



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-47122002-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-47122002-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GOBBI NOVAG S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos, el nuevo envase primario y la nueva presentación para la Especialidad Medicinal denominada GOBBIZOLAM / MIDAZOLAM, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, MIDAZOLAM 15 mg/3 ml; aprobado por Certificado N° 48.429.

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

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de las Disposiciones Nros.: 853/89 y 855/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre autorización automática de cambio de envase primario y la nueva presentación.

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

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma GOBBI NOVAG S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GOBBIZOLAM / MIDAZOLAM, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, MIDAZOLAM 15 mg/3 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-40237191-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario 2 ml: IF-2022-40234876-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 3 ml: IF-2022-40235153-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 5 ml: IF-2022-40235466-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 10 ml: IF-2022-40235746-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 20 ml: IF-2022-40236014-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 50 ml: IF-2022-40236310-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 100 ml: IF-2022-40236568-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario: IF-2022-40236867-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Autorízase a la firma GOBBI NOVAG S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal mencionada anteriormente, el nuevo envase primario que en lo sucesivo será: Frasco ampolla incoloro tipo I con tapón elastomérico y precinto.

ARTICULO 3°.- Autorízase a la firma GOBBI NOVAG S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal mencionada en el Artículo 1°, la nueva presentación como se detalla a continuación: Envases que contienen 1, 10, 20, 25, 30, 50 y 100 ampollas de vidrio tipo I por 2 ml, 5 ml y 20 ml todas estas presentaciones para Uso Hospitalario Exclusivo (UHE), envases que contienen 1, 10, 20, 25, 30, 50 y 100 frascos ampolla incoloro tipo I con tapón elastomérico y precinto por 50 ml y 100 ml, todas estas presentaciones para Uso Hospitalario Exclusivo (UHE), además de las previamente autorizadas.

ARTICULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.429, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 5°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos y prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-47122002-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO A APROBAR:

NOTA:

El color de la impresión será en Amarillo Pantone® 109C, con banda superior e inferior gruesa en correspondencia con norma Disp. ANMAT 3827/2018.

<p style="text-align: center;">GOBBIZOLAM MIDAZOLAM 5 mg/ml Solución Inyectable Vía de Administración Intramuscular – Endovenosa Contenido: 2 mL (10 mg de Midazolam) Venta bajo receta archivada –Lista IV Certificado N° 48.429 GOBBI NOVAG S.A. PROTEGER DE LA LUZ. DEBE MANTENERSE DENTRO DE SU ESTUCHE HASTA EL MOMENTO DE USO.</p> <p>Lote N°: Fecha de vencimiento:</p>
--



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-47122002- GOBBI NOVAG - Rotulo primario 2 ml - Certificado N48.429

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.25 18:21:32 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.25 18:21:33 -03:00

NOTA:

El color de la impresión será en Amarillo Pantone® 109C, con banda superior e inferior gruesa en correspondencia con norma Disp. ANMAT 3827/2018.

GOBBIZOLAM

MIDAZOLAM 5 mg/ml

Solución Inyectable

Vía de Administración Intramuscular – Endovenosa

Contenido: 3 mL (15 mg de Midazolam)

Venta bajo receta archivada –Lista IV

Certificado N° 48.429

GOBBI NOVAG S.A.

PROTEGER DE LA LUZ. DEBE MANTENERSE DENTRO DE SU ESTUCHE HASTA EL MOMENTO DE USO

Lote N°:

Fecha de vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-47122002- GOBBI NOVAG - Rotulo primario 3 ml - Certificado N48.429

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.25 18:22:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.25 18:22:15 -03:00

NOTA:

El color de la impresión será en Amarillo Pantone® 109C, con banda superior e inferior gruesa en correspondencia con norma Disp. ANMAT 3827/2018.

GOBBIZOLAM

MIDAZOLAM 5 mg/ml

Solución Inyectable

Vía de Administración Intramuscular – Endovenosa

Contenido: 5 mL (25 mg de Midazolam)

Venta bajo receta archivada –Lista IV

Certificado N° 48.429

GOBBI NOVAG S.A.

PROTEGER DE LA LUZ. DEBE MANTENERSE DENTRO DE SU ESTUCHE HASTA EL MOMENTO DE USO

Lote N°:

Fecha de vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-47122002- GOBBI NOVAG - Rotulo primario 5 ml - Certificado N48.429.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.25 18:22:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.25 18:22:59 -03:00

NOTA:

El color de la impresión será en Amarillo Pantone® 109C, con banda superior e inferior gruesa en correspondencia con norma Disp. ANMAT 3827/2018.

GOBBIZOLAM

MIDAZOLAM 5 mg/ml

Solución Inyectable

Vía de Administración Intramuscular – Endovenosa

Contenido: 10 mL (50 mg de Midazolam)

Venta bajo receta archivada –Lista IV

Certificado N° 48.429

GOBBI NOVAG S.A.

PROTEGER DE LA LUZ. DEBE MANTENERSE DENTRO DE SU ESTUCHE HASTA EL MOMENTO DE USO

Lote N°:

Fecha de vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-47122002- GOBBI NOVAG - Rotulo primario 10 ml - Certificado N48.429

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.25 18:23:34 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.25 18:23:35 -03:00

NOTA:

El color de la impresión será en Amarillo Pantone® 109C, con banda superior e inferior gruesa en correspondencia con norma Disp. ANMAT 3827/2018.

GOBBIZOLAM

MIDAZOLAM 5 mg/ml

Solución Inyectable

Vía de Administración Intramuscular – Endovenosa

Contenido: 20 mL (100 mg de Midazolam)

Venta bajo receta archivada –Lista IV

Certificado N° 48.429

GOBBI NOVAG S.A.

PROTEGER DE LA LUZ. DEBE MANTENERSE DENTRO DE SU ESTUCHE HASTA EL MOMENTO DE USO

Lote N°:

Fecha de vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-47122002- GOBBI NOVAG - Rotulo primario 20 ml - Certificado N48.429

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.25 18:24:12 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.25 18:24:12 -03:00

NOTA:

El color de la impresión será en Amarillo Pantone® 109C, con banda superior e inferior gruesa en correspondencia con norma Disp. ANMAT 3827/2018.

GOBBIZOLAM

MIDAZOLAM 5 mg/ml

Solución Inyectable

Vía de Administración Intramuscular – Endovenosa

Contenido: 50 mL (250 mg de Midazolam)

Venta bajo receta archivada –Lista IV

Certificado N° 48.429

GOBBI NOVAG S.A.

PROTEGER DE LA LUZ. DEBE MANTENERSE DENTRO DE SU ESTUCHE HASTA EL MOMENTO DE USO

Lote N°:

Fecha de vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-47122002- GOBBI NOVAG - Rotulo primario 50 ml - Certificado