sustitutivos), los antipsicóticos, otras benzodiazepinas usadas como ansiolíticos o hipnóticos, el fenobarbital, los antidepresivos sedantes, los antihistamínicos y los principios activos antihipertensivos de acción central.

Si se asocia midazolam con otros principios activos sedantes, debe tenerse en cuenta el efecto de sedación adicional.

Además, en caso de tratamiento concomitante con opiáceos, fenobarbital o benzodiazepinas, el aumento adicional de la depresión respiratoria debe vigilarse especialmente.

El alcohol puede potenciar de manera notable el efecto sedante de midazolam. La ingesta de alcohol se debe evitar rigurosamente en caso de administración de midazolam.

Otras interacciones

La administración intravenosa de midazolam disminuye la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos administrados por inhalación que se requieren para la anestesia general.

3.4.1.4. MIDAZOLAM 5 mg/ 5 mL

Expediente : 19944864
Radicado : 20201060754
Fecha : 16/03/2020
Interesado : B. Braun Medical S.A.

Composición:
Cada mL contiene 1mg de Midazolam

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)
Trastornos en el ritmo del sueño y todas las formas de insomnio, sedación en premedicación antes de intervenciones o procedimientos de diagnóstico

Contraindicaciones: (Del Registro)
Hipersensibilidad a las benzodiazepinas, psicosis y depresión grave, trastornos cerebrales orgánicos, insuficiencia respiratoria, primer trimestre de embarazo. Evítese conducir vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de interacciones
- Instrucciones de Uso versión Febrero 2020 allegado mediante radicado No. 20201054937

Nuevas indicaciones:

Midazolam es un medicamento inductor del sueño de acción corta, que está indicado en:

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.

Niños

- 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

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración

Midazolam es un agente sedante potente que requiere ajuste de dosis y administración lenta. Se recomienda enfáticamente ajustar la dosis para obtener de forma segura el grado deseado de sedación para el paciente según sus necesidades clínicas, estado físico, edad y medicación concomitante. En los adultos mayores de 60 años, los pacientes debilitados o con enfermedades crónicas y los pacientes pediátricos, la dosis se debe determinar con precaución y teniendo en cuenta los factores de riesgo relacionados con cada paciente.

En la siguiente tabla se muestran las dosis habituales. Los detalles adicionales se describen enseguida.

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación	Adultos <60 años	Adultos ≥60 años/ debilitados o con enfermedades crónicas	Niños
Sedación consciente	IV Dosis inicial: 2 - 2,5 mg Dosis de ajuste: 1 mg Dosis total: 3,5 - 7,5 mg	IV Dosis inicial: 0,5 - 1 mg Dosis de ajuste: 0,5 - 1 mg Dosis total: < 3,5 mg	IV en pacientes de 6 meses a 5 años Dosis inicial: 0,05 - 0,1 mg/kg Dosis total: < 6 mg IV en pacientes de 6 a 12 años Dosis inicial: 0,025 - 0,05 mg/kg Dosis total: < 10 mg Rectal > 6 meses 0,3-0,5 mg/kg IM 1 - 15 años 0,05 - 0,15 mg/kg
Premedicación de la anestesia	IV 1 - 2 mg repetidos IM 0,07 - 0,1 mg/kg	IV Dosis inicial: 0,5 mg Aumento lento si es necesario IM 0,025 - 0,05 mg/kg	Rectal > 6 meses 0,3 - 0,5 mg/kg IM 1-15 años 0,08 - 0,2 mg/kg
Inducción de la anestesia	IV 0,15 - 0,2 mg/kg (0,3 - 0,35 mg/kg sin pre-medicación)	IV 0,05 - 0,15 mg/kg (0,15 - 0,3 mg/kg sin pre-medicación)	
Componente de sedación en la anestesia combinada	IV dosis intermitentes de 0,03 - 0,1 mg/kg o perfusión continua de 0,03 - 0,1 mg/kg/h	IV dosis inferiores a las recomendadas para adultos < 60 años	
Sedación en la UCI	IV Dosis de ataque: 0,03 - 0,3 mg/kg en incrementos de 1 - 2,5 mg Dosis de mantenimiento: 0,03 - 0,2 mg/kg/h		IV en recién nacidos < 32 semanas de gestación 0,03 mg/kg/h IV en recién nacidos > 32 semanas y niños de hasta 6 meses 0,06 mg/kg/h IV 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 se administra midazolam por vía intravenosa.

La dosis se debe individualizar y ajustar en cada caso y no se debe administrar en inyección rápida ni en bolo único.

El inicio de la sedación puede variar individualmente según el estado físico del paciente y las circunstancias detalladas de la administración (p. ej.: velocidad de administración, cantidad de dosis).

Si es necesario, pueden administrarse dosis posteriores de acuerdo con las necesidades individuales.

El inicio del efecto se produce alrededor de 2 minutos después de la inyección. El efecto máximo se obtiene aproximadamente de 5 a 10 minutos.

Adultos

La inyección intravenosa de midazolam se debe administrar lentamente a una velocidad aproximada de 1 mg cada 30 segundos.

En los adultos menores de 60 años, la dosis inicial de 2 a 2,5 mg se administra de 5 a 10 minutos antes del comienzo de la intervención quirúrgica. 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 se requiere una dosis total mayor a 5 mg.

En adultos mayores de 60 años y pacientes debilitados o con enfermedades crónicas, comience administrando una dosis de 0,5 a 1 mg. Si es necesario pueden administrarse dosis adicionales de 0,5 a 1 mg. Dado que en estos pacientes el efecto máximo se alcanza más lentamente, las dosis adicionales de midazolam deben ajustarse muy lenta y cuidadosamente. Por lo general no se requiere una dosis total mayor a 3,5 mg.

Población pediátrica

Administración intravenosa

La dosis de Midazolam debe ajustarse lentamente hasta obtener el efecto clínico deseado. La dosis inicial de midazolam debe administrarse durante 2 a 3 minutos. Antes de iniciar una intervención quirúrgica o de repetir dosis, se debe esperar un período adicional de 2 a 5 minutos para evaluar por completo el efecto sedante.

Si se requiere más sedación, continúe ajustando la dosis con pequeños incrementos, hasta conseguir el grado adecuado de sedación.

Los lactantes y los niños menores de 6 años pueden requerir dosis considerablemente mayores (mg/kg) que los niños mayores y los adolescentes.

- Pacientes pediátricos menores de 6 meses: estos pacientes son especialmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y a la hipoventilación. Por esta razón, no se recomienda su uso para sedación consciente en los niños menores de 6 meses.
- Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años: dosis inicial de 0,05 a 0,1 mg/kg. Para conseguir la sedación deseada se puede requerir una dosis total de hasta 0,6 mg/kg, pero la dosis total no debe exceder los 6 mg. La sedación prolongada y el riesgo de hipoventilación se asocian con las dosis más altas.



- Pacientes pediátricos de 6 a 12 años: dosis inicial de 0,025 a 0,05 mg/kg. Puede ser necesaria una dosis total de 0,4 mg/kg hasta un máximo de 10 mg. La sedación prolongada y el riesgo de hipoventilación se asocian con las dosis más altas.
- Pacientes pediátricos de 12 a 16 años: se deben tratar como los adultos.

Administración 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 plástico que se fija al extremo de la jeringa. Si el volumen a administrar es demasiado pequeño, puede añadirse agua hasta completar un volumen total de 10 mL. La dosis total debe administrarse de una sola vez y se debe evitar la administración rectal repetida. No se recomienda el uso en niños menores de 6 meses, ya que los datos disponibles en esta población son limitados.

Administración intramuscular

Las dosis utilizadas varían entre 0,05 y 0,15 mg/kg. Por lo general no se requiere una dosis total mayor a 10,0 mg. Esta vía debe utilizarse solo en casos excepcionales. Es preferible la administración por vía rectal que la inyección intramuscular, ya que esta vía de administración es dolorosa.

En los niños con un peso corporal inferior a 15 kg, no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones mayores a 1 mg/mL. Las concentraciones superiores deben diluirse hasta 1 mg/mL.

Posología para la anestesia

Premedicación

La premedicación con midazolam administrado poco antes de una intervención quirúrgica, produce sedación (inducción de somnolencia o letargo y alivio de la ansiedad), relajación muscular y amnesia anterógrada.

Midazolam también puede administrarse combinado con anticolinérgicos.

Para esta indicación, midazolam debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular, en la profundidad de una masa muscular grande, 20 a 60 minutos antes de la inducción de la anestesia, o preferiblemente por vía rectal en los niños (ver más adelante).

Es imprescindible tener en observación a los pacientes después de administrar la premedicación, puesto que la sensibilidad varía entre individuos y pueden aparecer síntomas de sobredosis.

Adultos

Para la sedación preoperatoria y para inducir amnesia de los acontecimientos preoperatorios, la dosis recomendada para adultos de estado físico I y II según clasificación de la ASA y para los adultos menores de 60 años es de 1 a 2 mg por vía intravenosa, repetidos en caso necesario, o de 0,07 a 0,1 mg/kg administrados por vía intramuscular.

La dosis se debe reducir e individualizar cuando se administra midazolam a adultos mayores de 60 años, pacientes debilitados o pacientes con enfermedades crónicas. La dosis intravenosa recomendada es de 0,5 mg y debe incrementarse lentamente según sea necesario. Se recomienda una dosis de 0,025 a 0,05 mg/kg administrada por vía intramuscular. La dosis habitual es de 2 a 3 mg.



Población pediátrica

Administración rectal

La dosis total de midazolam, que normalmente oscila entre 0,3 y 0,5 mg/kg, se debe administrar de 15 a 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 que se fija al extremo de la jeringa. Si el volumen a administrar es demasiado pequeño, puede añadirse agua hasta completar un volumen total de 10 mL.

Administración intramuscular

Como la inyección intramuscular es dolorosa, esta vía solo se debe utilizar en casos excepcionales. Se debe dar preferencia a 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 resulta eficaz e inocua.

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.

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

En los pacientes pediátricos con peso corporal inferior a 15 kg, no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones superiores a 1 mg/mL. Las concentraciones más altas deben diluirse hasta 1 mg/mL.

Inducción

Adultos

Si se utiliza midazolam para la inducción de la anestesia antes de haber administrado otros agentes anestésicos, la respuesta individual es variable. La dosis debe ajustarse hasta alcanzar el efecto deseado, según la edad y el estado clínico del paciente.

Si se utiliza midazolam antes o en combinación con otros fármacos intravenosos o inhalados para la inducción de la anestesia, la dosis inicial de cada medicamento debe reducirse significativamente.

El grado deseado de anestesia se alcanza mediante un ajuste gradual de la dosis. La dosis de inducción de Midazolam por vía intravenosa debe administrarse lentamente y por incrementos. Cada incremento no superior a 5 mg debe administrarse durante 20 a 30 segundos, dejando transcurrir 2 minutos entre los incrementos sucesivos.

- En los adultos menores de 60 años, una dosis intravenosa de 0,15 a 0,2 mg/kg suele ser suficiente. En adultos no premedicados menores de 60 años, la dosis puede ser mayor (0,3 a 0,35 mg/kg por vía intravenosa). Si fuera necesario para la inducción completa, pueden emplearse incrementos de aproximadamente el 25% de la dosis inicial del paciente.

La inducción también puede completarse en su lugar con anestésicos inhalados.

En casos resistentes se puede utilizar una dosis total de hasta 0,6 mg/kg para la inducción, sin embargo, estas dosis más altas pueden prolongar la recuperación.

- En los adultos mayores de 60 años, pacientes debilitados o con enfermedades crónicas, la dosis es de 0,05 a 0,15 mg/kg administrados por vía intravenosa. Los adultos no premedicados mayores de 60 años suelen necesitar más midazolam para la inducción; se recomienda una dosis inicial de 0,15 a 0,3 mg/kg.



Por lo general, los pacientes no premedicados con una enfermedad sistémica grave o con otra condición debilitante necesitan menos midazolam para la inducción. Habitualmente una dosis inicial de 0,15 a 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 IV bajas intermitentes (entre 0,03 y 0,1 mg/kg) o perfusión continua de midazolam por vía IV (de 0,03 a 0,1 mg/kg/h), normalmente en combinación con analgésicos. La dosis y los intervalos entre dosis varían según la reacción individual del paciente.

En adultos mayores de 60 años, 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 alcanza 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 del paciente.

Adultos

Dosis de carga por vía intravenosa

Deben administrarse lentamente de 0,03 a 0,3 mg/kg en incrementos. Cada incremento de 1 a 2,5 mg debe inyectarse durante 20 a 30 segundos, dejando transcurrir dos minutos entre los incrementos sucesivos.

En los pacientes con hipovolemia, vasoconstricción o hipotermia, la dosis de carga debe reducirse u omitirse.

Si se administra midazolam con analgésicos potentes, estos deben administrarse primero, para que los efectos de sedación de midazolam se puedan ajustar de forma 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 con hipovolemia, vasoconstricción o hipotermia, la dosis de mantenimiento debe reducirse. El grado de sedación debe evaluarse con regularidad.

Con la sedación prolongada puede producirse tolerancia y es posible que la dosis tenga que aumentarse.

Niños mayores de 6 meses

En los pacientes pediátricos intubados y ventilados, debe administrarse una dosis de carga de 0,05 a 0,2 mg/kg por vía intravenosa lentamente, durante al menos 2 a 3 minutos para alcanzar el efecto clínico deseado. Midazolam no debe administrarse como una dosis IV 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 a 2 µg/kg/min). La velocidad de perfusión puede aumentarse o disminuirse (generalmente un 25 % de la velocidad de perfusión inicial o posterior) según sea necesario, o pueden administrarse dosis intravenosas complementarias de midazolam para aumentar o mantener el efecto deseado.

Al iniciar la perfusión de midazolam en pacientes con afectación hemodinámica, la dosis de carga habitual debe ajustarse en pequeños incrementos y monitorizar al paciente para



descartar inestabilidad hemodinámica, por ejemplo, hipotensión. Estos pacientes también son vulnerables a los efectos depresores respiratorios de midazolam y requieren monitorización cuidadosa de la frecuencia respiratoria y de la saturación de oxígeno.

Recién nacidos y niños de hasta 6 meses

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

En los niños prematuros, los recién nacidos y los niños de hasta 6 meses no se recomiendan las dosis de carga por vía intravenosa; en cambio la perfusión puede realizarse con mayor rapidez durante las primeras horas para establecer las concentraciones plasmáticas terapéuticas.

La velocidad de perfusión se debe reevaluar cuidadosamente y con frecuencia, especialmente después de las primeras 24 horas, a fin de administrar la dosis eficaz más baja posible y reducir la posibilidad de acumulación del fármaco.

Es necesario monitorizar cuidadosamente la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

En los niños prematuros, recién nacidos y niños con peso corporal inferior a 15 kg, no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones mayores a 1 mg/mL. Las concentraciones más altas deben diluirse a 1 mg/mL.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina <10 mL/min) la farmacocinética del midazolam libre tras la administración de una dosis única intravenosa es similar a la notificada para voluntarios sanos. Sin embargo, tras la perfusión prolongada en pacientes ingresados a las unidades de cuidados intensivos (UCI), la duración media del efecto sedante en la población con insuficiencia renal se incrementaba considerablemente, muy probablemente debido a la acumulación de α -hidroximidazolam glucurónido.

No existen datos específicos de pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 mL/min) tratados con midazolam para la inducción de la anestesia.

Pacientes con insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática reduce la eliminación del midazolam administrado por vía IV con un aumento posterior de la vida media terminal. Por consiguiente, los efectos clínicos pueden ser más fuertes y prolongados. La dosis necesaria puede disminuir y se debe establecer una vigilancia adecuada de las funciones vitales.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al midazolam, a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.
- Sedación consciente de pacientes con insuficiencia respiratoria grave o depresión respiratoria aguda.

Nuevas precauciones y advertencias:

Midazolam debe ser administrado sólo por médicos con experiencia que hayan recibido formación en el reconocimiento y el tratamiento de las reacciones adversas previstas, si se dispone de equipos de reanimación adecuados para la edad y el tamaño de los pacientes, ya que la administración de midazolam por vía IV puede deprimir la contractilidad cardíaca y causar apnea.

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En raras ocasiones se han producido episodios cardiorrespiratorios graves, que han consistido en depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio y/o paro cardíaco. Es más 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 a la hipoventilación; por lo tanto, el ajuste la dosis, con pequeños incrementos, según el efecto clínico, y la vigilancia de la saturación de oxígeno y frecuencia respiratoria son fundamentales.

Debe tenerse precaución especial si se administra midazolam a pacientes de alto riesgo:

- Adultos mayores de 60 años.
- Pacientes con enfermedad crónica o debilitados, por ejemplo:
 - 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 dosificaciones más bajas (ver Posología y forma de administración), y se les debe vigilar continuamente para ver si hay signos precoces de alteraciones de las funciones vitales.

Las benzodiazepinas deben emplearse con precaución en los pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Como con cualquier sustancia con propiedades depresoras del SNC y/o de relajación muscular, debe tenerse una precaución especial si 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

Durante el tratamiento prolongado con midazolam en la UCI, puede aparecer dependencia física. Por lo tanto, la finalización abrupta del tratamiento se acompaña de síntomas de abstinencia, que pueden ser los siguientes: cefaleas, dolor muscular, ansiedad, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, insomnio de rebote, cambios de humor, alucinaciones y convulsiones.

Puesto que el riesgo de los síntomas de abstinencia es mayor después de la suspensión abrupta del tratamiento, se recomienda disminuir las dosis gradualmente.

Amnesia

Midazolam causa amnesia anterógrada (generalmente este efecto es muy deseable antes y durante las intervenciones quirúrgicas y diagnósticas) y su 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 debe dar de alta a los pacientes del hospital o del consultorio, sólo si van acompañados de alguien que los atienda.

Reacciones paradójicas

Con midazolam se ha comunicado la presentación de reacciones paradójicas, como agitación, movimientos involuntarios (incluso convulsiones tónico-clónicas y temblores musculares),

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hiperactividad, hostilidad, reacción de rabia, agresividad, excitación paroxística y ataques. 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 los niños y ancianos.

Eliminación retardada del midazolam

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

La eliminación de midazolam también se puede retrasar en los pacientes con insuficiencia hepática, gasto cardíaco bajo y en los recién nacidos (ver Propiedades farmacocinéticas).

Niños prematuros y recién nacidos

Debido a un mayor riesgo de apnea, se aconseja suma precaución al sedar a los pacientes prematuros o aquellos que lo han sido. Se requiere una vigilancia cuidadosa de la frecuencia respiratoria y de la saturación de oxígeno. En la población neonatal debe evitarse la inyección rápida. Los recién nacidos tienen una función orgánica reducida y/o inmadura, y también son vulnerables a los efectos respiratorios profundos y/o prolongados del midazolam.

Precauciones sobre los excipientes

Este medicamento contiene 2,2 mg de sodio por mililitro, equivalente al 0,1% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Nuevas reacciones adversas:

Para evaluar las reacciones adversas, se han considerado las siguientes frecuencias como referencia:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy rara ($1/10.000$)

Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Al administrar midazolam inyectable, se han notificado las siguientes reacciones adversas de frecuencia desconocida:

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos psiquiátricos

Estado de confusión, euforia y alucinaciones.

Agitación*, hostilidad*, ira*, agresividad* y excitación*.

Dependencia física al fármaco y síndrome de abstinencia.

Trastornos del sistema nervioso

Sedación (prolongada y postoperatoria), disminución de la alerta, somnolencia, cefalea, mareo, ataxia, amnesia anterógrada cuya duración está directamente relacionada con la dosis



administrada. La amnesia anterógrada puede continuar al final de la intervención y, en casos aislados, se ha descrito amnesia prolongada.

Las convulsiones se han notificado con mayor frecuencia en los niños prematuros y los recién nacidos.

Convulsiones por el síndrome de abstinencia.

Movimientos involuntarios (incluyendo movimientos tónico/clónicos y temblor muscular*) e hiperactividad*.

Trastornos cardiacos

Paro cardiaco, bradicardia.

Trastornos vasculares

Hipotensión, vasodilatación, tromboflebitis, trombosis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio, disnea, laringoespasma, hipo.

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea, urticaria, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Fatiga, eritema y dolor en el lugar de inyección.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Caídas, fracturas. El riesgo de caídas y fracturas de huesos aumenta en los pacientes que toman sedantes de forma concomitante (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.

Circunstancias sociales

Comportamiento ofensivo

*Este tipo de reacciones paradójicas al medicamento se han notificado principalmente en los niños y en los pacientes de edad avanzada.

El uso de midazolam (incluso con las dosis terapéuticas) puede dar lugar al desarrollo de dependencia física después de la administración intravenosa prolongada y la interrupción repentina puede acompañarse de síntomas de abstinencia, incluyendo convulsiones por el síndrome de abstinencia.

Los acontecimientos potencialmente mortales de tipo cardiaco, vascular y respiratorio son más probables en los adultos mayores de 60 años y en aquellos pacientes con insuficiencia respiratoria previa o afectación de la función cardíaca, particularmente cuando la inyección se administra con demasiada rapidez o cuando se administra una dosificación elevada.

Reporte de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones:

El metabolismo de midazolam es mediado casi exclusivamente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (CYP450). Los inhibidores del CYP3A4 y los inductores, aunque también otros principios activos (ver más adelante) pueden producir interacciones farmacológicas con midazolam. Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Puesto que midazolam sufre un efecto significativo de primer paso, en teoría, el fármaco administrado por vía parenteral se vería menos afectado por interacciones metabólicas y las consecuencias clínicas importantes serían limitadas. Tras una dosis única de midazolam por vía IV, la consecuencia para el efecto clínico máximo debida a la inhibición de la isoenzima CYP3A4 será menor, aunque la duración del efecto podría prolongarse. Sin embargo, tras la administración prolongada de midazolam, tanto la magnitud como la duración del efecto aumentarán en presencia de inhibición de la isoenzima CYP3A4.

No se dispone de estudios sobre la modulación de la isoenzima CYP3A4 en la farmacocinética de midazolam tras la administración por vía rectal e intramuscular. Se prevé que estas interacciones sean menos pronunciadas con la vía rectal que con la vía oral debido a que se evita el tracto gastrointestinal, mientras que tras la administración por vía IM los efectos de la modulación de la isoenzima CYP3A4 no deberían ser sustancialmente diferentes de los observados con midazolam por vía IV.

No se ha observado que el midazolam altere la farmacocinética de otros fármacos.

Inhibidores de CYP3A4

Antimicóticos azólicos

La administración concomitante de midazolam por vía oral y algunos antimicóticos azólicos (itraconazol, fluconazol, ketoconazol) aumentó considerablemente las concentraciones plasmáticas de midazolam y prolongó su vida media de eliminación, lo que causó una alteración importante de las pruebas psicosedantes. Tras la administración concomitante de midazolam por vía intravenosa, las vidas medias de eliminación no fueron tan elevadas como en la administración oral, pero aumentaron de 3 a 8 horas, aproximadamente.

Cuando se administró una dosis única en bolo de midazolam para una sedación de corta duración, el efecto de midazolam no se potenció ni se prolongó en un grado clínicamente significativo por itraconazol; por lo tanto, no se requiere una reducción de la dosificación.

Sin embargo, la administración de dosis altas o de perfusiones prolongadas de midazolam a pacientes que reciben antimicóticos azólicos como itraconazol, fluconazol, y especialmente ketoconazol, por ejemplo, en cuidados intensivos, puede producir efectos hipnóticos de larga duración, un posible retraso en la recuperación y una posible depresión respiratoria que, por tanto, requiere ajustes de la dosis y una estrecha vigilancia

Bloqueadores de los canales de calcio

Una dosis única de diltiazem aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en un 25% aproximadamente y la vida media de eliminación se prolongó en un 43%.

Sin embargo, como se esperaba, la farmacocinética de midazolam por vía oral varió de forma clínicamente significativa cuando se combinó con verapamilo y diltiazem, haciéndolo de forma notoria, prácticamente doblando el valor de la vida media y de la concentración plasmática máxima. Esto produjo una fuerte disminución del rendimiento en las pruebas de coordinación y función cognitiva, al mismo tiempo que una sedación profunda. Cuando midazolam se administra por vía oral, se suele recomendar el ajuste de la dosis.



Aunque no se espera una interacción clínicamente significativa con midazolam empleado para sedación de corta duración, se debe tener precaución si se administra midazolam por vía intravenosa de forma concomitante con verapamilo o diltiazem.

Antibióticos macrólidos: eritromicina y claritromicina

La administración concomitante de midazolam por vía oral y eritromicina o claritromicina aumentó significativamente el área bajo la curva (ABC) de midazolam, aproximadamente al cuádruple, y la vida media de eliminación de midazolam aumentó más del doble, dependiendo del estudio. Se han observado cambios notables en las pruebas psicomotoras. Se aconseja ajustar las dosis de midazolam cuando se administra por vía oral, debido al retraso significativo en la recuperación.

Al administrar dosis únicas en bolo de midazolam para una sedación de corta duración, el efecto de midazolam no se potenció ni se prolongó hasta un grado clínicamente significativo por la eritromicina, aunque se registró una disminución significativa de la depuración plasmática.

Se debe tener precaución cuando midazolam se administra por vía intravenosa concomitantemente con eritromicina o claritromicina. No se ha demostrado ninguna interacción clínicamente significativa entre midazolam y otros antibióticos macrólidos.

Cimetidina y ranitidina

La administración concomitante de cimetidina (a dosis iguales o superiores a 800 mg/día) y midazolam por vía intravenosa aumentó ligeramente la concentración plasmática en estado de equilibrio de midazolam, lo que posiblemente podría dar lugar a un retraso de la recuperación, mientras que la administración concomitante de ranitidina no produjo ningún efecto. La cimetidina y la ranitidina no afectaron la farmacocinética de midazolam administrado por vía oral. Estos datos indican que midazolam puede administrarse por vía intravenosa con las dosis habituales de cimetidina (es decir, 400 mg/día) y ranitidina sin un ajuste de la dosis.

Inhibidores de la proteasa

Saquinavir

La coadministración de una dosis intravenosa única de 0,05 mg/kg de midazolam después de 3 o 5 días de la administración de saquinavir (1.200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos disminuyó la depuración de midazolam en un 56% y aumentó su vida media de eliminación de 4,1 a 9,5 horas. Sólo con saquinavir se intensificaron los efectos subjetivos de midazolam (escalas visuales analógicas con el elemento “efecto total del fármaco”).

Por lo tanto, se puede administrar una dosis única en bolo de midazolam por vía intravenosa en combinación con saquinavir. No obstante, en caso de perfusión prolongada de midazolam se recomienda una reducción de la dosis total para evitar el retraso en la recuperación.

Otros inhibidores de la proteasa

Teniendo en cuenta que saquinavir posee la potencia inhibitoria del CYP3A4 más débil de todos los inhibidores de la proteasa, el midazolam debe reducirse sistemáticamente en una perfusión prolongada cuando se administre en combinación con otros inhibidores de la proteasa distintos de saquinavir. También se debe monitorizar estrechamente a los pacientes.

Otros fármacos

La atorvastatina mostró un incremento en las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso de 1,4 veces en comparación con el grupo de referencia.



Inductores de CYP3A4

La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en un 60% aproximadamente, después de 7 días de tratamiento con 600 mg de rifampicina una vez al día. La vida media de eliminación disminuyó entre el 50 y el 60%.

La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía oral en un 96% en sujetos sanos, perdiendo prácticamente en su totalidad sus efectos psicomotores.

Carbamazepina/Fenitoína: las dosis repetidas de carbamazepina o fenitoína disminuyeron las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía oral en un 90% y acortaron la vida media de eliminación en un 60%.

Hierba de San Juan

El uso prolongado de medicamentos a base de plantas que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) redundará en una disminución de la concentración plasmática de midazolam mediante la inducción selectiva del CYP3A4. Esto puede provocar una reducción de la actividad terapéutica de midazolam. Después de la administración intravenosa, este efecto es considerablemente menos pronunciado que después de la administración de midazolam por vía oral.

Depresores del SNC

Otros principios activos sedantes pueden potenciar los efectos de midazolam.

Entre las clases farmacológicas de depresores del SNC se cuentan los opiáceos (si se emplean como analgésicos, antitusivos o tratamientos sustitutivos), los antipsicóticos, otras benzodiazepinas usadas como ansiolíticos o hipnóticos, el fenobarbital, los antidepresivos sedantes, los antihistamínicos y los principios activos antihipertensivos de acción central.

Si se asocia midazolam con otros principios activos sedantes, debe tenerse en cuenta el efecto de sedación adicional.

Además, en caso de tratamiento concomitante con opiáceos, fenobarbital o benzodiazepinas, el aumento adicional de la depresión respiratoria debe vigilarse especialmente.

El alcohol puede potenciar de manera notable el efecto sedante de midazolam. La ingesta de alcohol se debe evitar rigurosamente en caso de administración de midazolam.

Otras interacciones

La administración intravenosa de midazolam disminuye la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos administrados por inhalación que se requieren para la anestesia general.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Instrucciones de Uso versión Febrero 2020 allegado mediante radicado No. 20201054937**

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:

Midazolam es un medicamento inductor del sueño de acción corta, que está indicado en:

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.**

Niños

- **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**

Nueva dosificación / grupo etario: Posología y forma de administración

Midazolam es un agente sedante potente que requiere ajuste de dosis y administración lenta. Se recomienda enfáticamente ajustar la dosis para obtener de forma segura el grado deseado de sedación para el paciente según sus necesidades clínicas, estado físico, edad y medicación concomitante. En los adultos mayores de 60 años, los pacientes debilitados o con enfermedades crónicas y los pacientes pediátricos, la dosis se debe determinar con precaución y teniendo en cuenta los factores de riesgo relacionados con cada paciente.

En la siguiente tabla se muestran las dosis habituales. Los detalles adicionales se describen enseguida.



Indicación	Adultos <60 años	Adultos ≥60 años/ debilitados o con enfermedades crónicas	Niños
Sedación consciente	IV Dosis inicial: 2 - 2,5 mg Dosis de ajuste: 1 mg Dosis total: 3,5 - 7,5 mg	IV Dosis inicial: 0,5 - 1 mg Dosis de ajuste: 0,5 - 1 mg Dosis total: < 3,5 mg	IV en pacientes de 6 meses a 5 años Dosis inicial: 0,05 - 0,1 mg/kg Dosis total: < 6 mg IV en pacientes de 6 a 12 años Dosis inicial: 0,025 - 0,05 mg/kg Dosis total: < 10 mg Rectal > 6 meses 0,3-0,5 mg/kg IM 1 - 15 años 0,05 - 0,15 mg/kg
Premedicación de la anestesia	IV 1 - 2 mg repetidos IM 0,07 - 0,1 mg/kg	IV Dosis inicial: 0,5 mg Aumento lento si es necesario IM 0,025 - 0,05 mg/kg	Rectal > 6 meses 0,3 - 0,5 mg/kg IM 1-15 años 0,08 - 0,2 mg/kg
Inducción de la anestesia	IV 0,15 - 0,2 mg/kg (0,3 - 0,35 mg/kg sin pre-medicación)	IV 0,05 - 0,15 mg/kg (0,15 - 0,3 mg/kg sin pre-medicación)	
Componente de sedación en la anestesia combinada	IV dosis intermitentes de 0,03 - 0,1 mg/kg o perfusión continua de 0,03 - 0,1 mg/kg/h	IV dosis inferiores a las recomendadas para adultos < 60 años	
Sedación en la UCI	IV Dosis de ataque: 0,03 - 0,3 mg/kg en incrementos de 1 - 2,5 mg Dosis de mantenimiento: 0,03 - 0,2 mg/kg/h		IV en recién nacidos < 32 semanas de gestación 0,03 mg/kg/h IV en recién nacidos > 32 semanas y niños de hasta 6 meses 0,06 mg/kg/h IV 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 se administra midazolam por vía intravenosa.

La dosis se debe individualizar y ajustar en cada caso y no se debe administrar en inyección rápida ni en bolo único.

El inicio de la sedación puede variar individualmente según el estado físico del paciente y las circunstancias detalladas de la administración (p. ej.: velocidad de administración, cantidad de dosis).

Si es necesario, pueden administrarse dosis posteriores de acuerdo con las necesidades individuales.

El inicio del efecto se produce alrededor de 2 minutos después de la inyección. El efecto máximo se obtiene aproximadamente de 5 a 10 minutos.

Adultos

La inyección intravenosa de midazolam se debe administrar lentamente a una velocidad aproximada de 1 mg cada 30 segundos.

En los adultos menores de 60 años, la dosis inicial de 2 a 2,5 mg se administra de 5 a 10 minutos antes del comienzo de la intervención quirúrgica. 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 se requiere una dosis total mayor a 5 mg.

En adultos mayores de 60 años y pacientes debilitados o con enfermedades crónicas, comience administrando una dosis de 0,5 a 1 mg. Si es necesario pueden administrarse dosis adicionales de 0,5 a 1 mg. Dado que en estos pacientes el efecto máximo se alcanza más lentamente, las dosis adicionales de midazolam deben ajustarse muy lenta y cuidadosamente. Por lo general no se requiere una dosis total mayor a 3,5 mg.

Población pediátrica

Administración intravenosa

La dosis de Midazolam debe ajustarse lentamente hasta obtener el efecto clínico deseado. La dosis inicial de midazolam debe administrarse durante 2 a 3 minutos. Antes de iniciar una intervención quirúrgica o de repetir dosis, se debe esperar un período adicional de 2 a 5 minutos para evaluar por completo el efecto sedante.

Si se requiere más sedación, continúe ajustando la dosis con pequeños incrementos, hasta conseguir el grado adecuado de sedación.

Los lactantes y los niños menores de 6 años pueden requerir dosis considerablemente mayores (mg/kg) que los niños mayores y los adolescentes.

- **Pacientes pediátricos menores de 6 meses:** estos pacientes son especialmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y a la hipoventilación. Por esta razón, no se recomienda su uso para sedación consciente en los niños menores de 6 meses.
- **Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años:** dosis inicial de 0,05 a 0,1 mg/kg. Para conseguir la sedación deseada se puede requerir una dosis total de hasta 0,6 mg/kg, pero la dosis total no debe exceder los 6 mg. La sedación prolongada y el riesgo de hipoventilación se asocian con las dosis más altas.



- **Pacientes pediátricos de 6 a 12 años:** dosis inicial de 0,025 a 0,05 mg/kg. Puede ser necesaria una dosis total de 0,4 mg/kg hasta un máximo de 10 mg. La sedación prolongada y el riesgo de hipoventilación se asocian con las dosis más altas.
- **Pacientes pediátricos de 12 a 16 años:** se deben tratar como los adultos.

Administración 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 plástico que se fija al extremo de la jeringa. Si el volumen a administrar es demasiado pequeño, puede añadirse agua hasta completar un volumen total de 10 mL. La dosis total debe administrarse de una sola vez y se debe evitar la administración rectal repetida. No se recomienda el uso en niños menores de 6 meses, ya que los datos disponibles en esta población son limitados.

Administración intramuscular

Las dosis utilizadas varían entre 0,05 y 0,15 mg/kg. Por lo general no se requiere una dosis total mayor a 10,0 mg. Esta vía debe utilizarse solo en casos excepcionales. Es preferible la administración por vía rectal que la inyección intramuscular, ya que esta vía de administración es dolorosa.

En los niños con un peso corporal inferior a 15 kg, no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones mayores a 1 mg/mL. Las concentraciones superiores deben diluirse hasta 1 mg/mL.

Posología para la anestesia

Premedicación

La premedicación con midazolam administrado poco antes de una intervención quirúrgica, produce sedación (inducción de somnolencia o letargo y alivio de la ansiedad), relajación muscular y amnesia anterógrada.

Midazolam también puede administrarse combinado con anticolinérgicos.

Para esta indicación, midazolam debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular, en la profundidad de una masa muscular grande, 20 a 60 minutos antes de la inducción de la anestesia, o preferiblemente por vía rectal en los niños (ver más adelante).

Es imprescindible tener en observación a los pacientes después de administrar la premedicación, puesto que la sensibilidad varía entre individuos y pueden aparecer síntomas de sobredosis.

Adultos

Para la sedación preoperatoria y para inducir amnesia de los acontecimientos preoperatorios, la dosis recomendada para adultos de estado físico I y II según clasificación de la ASA y para los adultos menores de 60 años es de 1 a 2 mg por vía intravenosa, repetidos en caso necesario, o de 0,07 a 0,1 mg/kg administrados por vía intramuscular.

La dosis se debe reducir e individualizar cuando se administra midazolam a adultos mayores de 60 años, pacientes debilitados o pacientes con enfermedades crónicas. La dosis intravenosa recomendada es de 0,5 mg y debe incrementarse lentamente según sea necesario. Se recomienda una dosis de 0,025 a 0,05 mg/kg administrada por vía intramuscular. La dosis habitual es de 2 a 3 mg.

Población pediátrica

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administración rectal

La dosis total de midazolam, que normalmente oscila entre 0,3 y 0,5 mg/kg, se debe administrar de 15 a 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 que se fija al extremo de la jeringa. Si el volumen a administrar es demasiado pequeño, puede añadirse agua hasta completar un volumen total de 10 mL.

Administración intramuscular

Como la inyección intramuscular es dolorosa, esta vía solo se debe utilizar en casos excepcionales. Se debe dar preferencia a 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 resulta eficaz e inocua.

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.

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

En los pacientes pediátricos con peso corporal inferior a 15 kg, no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones superiores a 1 mg/mL. Las concentraciones más altas deben diluirse hasta 1 mg/mL.

Inducción

Adultos

Si se utiliza midazolam para la inducción de la anestesia antes de haber administrado otros agentes anestésicos, la respuesta individual es variable. La dosis debe ajustarse hasta alcanzar el efecto deseado, según la edad y el estado clínico del paciente.

Si se utiliza midazolam antes o en combinación con otros fármacos intravenosos o inhalados para la inducción de la anestesia, la dosis inicial de cada medicamento debe reducirse significativamente.

El grado deseado de anestesia se alcanza mediante un ajuste gradual de la dosis. La dosis de inducción de Midazolam por vía intravenosa debe administrarse lentamente y por incrementos. Cada incremento no superior a 5 mg debe administrarse durante 20 a 30 segundos, dejando transcurrir 2 minutos entre los incrementos sucesivos.

- En los adultos menores de 60 años, una dosis intravenosa de 0,15 a 0,2 mg/kg suele ser suficiente. En adultos no premedicados menores de 60 años, la dosis puede ser mayor (0,3 a 0,35 mg/kg por vía intravenosa). Si fuera necesario para la inducción completa, pueden emplearse incrementos de aproximadamente el 25% de la dosis inicial del paciente.

La inducción también puede completarse en su lugar con anestésicos inhalados.

En casos resistentes se puede utilizar una dosis total de hasta 0,6 mg/kg para la inducción, sin embargo, estas dosis más altas pueden prolongar la recuperación.

- En los adultos mayores de 60 años, pacientes debilitados o con enfermedades crónicas, la dosis es de 0,05 a 0,15 mg/kg administrados por vía intravenosa. Los adultos no premedicados mayores de 60 años suelen necesitar más midazolam para la inducción; se recomienda una dosis inicial de 0,15 a 0,3 mg/kg.

Por lo general, los pacientes no premedicados con una enfermedad sistémica grave o con otra condición debilitante necesitan menos midazolam para la inducción. Habitualmente una dosis inicial de 0,15 a 0,25 mg/kg será suficiente.

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Componente sedante en la anestesia combinada

Adultos

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

En adultos mayores de 60 años, 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 alcanza 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 del paciente.

Adultos

Dosis de carga por vía intravenosa

Deben administrarse lentamente de 0,03 a 0,3 mg/kg en incrementos. Cada incremento de 1 a 2,5 mg debe inyectarse durante 20 a 30 segundos, dejando transcurrir dos minutos entre los incrementos sucesivos.

En los pacientes con hipovolemia, vasoconstricción o hipotermia, la dosis de carga debe reducirse u omitirse.

Si se administra midazolam con analgésicos potentes, estos deben administrarse primero, para que los efectos de sedación de midazolam se puedan ajustar de forma 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 con hipovolemia, vasoconstricción o hipotermia, la dosis de mantenimiento debe reducirse. El grado de sedación debe evaluarse con regularidad.

Con la sedación prolongada puede producirse tolerancia y es posible que la dosis tenga que aumentarse.

Niños mayores de 6 meses

En los pacientes pediátricos intubados y ventilados, debe administrarse una dosis de carga de 0,05 a 0,2 mg/kg por vía intravenosa lentamente, durante al menos 2 a 3 minutos para alcanzar el efecto clínico deseado. Midazolam no debe administrarse como una dosis IV 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 a 2 µg/kg/min). La velocidad de perfusión puede aumentarse o disminuirse (generalmente un 25 % de la velocidad de perfusión inicial o posterior) según sea necesario, o pueden administrarse dosis intravenosas complementarias de midazolam para aumentar o mantener el efecto deseado.

Al iniciar la perfusión de midazolam en pacientes con afectación hemodinámica, la dosis de carga habitual debe ajustarse en pequeños incrementos y monitorizar al paciente para descartar inestabilidad hemodinámica, por ejemplo, hipotensión. Estos pacientes también son vulnerables a los efectos depresores respiratorios de



midazolam y requieren monitorización cuidadosa de la frecuencia respiratoria y de la saturación de oxígeno.

Recién nacidos y niños de hasta 6 meses

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

En los niños prematuros, los recién nacidos y los niños de hasta 6 meses no se recomiendan las dosis de carga por vía intravenosa; en cambio la perfusión puede realizarse con mayor rapidez durante las primeras horas para establecer las concentraciones plasmáticas terapéuticas.

La velocidad de perfusión se debe reevaluar cuidadosamente y con frecuencia, especialmente después de las primeras 24 horas, a fin de administrar la dosis eficaz más baja posible y reducir la posibilidad de acumulación del fármaco.

Es necesario monitorizar cuidadosamente la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

En los niños prematuros, recién nacidos y niños con peso corporal inferior a 15 kg, no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones mayores a 1 mg/mL. Las concentraciones más altas deben diluirse a 1 mg/mL.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina <10 mL/min) la farmacocinética del midazolam libre tras la administración de una dosis única intravenosa es similar a la notificada para voluntarios sanos. Sin embargo, tras la perfusión prolongada en pacientes ingresados a las unidades de cuidados intensivos (UCI), la duración media del efecto sedante en la población con insuficiencia renal se incrementaba considerablemente, muy probablemente debido a la acumulación de α -hidroximidazolam glucurónido.

No existen datos específicos de pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 mL/min) tratados con midazolam para la inducción de la anestesia.

Pacientes con insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática reduce la eliminación del midazolam administrado por vía IV con un aumento posterior de la vida media terminal. Por consiguiente, los efectos clínicos pueden ser más fuertes y prolongados. La dosis necesaria puede disminuir y se debe establecer una vigilancia adecuada de las funciones vitales.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al midazolam, a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación.
- Sedación consciente de pacientes con insuficiencia respiratoria grave o depresión respiratoria aguda.

Nuevas precauciones y advertencias:

Midazolam debe ser administrado sólo por médicos con experiencia que hayan recibido formación en el reconocimiento y el tratamiento de las reacciones adversas previstas, si se dispone de equipos de reanimación adecuados para la edad y el tamaño de los pacientes, ya que la administración de midazolam por vía IV puede deprimir la contractilidad cardíaca y causar apnea.

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En raras ocasiones se han producido episodios cardiorrespiratorios graves, que han consistido en depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio y/o paro cardíaco. Es más 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 a la hipoventilación; por lo tanto, el ajuste la dosis, con pequeños incrementos, según el efecto clínico, y la vigilancia de la saturación de oxígeno y frecuencia respiratoria son fundamentales.

Debe tenerse precaución especial si se administra midazolam a pacientes de alto riesgo:

- Adultos mayores de 60 años.
- Pacientes con enfermedad crónica o debilitados, por ejemplo:
 - 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 dosificaciones más bajas (ver Posología y forma de administración), y se les debe vigilar continuamente para ver si hay signos precoces de alteraciones de las funciones vitales.

Las benzodiazepinas deben emplearse con precaución en los pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Como con cualquier sustancia con propiedades depresoras del SNC y/o de relajación muscular, debe tenerse una precaución especial si 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

Durante el tratamiento prolongado con midazolam en la UCI, puede aparecer dependencia física. Por lo tanto, la finalización abrupta del tratamiento se acompaña de síntomas de abstinencia, que pueden ser los siguientes: cefaleas, dolor muscular, ansiedad, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, insomnio de rebote, cambios de humor, alucinaciones y convulsiones.

Puesto que el riesgo de los síntomas de abstinencia es mayor después de la suspensión abrupta del tratamiento, se recomienda disminuir las dosis gradualmente.

Amnesia

Midazolam causa amnesia anterógrada (generalmente este efecto es muy deseable antes y durante las intervenciones quirúrgicas y diagnósticas) y su 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 debe dar de alta a los pacientes del hospital o del consultorio, sólo si van acompañados de alguien que los atienda.

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones paradójicas

Con midazolam se ha comunicado la presentación de reacciones paradójicas, como agitación, movimientos involuntarios (incluso convulsiones tónico-clónicas y temblores musculares), hiperactividad, hostilidad, reacción de rabia, agresividad, excitación paroxística y ataques. 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 los niños y ancianos.

Eliminación retardada del midazolam

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

La eliminación de midazolam también se puede retrasar en los pacientes con insuficiencia hepática, gasto cardíaco bajo y en los recién nacidos (ver Propiedades farmacocinéticas).

Niños prematuros y recién nacidos

Debido a un mayor riesgo de apnea, se aconseja suma precaución al sedar a los pacientes prematuros o aquellos que lo han sido. Se requiere una vigilancia cuidadosa de la frecuencia respiratoria y de la saturación de oxígeno. En la población neonatal debe evitarse la inyección rápida. Los recién nacidos tienen una función orgánica reducida y/o inmadura, y también son vulnerables a los efectos respiratorios profundos y/o prolongados del midazolam.

Precauciones sobre los excipientes

Este medicamento contiene 2,2 mg de sodio por mililitro, equivalente al 0,1% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Nuevas reacciones adversas:

Para evaluar las reacciones adversas, se han considerado las siguientes frecuencias como referencia:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy rara ($1/10.000$)

Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Al administrar midazolam inyectable, se han notificado las siguientes reacciones adversas de frecuencia desconocida:

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos psiquiátricos

Estado de confusión, euforia y alucinaciones.

Agitación*, hostilidad*, ira*, agresividad* y excitación*.

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dependencia física al fármaco y síndrome de abstinencia.

Trastornos del sistema nervioso

Sedación (prolongada y postoperatoria), disminución de la alerta, somnolencia, cefalea, mareo, ataxia, amnesia anterógrada cuya duración está directamente relacionada con la dosis administrada. La amnesia anterógrada puede continuar al final de la intervención y, en casos aislados, se ha descrito amnesia prolongada.

Las convulsiones se han notificado con mayor frecuencia en los niños prematuros y los recién nacidos.

Convulsiones por el síndrome de abstinencia.

Movimientos involuntarios (incluyendo movimientos tónico/clónicos y temblor muscular*) e hiperactividad*.

Trastornos cardíacos

Paro cardíaco, bradicardia.

Trastornos vasculares

Hipotensión, vasodilatación, tromboflebitis, trombosis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio, disnea, laringoespasma, hipo.

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea, urticaria, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Fatiga, eritema y dolor en el lugar de inyección.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Caídas, fracturas. El riesgo de caídas y fracturas de huesos aumenta en los pacientes que toman sedantes de forma concomitante (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.

Circunstancias sociales

Comportamiento ofensivo

***Este tipo de reacciones paradójicas al medicamento se han notificado principalmente en los niños y en los pacientes de edad avanzada.**

El uso de midazolam (incluso con las dosis terapéuticas) puede dar lugar al desarrollo de dependencia física después de la administración intravenosa prolongada y la interrupción repentina puede acompañarse de síntomas de abstinencia, incluyendo convulsiones por el síndrome de abstinencia.

Los acontecimientos potencialmente mortales de tipo cardíaco, vascular y respiratorio son más probables en los adultos mayores de 60 años y en aquellos pacientes con insuficiencia respiratoria previa o afectación de la función cardíaca, particularmente cuando la inyección se administra con demasiada rapidez o cuando se administra una dosificación elevada.



Reporte de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Nuevas interacciones:

El metabolismo de midazolam es mediado casi exclusivamente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (CYP450). Los inhibidores del CYP3A4 y los inductores, aunque también otros principios activos (ver más adelante) pueden producir interacciones farmacológicas con midazolam. Puede ser necesario un ajuste de la dosis.

Puesto que midazolam sufre un efecto significativo de primer paso, en teoría, el fármaco administrado por vía parenteral se vería menos afectado por interacciones metabólicas y las consecuencias clínicas importantes serían limitadas. Tras una dosis única de midazolam por vía IV, la consecuencia para el efecto clínico máximo debida a la inhibición de la isoenzima CYP3A4 será menor, aunque la duración del efecto podría prolongarse. Sin embargo, tras la administración prolongada de midazolam, tanto la magnitud como la duración del efecto aumentarán en presencia de inhibición de la isoenzima CYP3A4.

No se dispone de estudios sobre la modulación de la isoenzima CYP3A4 en la farmacocinética de midazolam tras la administración por vía rectal e intramuscular. Se prevé que estas interacciones sean menos pronunciadas con la vía rectal que con la vía oral debido a que se evita el tracto gastrointestinal, mientras que tras la administración por vía IM los efectos de la modulación de la isoenzima CYP3A4 no deberían ser sustancialmente diferentes de los observados con midazolam por vía IV.

No se ha observado que el midazolam altere la farmacocinética de otros fármacos.

Inhibidores de CYP3A4

Antimicóticos azólicos

La administración concomitante de midazolam por vía oral y algunos antimicóticos azólicos (itraconazol, fluconazol, ketoconazol) aumentó considerablemente las concentraciones plasmáticas de midazolam y prolongó su vida media de eliminación, lo que causó una alteración importante de las pruebas psicosedantes. Tras la administración concomitante de midazolam por vía intravenosa, las vidas medias de eliminación no fueron tan elevadas como en la administración oral, pero aumentaron de 3 a 8 horas, aproximadamente.

Cuando se administró una dosis única en bolo de midazolam para una sedación de corta duración, el efecto de midazolam no se potenció ni se prolongó en un grado clínicamente significativo por itraconazol; por lo tanto, no se requiere una reducción de la dosificación.

Sin embargo, la administración de dosis altas o de perfusiones prolongadas de midazolam a pacientes que reciben antimicóticos azólicos como itraconazol, fluconazol, y especialmente ketoconazol, por ejemplo, en cuidados intensivos, puede producir efectos hipnóticos de larga duración, un posible retraso en la recuperación y una posible depresión respiratoria que, por tanto, requiere ajustes de la dosis y una estrecha vigilancia



Bloqueadores de los canales de calcio

Una dosis única de diltiazem aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en un 25% aproximadamente y la vida media de eliminación se prolongó en un 43%.

Sin embargo, como se esperaba, la farmacocinética de midazolam por vía oral varió de forma clínicamente significativa cuando se combinó con verapamilo y diltiazem, haciéndolo de forma notoria, prácticamente doblando el valor de la vida media y de la concentración plasmática máxima. Esto produjo una fuerte disminución del rendimiento en las pruebas de coordinación y función cognitiva, al mismo tiempo que una sedación profunda. Cuando midazolam se administra por vía oral, se suele recomendar el ajuste de la dosis.

Aunque no se espera una interacción clínicamente significativa con midazolam empleado para sedación de corta duración, se debe tener precaución si se administra midazolam por vía intravenosa de forma concomitante con verapamilo o diltiazem.

Antibióticos macrólidos: eritromicina y claritromicina

La administración concomitante de midazolam por vía oral y eritromicina o claritromicina aumentó significativamente el área bajo la curva (ABC) de midazolam, aproximadamente al cuádruple, y la vida media de eliminación de midazolam aumentó más del doble, dependiendo del estudio. Se han observado cambios notables en las pruebas psicomotoras. Se aconseja ajustar las dosis de midazolam cuando se administra por vía oral, debido al retraso significativo en la recuperación.

Al administrar dosis únicas en bolo de midazolam para una sedación de corta duración, el efecto de midazolam no se potenció ni se prolongó hasta un grado clínicamente significativo por la eritromicina, aunque se registró una disminución significativa de la depuración plasmática.

Se debe tener precaución cuando midazolam se administra por vía intravenosa concomitantemente con eritromicina o claritromicina. No se ha demostrado ninguna interacción clínicamente significativa entre midazolam y otros antibióticos macrólidos.

Cimetidina y ranitidina

La administración concomitante de cimetidina (a dosis iguales o superiores a 800 mg/día) y midazolam por vía intravenosa aumentó ligeramente la concentración plasmática en estado de equilibrio de midazolam, lo que posiblemente podría dar lugar a un retraso de la recuperación, mientras que la administración concomitante de ranitidina no produjo ningún efecto. La cimetidina y la ranitidina no afectaron la farmacocinética de midazolam administrado por vía oral. Estos datos indican que midazolam puede administrarse por vía intravenosa con las dosis habituales de cimetidina (es decir, 400 mg/día) y ranitidina sin un ajuste de la dosis.

Inhibidores de la proteasa

Saquinavir

La coadministración de una dosis intravenosa única de 0,05 mg/kg de midazolam después de 3 o 5 días de la administración de saquinavir (1.200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos disminuyó la depuración de midazolam en un 56% y aumentó su vida media de eliminación de 4,1 a 9,5 horas. Sólo con saquinavir se intensificaron los efectos subjetivos de midazolam (escalas visuales analógicas con el elemento “efecto total del fármaco”).

Por lo tanto, se puede administrar una dosis única en bolo de midazolam por vía intravenosa en combinación con saquinavir. No obstante, en caso de perfusión

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prolongada de midazolam se recomienda una reducción de la dosis total para evitar el retraso en la recuperación.

Otros inhibidores de la proteasa

Teniendo en cuenta que saquinavir posee la potencia inhibitoria del CYP3A4 más débil de todos los inhibidores de la proteasa, el midazolam debe reducirse sistemáticamente en una perfusión prolongada cuando se administre en combinación con otros inhibidores de la proteasa distintos de saquinavir. También se debe monitorizar estrechamente a los pacientes.

Otros fármacos

La atorvastatina mostró un incremento en las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso de 1,4 veces en comparación con el grupo de referencia.

Inductores de CYP3A4

La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en un 60% aproximadamente, después de 7 días de tratamiento con 600 mg de rifampicina una vez al día. La vida media de eliminación disminuyó entre el 50 y el 60%.

La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía oral en un 96% en sujetos sanos, perdiendo prácticamente en su totalidad sus efectos psicomotores.

Carbamazepina/Fenitoína: las dosis repetidas de carbamazepina o fenitoína disminuyeron las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía oral en un 90% y acortaron la vida media de eliminación en un 60%.

Hierba de San Juan

El uso prolongado de medicamentos a base de plantas que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) redundó en una disminución de la concentración plasmática de midazolam mediante la inducción selectiva del CYP3A4. Esto puede provocar una reducción de la actividad terapéutica de midazolam. Después de la administración intravenosa, este efecto es considerablemente menos pronunciado que después de la administración de midazolam por vía oral.

Depresores del SNC

Otros principios activos sedantes pueden potenciar los efectos de midazolam.

Entre las clases farmacológicas de depresores del SNC se cuentan los opiáceos (si se emplean como analgésicos, antitusivos o tratamientos sustitutivos), los antipsicóticos, otras benzodiazepinas usadas como ansiolíticos o hipnóticos, el fenobarbital, los antidepresivos sedantes, los antihistamínicos y los principios activos antihipertensivos de acción central.

Si se asocia midazolam con otros principios activos sedantes, debe tenerse en cuenta el efecto de sedación adicional.

Además, en caso de tratamiento concomitante con opiáceos, fenobarbital o benzodiazepinas, el aumento adicional de la depresión respiratoria debe vigilarse especialmente.



El alcohol puede potenciar de manera notable el efecto sedante de midazolam. La ingesta de alcohol se debe evitar rigurosamente en caso de administración de midazolam.

Otras interacciones

La administración intravenosa de midazolam disminuye la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos administrados por inhalación que se requieren para la anestesia general.

3.4.1.5. SMOFKABIVEN® PERIFÉRICO EMULSION PARA INFUSION

Expediente : 20061748
Radicado : 20191090622 / 20191232985
Fecha : 25/11/2019
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.

Composición:

Cada 1000 mL contienen:

Cámara 1 (Aminoven – solución de aminoácidos 10% + electrolito): L-Alanina 14.00 g L-Arginina 12.00 g

Glicina (ácido amino acético) 11.0 g

L-Histidina 3.0 g

L-Isoleucina 5.0 g

L-Leucina 7.4 g

L-Acetato de Lisina (equivalente a L-Lisina 6.6 g) 9.3 g

L-Metionina 4.3 g

L-Fenilalanina 5.1 g

L-Prolina 11.2 g

L-Serina 6.5 g

Taurina 1.0 g

L-Treonina 4.4 g

L-Triptofano 2.0 g

L-Tirosina 0.4 g

L-Valina 6.2 g

Cloruro de calcio dihidratado (correspondiente a cloruro de calcio 0.56 g) 0.74 g Glicerofosfato de sodio (como hidrato) 4.18 g

Sulfato de magnesio heptahidratado (correspondiente a Sulfato de magnesio 1.2 g) 2.47 g

Cloruro de potasio 4.48 g

Acetato de sodio trihidratado (correspondiente a acetato de sodio 3.4 g) 5.62 g

Sulfato de zinc heptahidratado (correspondiente a Sulfato de zinc 0.0129 g) 0.023 g

Cámara 2: (Solución glucosa 13 %): glucosa monohidrato (equivalente a Glucosa 130 g) 134.0 g

Cámara 3: (lípidos 20 %): Aceite de soya refinado 60.0 g

Triglicéridos de cadena media 60.0 g

Aceite de oliva refinado 50.0 g

Aceite de pescado rico en ácidos omega-3 30.0g

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La nutrición parental para adultos y niños de 2 años en adelante cuando la Nutrición oral o enteral es imposible, insuficiente o contraindicada.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a proteína de pescado, huevo, soya, o maní o a cualquiera de las sustancias activas o excipientes, hiperlipidemia severa, insuficiencia hepática severa, desordenes de coagulación sanguínea severa, defectos congénitos del metabolismo de amino ácidos, insuficiencia renal severa sin posibilidad de hemofiltración o diálisis, shock agudo, hiperglicemia no controlada, niveles séricos patológicamente elevados de cualquiera de los electrolitos incluidos. Contraindicaciones generales a la terapia de perfusión: edema pulmonar agudo, hiperhidratación e insuficiencia cardiaca descompensada, síndrome hemofagocítico, condiciones inestables (ej. Condiciones post-traumáticas severas, diabetes mellitus descompensada, infarto al miocardio agudo, apoplejía, embolismo, acidosis metabólica, sepsis severa, deshidratación hipotónica y coma hiperosmolar, infantes y niños menores de 2 años de edad.

Precauciones y advertencias:

La capacidad para la eliminación de lípidos, debería ser monitorizada, de acuerdo con las rutinas clínicas. En general, se lleva a cabo controlando los niveles de triglicéridos. La concentración de triglicéridos en suero no debería exceder 4 mmol/l durante la perfusión. Una sobredosis puede dar lugar a un síndrome de sobrecarga lipídica. Smofkabiven debería administrarse con precaución en condiciones de metabolismo de lípidos alterado, tales como en una insuficiencia renal, diabetes mellitus, pancreatitis, función hepática alterada, hipotiroidismo y sepsis. Este producto contiene aceite de soja, aceite de pescado y fosfolípidos de huevo, que muy raramente pueden causar reacciones alérgicas. Se han observado reacciones alérgicas cruzadas entre la soja y el cacahuete. Para evitar los riesgos asociados con velocidades de infusión demasiado rápidas, se recomienda el uso de una perfusión continua y bien controlada, si es posible mediante el uso de una bomba de perfusión. Las alteraciones del balance de electrolitos y fluidos (por ejemplo, niveles séricos de electrolitos anormalmente elevados o bajos) deberían corregirse antes de iniciar la perfusión. Smofkabiven debe ser administrado con precaución a pacientes con tendencia a una retención de electrolitos. Antes de iniciar una perfusión intravenosa debe realizarse una monitorización clínica especial. Si se produce cualquier signo anormal, deberá detenerse la perfusión. Deben monitorizarse la glucosa sérica, los electrolitos y la osmolaridad, así como el balance hídrico, el equilibrio ácido-base y los tests de enzimas hepáticos. Cuando se administran lípidos durante un largo período, deben monitorizarse el recuento sanguíneo celular y la coagulación. En pacientes con insuficiencia renal, el aporte de fosfato y de potasio debería ser rigurosamente controlado para prevenir una hiperfosfatemia e hiperkalemia. Las cantidades de cada electrolito que deben añadirse, están determinadas por la situación clínica del paciente y por la monitorización frecuente de los niveles séricos. La nutrición parenteral debería administrarse con precaución en acidosis láctica, aporte de oxígeno celular insuficiente y osmolaridad sérica incrementada. Ante cualquier signo o síntoma de reacción anafiláctica (como fiebre, temblores, erupción cutánea o disnea) debe interrumpirse inmediatamente la perfusión. El contenido de lípidos de smofkabiven puede interferir con ciertas determinaciones de laboratorio (como bilirrubina, lactato deshidrogenasa, saturación de oxígeno, hemoglobina), si se toma la muestra de sangre antes de que los lípidos hayan sido eliminados del flujo sanguíneo. En la mayoría de los pacientes, éstos son eliminados después de un período de 5-6 horas sin administrar lípidos. La perfusión intravenosa de aminoácidos va acompañada por un aumento en la excreción urinaria de elementos traza, en particular cobre y zinc. Esto debe tenerse en cuenta en la dosificación de elementos traza, especialmente durante la nutrición intravenosa de larga duración. Deben considerarse las cantidades de zinc administradas en smofkabiven. En pacientes con malnutrición, el inicio de la nutrición parenteral puede ocasionar desplazamientos de fluidos dando lugar a edema

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva, así como una disminución en la concentración sérica de potasio, fósforo, magnesio y vitaminas hidrosolubles. Estos cambios pueden ocurrir en 24 a 48 horas, por tanto, se recomienda iniciar la nutrición parenteral lentamente y con prudencia en este grupo de pacientes, junto con una rigurosa monitorización y con los ajustes apropiados de fluidos, electrolitos, minerales y vitaminas. Smofkabiven no debería ser administrado simultáneamente con sangre en el mismo equipo de perfusión, debido al riesgo de pseudoaglutinación. En pacientes con hiperglicemia, podría ser necesaria la administración de insulina exógena. Debido a su composición, la solución de aminoácidos de smofkabiven no es adecuada para su uso en recién nacidos o en niños de menos de 2 años de edad. Hasta el momento no existe experiencia clínica sobre el uso de Smofkabiven central en niños (entre 2 y 11 de edad).

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019012143 emitido mediante Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Información para prescribir Versión 02 Basado en SmPC EMA y en Acta 07 de 2018 Numeral 3.1.9.3 allegado mediante radicado No. 20191232985

Nueva dosificación:

Población Adulta: El rango de dosis de 20 - 40 ml SmofKabiven Periférico/kg pc/día proveerá 0.6-1.3 g amino ácidos/kg pc/día (correspondiente a 0.10 - 0,20 g nitrógeno/kg pc/día) y 14-28 kcal/kg pc/día de energía total (11-22 kcal/kg pc/día de energía no proteica). Esto cubre la necesidad de la mayoría de los pacientes. En pacientes obesos la dosis debe estar basada en el peso ideal estimado.

Dosis diaria máxima: La dosis diaria máxima varía con la condición clínica del paciente y puede incluso cambiar día a día. La dosis diaria máxima recomendada es 40 ml/kg pc/día.

Dosis diaria máxima: La dosis diaria máxima recomendada de 40 ml/kg pc/día proveerá 1.3 g amino ácidos/kg pc/día (correspondiente a 0.20 g nitrógeno/kg pc/día), 2,8 g glucosa/kg pc/día, 1.1 g lípidos/kg pc/día y un contenido total de energía de 28 kcal/kg pc/día (correspondiente a 22 kcal/kg pc/día de energía no proteica).

Población Pediátrica:

Niños (2 – 11 años)

La dosis hasta 40 ml/kg pc/día debe ser regularmente ajustada a los requerimientos del paciente pediátrico que varía más que en un paciente adulto.

Dosis diaria máxima: La dosis diaria máxima varía con la condición clínica del paciente y puede hasta cambiar día a día. La dosis diaria máxima recomendada es 40 ml/kg pc/día. Esta dosis diaria máxima recomendada de 40 ml/kg pc/día proveerá 1.3 g amino ácidos/kg pc/día (correspondiente a 0.20 g nitrógeno/kg pc/día), 2.8 g glucosa/kg pc/día, 1.1 g lípidos/kg pc/día y un contenido total de energía de 28 kcal/kg pc/día (correspondiente a 22 kcal/kg pc/día de energía no proteica).

Adolescentes (12-16/18 años): En adolescentes, SmofKabiven Periférico puede ser usado como en los adultos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.1 y Auto No. 2019012143 de 01/10/2019, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Información para prescribir Versión 02 Basado en SmPC EMA y en Acta 07 de 2018 Numeral 3.1.9.3 allegado mediante radicado No. 20191232985**

Nueva dosificación:

Población Adulta: El rango de dosis de 20 - 40 ml SmofKabiven Periférico/kg pc/día proveerá 0.6-1.3 g amino ácidos/kg pc/día (correspondiente a 0.10 - 0,20 g nitrógeno/kg pc/día) y 14-28 kcal/kg pc/día de energía total (11-22 kcal/kg pc/día de energía no proteica). Esto cubre la necesidad de la mayoría de los pacientes. En pacientes obesos la dosis debe estar basada en el peso ideal estimado.

Dosis diaria máxima: La dosis diaria máxima varía con la condición clínica del paciente y puede incluso cambiar día a día. La dosis diaria máxima recomendada es 40 ml/kg pc/día.

Dosis diaria máxima: La dosis diaria máxima recomendada de 40 ml/kg pc/día proveerá 1.3 g amino ácidos/kg pc/día (correspondiente a 0.20 g nitrógeno/kg pc/día), 2,8 g glucosa/kg pc/día, 1.1 g lípidos/kg pc/día y un contenido total de energía de 28 kcal/kg pc/día (correspondiente a 22 kcal/kg pc/día de energía no proteica).

Población Pediátrica:

Niños (2 – 11 años)

La dosis hasta 40 ml/kg pc/día debe ser regularmente ajustada a los requerimientos del paciente pediátrico que varía más que en un paciente adulto.

Dosis diaria máxima: La dosis diaria máxima varía con la condición clínica del paciente y puede hasta cambiar día a día. La dosis diaria máxima recomendada es 40 ml/kg pc/día. Esta dosis diaria máxima recomendada de 40 ml/kg pc/día proveerá 1.3 g amino ácidos/kg pc/día (correspondiente a 0.20 g nitrógeno/kg pc/día), 2.8 g glucosa/kg pc/día, 1.1 g lípidos/kg pc/día y un contenido total de energía de 28 kcal/kg pc/día (correspondiente a 22 kcal/kg pc/día de energía no proteica).

Adolescentes (12-16/18 años): En adolescentes, SmofKabiven Periférico puede ser usado como en los adultos

3.4.1.6. PLAQUINOL® TABLETAS DE 200 mg

Expediente : 19942195
Radicado : 20191124512 / 20191152121
Fecha : 08/08/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 155 mg de Hidroxicloroquina base equivalente a 200 mg de Hidroxicloroquina Sulfato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Antiamebiano, antipalúdico, alternativo en el manejo de la artritis reumatoidea aguda y crónica, tratamiento de lupus eritematoso sistémico y discoide.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento. Úlcera péptica. Discracias sanguíneas. Embarazo. Debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo o conjuntamente con drogas hepatotóxicas. Durante el tratamiento deberán hacerse exámenes oftalmológicos periódicos. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

Advertencias:

Antes de iniciar tratamiento a largo plazo, debe practicarse un examen oftalmológico cuidadoso para ambos ojos, con oftalmoscopia, para determinación de agudeza visual, campo visual central, visión del color y fondo de ojo.

Después, el examen debe repetirse al menos una vez al año.

La toxicidad retiniana se relaciona directamente con la dosis. El riesgo de lesiones retinianas es bajo con dosis diarias de hasta 6,5 mg/kg de peso corporal. El exceder la dosis diaria recomendada incrementa en forma notable el riesgo de toxicidad retiniana.

El examen oftalmoscópico debe ser más frecuente y adaptado al paciente, en las siguientes situaciones:

Dosis diarias que excedan de 6,5 mg/kg de peso corporal ideal. El uso del peso corporal absoluto como guía para la posología, podría resultar en sobredosificación en personas obesas;

Insuficiencia renal

Dosis acumulativas superiores a 200g

Ancianos

Disminución de la agudeza visual.

Si se presenta algún trastorno visual (agudeza visual, visión de color), debe suspenderse inmediatamente el medicamento y observarse estrechamente al paciente por posible progresión del trastorno. Los cambios retinianos (y los trastornos visuales) pueden progresar incluso después de suspender la terapia

El uso concomitante de hidroxiclороquina con medicamentos conocidos de inducir toxicidad retinal, como tamoxifén no es recomendado.

La hidroxiclороquina ha demostrado causar hipoglucemia severa inclusive con pérdida de la conciencia, que puede amenazar la vida de los pacientes tratados con o sin medicamentos antidiabéticos. Los pacientes tratados con hidroxiclороquina deben ser advertidos sobre el riesgo de hipoglucemia y los signos y síntomas clínicos asociados a ésta. Los pacientes que presentan síntomas clínicos sugestivos de hipoglucemia durante el tratamiento con hidroxiclороquina, deben ser evaluados a través de niveles séricos de glucosa, y tratados de ser necesario.

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En casos muy raros se han reportado comportamientos suicidas en pacientes tratados con hidroxicloroquina.

Desórdenes extrapiramidales pueden ocurrir con el tratamiento con hidroxicloroquina.

Precauciones:

Casos de cardiomiopatía que resultan en falla cardíaca, en algunos casos con desenlaces fatales, han sido reportados en pacientes tratados con plaquinol®. Se recomienda monitoreo clínico de los signos y síntomas de cardiomiopatía y se debe suspender plaquinol® si la cardiomiopatía se desarrolla. Se debe considerar toxicidad crónica cuando se diagnostican trastornos de conducción (bloqueo de rama/bloqueo cardíaco auriculoventricular), así como hipertrofia biventricular.

Debe tenerse cautela en pacientes con enfermedad hepática o renal, en los que podría ser necesario reducir la dosis, lo mismo que en aquellos que reciben medicamentos que, se sabe, afectan estos órganos. Adminístrese con precaución en pacientes con alcoholismo o conjuntamente con medicamentos hepatotóxicos. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

También debe tenerse cautela en pacientes con trastornos neurológicos, gastrointestinales (por ejemplo, úlcera péptica) o sanguíneos, en pacientes con sensibilidad a quinina y en pacientes con deficiencia de 6-fosfato dehidrogenasa, porfiria y psoriasis.

Los pacientes con terapia a largo plazo deben practicarse recuento sanguíneo completo en forma periódica y debe suspenderse la hidroxicloroquina si se producen alteraciones.

Los niños pequeños son particularmente sensibles a los efectos tóxicos de 4-aminoquinolonas. Por tanto, los pacientes deben estar advertidos de mantener hidroxicloroquina fuera del alcance de los niños.

Todos los pacientes en terapia a largo plazo deben someterse a examen periódico de la función musculoesquelética y de los reflejos tendinosos. Si se presenta debilidad, debe suspenderse el medicamento.

Malaria: hidroxicloroquina no es efectiva contra cepas de *p. Falciparum* resistentes a cloroquina, y no es activa contra las formas exo-eritrocíticas de *p. Vivax*, *p. Ovale* y *p. Malariae*. Por tanto, no prevendrá la infección debida a estos organismos cuando se administra en forma profiláctica ni prevendrá la recaída de la infección debida a estos organismos.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto versión CAC-CCDS V8- v11 + CCDSV12 + AEMPS Revisión: Agosto 2019
- Información para prescribir versión IP_V11_V12_LRC 26-Jul-28 – Revisión Agosto 2019

Nuevas indicaciones:

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antiamebiano, Antipalúdico. Manejo de la artritis reumatoidea refractaria a las terapias de primera línea como antiinflamatorios no esteroideos. Tratamiento del lupus eritematoso sistémico y discoide.

Nueva dosificación:

Para administración oral exclusivamente. Cada dosis debe ser administrada con las comidas o con un vaso de leche. No se recomienda su uso en niños menores de 6 años.

Nota: Todas las dosis se refieren al sulfato de hidroxiclороquina y no a la base equivalente.

En enfermedades reumáticas:

La hidroxiclороquina es de acción acumulativa, por lo que se requiere de varias semanas para alcanzar el beneficio terapéutico. Durante este periodo inicial pueden aparecer algunos efectos secundarios leves. Si no se observa mejoría después de pasados seis meses, el tratamiento debe suspenderse.

-Artritis reumatoidea: En adultos, iniciar con 400 a 600 mg/día.

-Si se produjeran efectos adversos se debe disminuir temporalmente la dosis inicial; posteriormente (normalmente a los 5-10 días) la dosis puede aumentarse de forma gradual.

-Para terapia de mantenimiento, continuar con 200 a 400 mg/día

Si no se produce una mejoría objetiva en 6 meses se debería considerar suspender el tratamiento.

-Si se produce una recaída al suspender el tratamiento, éste se reanuda o continuará según el esquema descrito anteriormente.

-La dosis máxima diaria para tratamiento de larga duración es de 6,5 mg/kg de peso corporal ideal.

-Artritis crónica juvenil: No debe exceder los 6,5 mg/kg o los 400 mg/día, o lo que sea menor.

-Lupus eritematoso sistémico o discoideo: En adultos, iniciar con 400 a 800 mg/día. Paraterapia de mantenimiento, continuar con 200 a 400 mg/día.

-Si no se produce una mejoría objetiva en 6 meses se debería considerar suspender el tratamiento.

-Si se produce una recaída al suspender el tratamiento, este se reanuda o continuará según el esquema descrito anteriormente.

-La dosis máxima diaria para tratamiento de larga duración es de 6,5 mg/kg de peso corporal ideal.

-Enfermedades por fotosensibilidad: El tratamiento debe restringirse a los periodos de máxima exposición a la luz solar. En adultos, 400 mg/día son suficientes.

Paludismo y Malaria:

En el tratamiento de supresión:

En adultos, 400 mg semanales (equivalente a 310 mg base), el mismo día de la semana.

Adolescentes (de 12 años de edad y mayores) y niños (de 9 a 11 años de edad de peso corporal superior a 31 kg), la dosis supresora semanal es de 6,5 mg/Kg, pero sin exceder la dosis de los adultos.



□ Si las circunstancias lo permiten, la terapia de supresión debería comenzar dos semanas antes de la exposición. Sin embargo, en caso contrario, una dosis inicial de carga doble, de 800 mg, en adultos y 12,9 mg/kg, en niños (sin exceder los 800 mg), puede ser administrada en dos dosis con 6 horas de diferencia.

El tratamiento de supresión debe continuarse durante 8 semanas después de haber abandonado el área endémica.

En el tratamiento de la fase aguda:

□ En adultos, una dosis inicial de 800 mg seguida de 400 mg en las 6 u 8 horas siguientes y 400 mg por 2 días consecutivos (para un total de 2 gramos de sulfato de hidroxiquina). Un método alternativo, administrar una dosis única de 800 mg, ha demostrado ser efectivo.

La dosis para adultos y niños puede ser también calculada de acuerdo al peso corporal, tal como se indica a continuación:

En adolescentes (de 12 años de edad y mayores) y niños (de 9 a 11 años de edad de peso corporal superior a 31 kg), una dosis total de 32 mg/kg (máximo 2 gr), distribuida en tres días, de la siguiente forma:

Primera dosis 12,9 mg/Kg (máximo 800 mg);

Segunda dosis 6,5 mg/Kg (máximo 400 mg) seis horas después de la primera dosis;

Tercera dosis 6,5 mg/Kg (máximo 400 mg) dieciocho horas después de la segunda dosis;

Cuarta dosis 6,5 mg/Kg (máximo 400 mg) veinticuatro horas después de la tercera dosis.

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:

Puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes con la función renal o hepática alteradas.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y Precauciones especiales de empleo

Retinopatía y trastornos oculares

Se ha reportado degeneración macular y puede ocurrir daño retiniano irreversible con el tratamiento prolongado con hidroxiquina, el examen oftalmológico debe ser realizado antes de iniciar y regularmente durante el tratamiento, los factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía incluyen; edad, duración del tratamiento, dosis alta diaria y/o dosis acumulativa, daño renal.

No se recomienda el uso concomitante de hidroxiquina con medicamentos que causen toxicidad retiniana como tamoxifén. Ante cualquier alteración visual indicativo de retinopatía / maculopatía ocurrida durante el tratamiento, la hidroxiquina debe ser inmediatamente discontinuada y el paciente debe ser observado debido a la posibilidad de progresión de los cambios en la retina (y alteraciones visuales) incluso después del cese de la terapia.

Hipoglucemia

Se ha demostrado que la hidroxiquina causa hipoglucemia grave, incluso con pérdida de la conciencia que pone en riesgo la vida, en pacientes tratados con y sin medicamentos antidiabéticos. Los pacientes tratados con Hidroxiquina deben ser advertidos del riesgo de hipoglicemia y de los signos y síntomas asociados. Los pacientes que presenten síntomas sugestivos de hipoglicemia durante el tratamiento con Hidroxiquina, deben controlar su nivel de glucosa sanguínea y si es necesario reevaluar el tratamiento.

Prolongación del intervalo QT

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La hidroxycloroquina tiene el potencial de prolongar el intervalo QTc en pacientes con factores de riesgo específicos, por lo que debe ser usado con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT congénito o adquirido y documentado y/o con factores de riesgo conocidos para prolongación de dicho intervalo tales como:

- Enfermedad cardíaca, como falla cardíaca, infarto de miocardio.
- Condiciones pro-arritmicas como bradicardia (<50 lpm.)
- Antecedentes de disritmias ventriculares.
- Hipopotasemia y/o hipomagnesemia no corregida.
- Administración concomitante con agentes que prolongan el intervalo QT ya que eso puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares.

La magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar al aumentar las concentraciones del fármaco. Por lo tanto, no se deben exceder las dosis recomendadas.

Toxicidad Cardíaca Crónica

Debe considerarse toxicidad cardíaca crónica cuando son diagnosticados trastornos de la conducción (bloqueo de la rama del haz / bloqueo cardíaco atrio ventricular) en pacientes tratados con hidroxycloroquina, se han reportado casos de cardiomiopatía que resultan en falla cardíaca, con desenlace fatal en algunos casos, se recomienda monitoreo clínico de los signos y síntomas de cardiomiopatía, en caso de presentarse, la terapia con hidroxycloroquina debe ser discontinuada.

Otros monitoreos en tratamientos a largo plazo

Se han descrito alteraciones hematológicas como agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia asociadas con derivados de 4-aminoquinolina. Los pacientes con terapia a largo plazo deben tener recuentos periódicos de sangre completa, y la hidroxycloroquina debe interrumpirse si se desarrollan anormalidades.

En pacientes en tratamiento prolongado se ha descrito miopatía, neuromiopatía y debilidad muscular (especialmente de los músculos proximales), que puede estar asociada con cambios sensoriales leves, ausencia o hipoactividad del reflejo tendinoso (hiporreflexia) y una conducción nerviosa anormal.

La miopatía puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento, pero la recuperación puede tardar varios meses. Todos los pacientes en terapia a largo plazo deben someterse a un examen periódico de la función del músculo esquelético y los reflejos tendinosos. Si se produce debilidad muscular, el medicamento debe ser retirado.

Posible riesgo carcinogénico

Los datos experimentales mostraron un riesgo potencial de inducir mutaciones genéticas. Los datos de carcinogenicidad de los animales sólo están disponibles para una especie para el fármaco parental cloroquina y este estudio fue negativo. En humanos, no hay datos suficientes para descartar un mayor riesgo de cáncer en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo.

Se han reportado, casos muy raros de conducta suicida en pacientes tratados con Hidroxycloroquina.

Se pueden presentar trastornos extrapiramidales con Plaquinol®.

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Debe tenerse precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal, ya que el riesgo de retinopatía y otras reacciones adversas puede verse incrementado. Pueden requerir

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reducción de la dosis y también en aquellos que toman medicamentos que afectan estos órganos o alcohol ya que se han descrito casos aislados de función hepática alterada/fallo hepático, por lo que se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento. Asimismo, debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad gastrointestinal, neurológica (en especial en pacientes con historial de epilepsia) o hematológica, así como en individuos con sensibilidad a la quinina y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (en estos pacientes se han descrito casos de hemólisis e insuficiencia renal, psoriasis, porfiria y/o miastenia gravis, ya que puede precipitar una exacerbación de estas dos últimas.

También debe tenerse precaución en pacientes de edad avanzada, ya que es difícil distinguir las alteraciones visuales propias de la edad de la retinopatía inducida por este medicamento y en pacientes con historia de dermatitis ya que pueden producirse alteraciones cutáneas ya que puede provocar una reagudización de la misma.

Los niños pequeños son particularmente sensibles a los efectos tóxicos de las 4-aminoquinolinas, por lo que se debe advertir a los pacientes que mantengan la hidroxiclороquina fuera del alcance de los niños.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Debe administrarse con precaución en pacientes con historia de dermatitis ya que pueden producirse alteraciones cutáneas.

Malaria: Hidroxiclороquina no es efectiva contra cepas de *P. falciparum* resistentes a Cloroquina, y no es activa contra las formas exo-eritrocíticas de *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. Por tanto, no prevendrá la infección debida a estos organismos cuando se administra en forma profiláctica ni prevendrá la recaída de la infección debida a estos organismos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Inserto versión CAC-CCDS V8- v11 + CCDSV12 + AEMPS Revisión: Agosto 2019**
- **Información para prescribir versión IP_V11_V12_LRC 26-Jul-28 – Revisión Agosto 2019**

Nuevas indicaciones:

Antiamebiano, Antipalúdico. Manejo de la artritis reumatoidea refractaria a las terapias de primera línea como antiinflamatorios no esteroideos. Tratamiento del lupus eritematoso sistémico y discoide.

Nueva dosificación:

Para administración oral exclusivamente. Cada dosis debe ser administrada con las comidas o con un vaso de leche. No se recomienda su uso en niños menores de 6 años.

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nota: Todas las dosis se refieren al sulfato de hidroxiclороquina y no a la base equivalente.

En enfermedades reumáticas:

La hidroxiclороquina es de acción acumulativa, por lo que se requiere de varias semanas para alcanzar el beneficio terapéutico. Durante este periodo inicial pueden aparecer algunos efectos secundarios leves. Si no se observa mejoría después de pasados seis meses, el tratamiento debe suspenderse.

-Artritis reumatoidea: En adultos, iniciar con 400 a 600 mg/día.

-Si se produjeran efectos adversos se debe disminuir temporalmente la dosis inicial; posteriormente (normalmente a los 5-10 días) la dosis puede aumentarse de forma gradual.

-Para terapia de mantenimiento, continuar con 200 a 400 mg/día

Si no se produce una mejoría objetiva en 6 meses se debería considerar suspender el tratamiento.

-Si se produce una recaída al suspender el tratamiento, éste se reanuda o continuará según el esquema descrito anteriormente.

-La dosis máxima diaria para tratamiento de larga duración es de 6,5 mg/kg de peso corporal ideal.

-Artritis crónica juvenil: No debe exceder los 6,5 mg/kg o los 400 mg/día, o lo que sea menor.

-Lupus eritematoso sistémico o discoideo: En adultos, iniciar con 400 a 800 mg/día. Paraterapia de mantenimiento, continuar con 200 a 400 mg/día.

-Si no se produce una mejoría objetiva en 6 meses se debería considerar suspender el tratamiento.

-Si se produce una recaída al suspender el tratamiento, este se reanuda o continuará según el esquema descrito anteriormente.

-La dosis máxima diaria para tratamiento de larga duración es de 6,5 mg/kg de peso corporal ideal.

-Enfermedades por fotosensibilidad: El tratamiento debe restringirse a los periodos de máxima exposición a la luz solar. En adultos, 400 mg/día son suficientes.

Paludismo y Malaria:

En el tratamiento de supresión:

En adultos, 400 mg semanales (equivalente a 310 mg base), el mismo día de la semana.

Adolescentes (de 12 años de edad y mayores) y niños (de 9 a 11 años de edad de peso corporal superior a 31 kg), la dosis supresora semanal es de 6,5 mg/Kg, pero sin exceder la dosis de los adultos.

Si las circunstancias lo permiten, la terapia de supresión debería comenzar dos semanas antes de la exposición. Sin embargo, en caso contrario, una dosis inicial de carga doble, de 800 mg, en adultos y 12,9 mg/kg, en niños (sin exceder los 800 mg), puede ser administrada en dos dosis con 6 horas de diferencia.

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento de supresión debe continuarse durante 8 semanas después de haber abandonado el área endémica.

En el tratamiento de la fase aguda:

En adultos, una dosis inicial de 800 mg seguida de 400 mg en las 6 u 8 horas siguientes y 400mg por 2 días consecutivos (para un total de 2 gramos de sulfato de hidroxiclороquina). Un método alternativo, administrar una dosis única de 800 mg, ha demostrado ser efectivo.

La dosis para adultos y niños puede ser también calculada de acuerdo al peso corporal, tal como se indica a continuación:

En adolescentes (de 12 años de edad y mayores) y niños (de 9 a 11 años de edad de peso corporal superior a 31 kg), una dosis total de 32 mg/kg (máximo 2 gr), distribuida en tres días, de la siguiente forma:

Primera dosis 12,9 mg/Kg (máximo 800 mg);

Segunda dosis 6,5 mg/Kg (máximo 400 mg) seis horas después de la primera dosis;

Tercera dosis 6,5 mg/Kg (máximo 400 mg) dieciocho horas después de la segunda dosis;

Cuarta dosis 6,5 mg/Kg (máximo 400 mg) veinticuatro horas después de la tercera dosis.

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:

Puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes con la función renal o hepática alteradas.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones especiales de empleo

Retinopatía y trastornos oculares

Se ha reportado degeneración macular y puede ocurrir daño retiniano irreversible con el tratamiento prolongado con hidroxiclороquina, el examen oftalmológico debe ser realizado antes de iniciar y regularmente durante el tratamiento, los factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía incluyen; edad, duración del tratamiento, dosis alta diaria y/o dosis acumulativa, daño renal.

No se recomienda el uso concomitante de hidroxiclороquina con medicamentos que causen toxicidad retiniana como tamoxifén. Ante cualquier alteración visual indicativo de retinopatía / maculopatía ocurrida durante el tratamiento, la hidroxiclороquina debe ser inmediatamente discontinuada y el paciente debe ser observado debido a la posibilidad de progresión de los cambios en la retina (y alteraciones visuales) incluso después del cese de la terapia.

Hipoglucemia

Se ha demostrado que la hidroxiclороquina causa hipoglucemia grave, incluso con pérdida de la conciencia que pone en riesgo la vida, en pacientes tratados con y sin medicamentos antidiabéticos. Los pacientes tratados con Hidroxiclороquina deben ser advertidos del riesgo de hipoglicemia y de los signos y síntomas asociados. Los pacientes que presenten síntomas sugestivos de hipoglicemia durante el tratamiento con Hidroxiclороquina, deben controlar su nivel de glucosa sanguínea y si es necesario reevaluar el tratamiento.



Prolongación del intervalo QT

La hidroxiclороquina tiene el potencial de prolongar el intervalo QTc en pacientes con factores de riesgo específicos, por lo que debe ser usado con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT congénito o adquirido y documentado y/o con factores de riesgo conocidos para prolongación de dicho intervalo tales como:

- Enfermedad cardíaca, como falla cardíaca, infarto de miocardio.
- Condiciones pro-arritmicas como bradicardia (<50 lpm.)
- Antecedentes de disritmias ventriculares.
- Hipopotasemia y/o hipomagnesemia no corregida.
- Administración concomitante con agentes que prolongan el intervalo QT ya que eso puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares.

La magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar al aumentar las concentraciones del fármaco. Por lo tanto, no se deben exceder las dosis recomendadas.

Toxicidad Cardíaca Crónica

Debe considerarse toxicidad cardíaca crónica cuando son diagnosticados trastornos de la conducción (bloqueo de la rama del haz / bloqueo cardíaco atrio ventricular) en pacientes tratados con hidroxiclороquina, se han reportado casos de cardiomiopatía que resultan en falla cardíaca, con desenlace fatal en algunos casos, se recomienda monitoreo clínico de los signos y síntomas de cardiomiopatía, en caso de presentarse, la terapia con hidroxiclороquina debe ser discontinuada.

Otros monitoreos en tratamientos a largo plazo

Se han descrito alteraciones hematológicas como agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia asociadas con derivados de 4-aminoquinolina. Los pacientes con terapia a largo plazo deben tener recuentos periódicos de sangre completa, y la hidroxiclороquina debe interrumpirse si se desarrollan anormalidades.

En pacientes en tratamiento prolongado se ha descrito miopatía, neuromiopatía y debilidad muscular (especialmente de los músculos proximales), que puede estar asociada con cambios sensoriales leves, ausencia o hipoactividad del reflejo tendinoso (hiporreflexia) y una conducción nerviosa anormal.

La miopatía puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento, pero la recuperación puede tardar varios meses. Todos los pacientes en terapia a largo plazo deben someterse a un examen periódico de la función del músculo esquelético y los reflejos tendinosos. Si se produce debilidad muscular, el medicamento debe ser retirado.

Posible riesgo carcinogénico

Los datos experimentales mostraron un riesgo potencial de inducir mutaciones genéticas. Los datos de carcinogenicidad de los animales sólo están disponibles para una especie para el fármaco parental cloroquina y este estudio fue negativo. En humanos, no hay datos suficientes para descartar un mayor riesgo de cáncer en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo.

Se han reportado, casos muy raros de conducta suicida en pacientes tratados con Hidroxiclороquina.

Se pueden presentar trastornos extrapiramidales con Plaquinol®.



Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Debe tenerse precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal, ya que el riesgo de retinopatía y otras reacciones adversas puede verse incrementado. Pueden requerir reducción de la dosis y también en aquellos que toman medicamentos que afectan estos órganos o alcohol ya que se han descrito casos aislados de función hepática alterada/fallo hepático, por lo que se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento. Asimismo, debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad gastrointestinal, neurológica (en especial en pacientes con historial de epilepsia) o hematológica, así como en individuos con sensibilidad a la quinina y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (en estos pacientes se han descrito casos de hemólisis e insuficiencia renal, psoriasis, porfiria y/o miastenia gravis, ya que puede precipitar una exacerbación de estas dos últimas.

También debe tenerse precaución en pacientes de edad avanzada, ya que es difícil distinguir las alteraciones visuales propias de la edad de la retinopatía inducida por este medicamento y en pacientes con historia de dermatitis ya que pueden producirse alteraciones cutáneas ya que puede provocar una reagudización de la misma.

Los niños pequeños son particularmente sensibles a los efectos tóxicos de las 4-aminoquinolinas, por lo que se debe advertir a los pacientes que mantengan la hidroxiclороquina fuera del alcance de los niños.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Debe administrarse con precaución en pacientes con historia de dermatitis ya que pueden producirse alteraciones cutáneas.

Malaria: Hidroxiclороquina no es efectiva contra cepas de *P. falciparum* resistentes a Cloroquina, y no es activa contra las formas exo-eritrocíticas de *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. Por tanto, no prevendrá la infección debida a estos organismos cuando se administra en forma profiláctica ni prevendrá la recaída de la infección debida a estos organismos.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. PNEUMOVAX® 23 (VACUNA PNEUMOCOCO POLIVALENTE)

Expediente : 19983100
Radicado : 20201013759
Fecha : 24/01/2020
Interesado : Merck Sharp & Dhome Colombia SAS

Composición:

Cada vial con dosis de 0.5 mL contiene 25 mcg de polisacáridos capsulares de 23 tipos de Streptococcus Pneumoniae: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F. (Nomenclatura danesa).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Esta indicada para vacunar contra la enfermedad por pneumococo provocada por los tipos de Pneumococo incluidos en la vacuna. Personas inmunocompetentes:

- vacunación de rutina para personas de 50 años de edad o mayores.
- Personas mayores de 2 años de edad con enfermedad cardiovascular crónica (incluidas insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías), enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el enfisema), o diabetes mellitus.
- Personas mayores 2 años de edad con alcoholismo, enfermedad hepática crónica (incluida la cirrosis) o fístula de líquido cefalorraquídeo.
- Personas mayores 2 años de edad con asplenia funcional o anatómica (incluidas la enfermedad de células falciformes y la esplenectomía).
- Personas mayores 2 años de edad que viven en entornos o ambientes sociales especiales.

Personas inmunocomprometidas: personas mayores 2 años de edad, incluidas aquellas con infección por VIH, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, enfermedades malignas en general, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; las que reciben quimioterapia inmunosupresora (incluidos los corticosteroides); y aquellas que recibieron un transplante de órganos o de médula ósea.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna. Si se produjera una reacción anafiláctica aguda motivada por cualquiera de los componentes de la vacuna, se debe tener a disposición en forma inmediata una inyección de epinefrina (1:1000)

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión 022016 allegado mediante radicado No. 20201013759
- Información para Prescribir versión 022016 allegado mediante radicado No. 20201013759

Nuevas indicaciones

Esta indicada para vacunar contra la enfermedad por pneumococo provocada por los tipos de pneumococo incluidos en la vacuna. personas inmunocompetentes:

- Vacunación de rutina para personas de 50 años de edad o mayores.
- Personas mayores de 2 años de edad con enfermedad cardiovascular crónica (incluidas insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías), enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el enfisema), o diabetes mellitus.
- Personas mayores 2 años de edad con alcoholismo, enfermedad hepática crónica (incluida la cirrosis) o fístula de líquido cefalorraquídeo.
- Personas mayores 2 años de edad con asplenia funcional o anatómica (incluidas la enfermedad de células falciformes y la esplenectomía).
- Personas mayores 2 años de edad que viven en entornos o ambientes sociales especiales.

Personas inmunocomprometidas: personas mayores 2 años de edad, incluidas aquellas con infección por VIH, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, enfermedades malignas en general, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; las que reciben quimioterapia inmunosupresora (incluidos los corticosteroides); y aquellas que recibieron un transplante de órganos o de médula ósea.

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Inserto versión 022016 allegado mediante radicado No. 20201013759**
- **Información para Prescribir versión 022016 allegado mediante radicado No. 20201013759**

Nuevas indicaciones

Esta indicada para vacunar contra la enfermedad por pneumococo provocada por los tipos de pneumococo incluidos en la vacuna. personas inmunocompetentes:

- **Vacunación de rutina para personas de 50 años de edad o mayores.**
- **Personas mayores de 2 años de edad con enfermedad cardiovascular crónica (incluidas insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatías), enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el enfisema), o diabetes mellitus.**
- **Personas mayores 2 años de edad con alcoholismo, enfermedad hepática crónica (incluida la cirrosis) o fístula de líquido cefalorraquídeo.**
- **Personas mayores 2 años de edad con asplenia funcional o anatómica (incluidas la enfermedad de células falciformes y la esplenectomía).**
- **Personas mayores 2 años de edad que viven en entornos o ambientes sociales especiales.**

Personas inmunocomprometidas: personas mayores 2 años de edad, incluidas aquéllas con infección por VIH, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, enfermedades malignas en general, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico; las que reciben quimioterapia inmunosupresora (incluidos los corticosteroides); y aquellas que recibieron un trasplante de órganos o de médula ósea.

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. PLAQUINOL TABLETAS 400 mg PLAQUINOL® TABLETAS 200 mg

Expediente : 29818 // 19942195
Radicado : 20191124508 / 20191152121 // 20191124512
Fecha : 13/03/2020
Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de Medicamentos INVIMA

Composición:

Cada tableta contiene 400 mg de Hidroxicloroquina Sulfato

Cada tableta recubierta contiene 155 mg de Hidroxicloroquina base equivalente a 200 mg de Hidroxicloroquina Sulfato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 15 de 2019 numeral 3.4.1.3 y 3.4.1.14., por cuanto en concepto del numeral 3.4.1.3 se evidencia dos conceptos: aprobar y requerir, para los mismos documentos:

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inserto versión CAC-CCDS V8- v11 + CCDSV12 + AEMPS Revisión: Agosto 2019.
Información para prescribir versión IP_V11_V12_LRC 26-Jul-28 – Revisión Agosto 2019.

Adicionalmente, en el numeral 3.4.1.14 se aplaza el concepto motivado por el alcance 20191152121 del 08/08/2019, pero este fue evaluado en el numeral 3.4.1.3 de la misma acta, el trámite corresponde a la misma solicitud para los expedientes 19912195 y 29818.

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.3, en el sentido de precisar que los documentos: Inserto versión CAC-CCDS V8- v11 + CCDSV12 + AEMPS Revisión: Agosto 2019 e información para prescribir versión IP_V11_V12_LRC 26-Jul-28 – Revisión Agosto 2019 fueron aprobados en dicha Acta y no requeridos como cita el Acta mencionada.

3.8.2. SYNFLORIX VACUNA

Expediente : 20004822
Radicado : 20191013169
Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada jeringa prellenada o vial de 0.5mL de suspensión contiene 1 µg de Polisacáridos de *S. pneumoniae*, serotipos 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F, cada uno conjugado con una proteína transportadora (proteína D (PD)); 3 µg de Polisacáridos de *S. pneumoniae*, serotipo 4 conjugado con una proteína transportadora (proteína D (PD)), 3 µg de Polisacáridos de *S. pneumoniae*, serotipo 18C conjugado con toxoide tetánico (TT) y 3 µg de Polisacáridos de *S. pneumoniae*, serotipo 19F conjugado con toxoide diftérico (DT)).

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2019 numeral 3.6.4, en el sentido de indicar la Norma farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 06 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.6.4., en el sentido de indicar que la Norma farmacológica para el producto de la referencia corresponde a 18.1.1.0.N20, que corresponde a vacunas polivalentes.

Siendo las 16:00 del día 21 de Mayo de 2020, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ
VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

SINDY PAHOLA PULGARIN
MADRIGAL
Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

CRISTIÁN GÓMEZ DELGADILLO
Miembro SEMNNIMB

JUDY HASLEIDY MARTÍNEZ
MARTÍNEZ Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

KELLY JOHANA OSPINA VELÁSQUEZ
Miembro SEMNNIMB

LEIA ESTHER HIDALGO URREA
Secretaria SEMNNIMB

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

**JUDITH DEL CARMEN MESTRE
ARELLANO**
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 07 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

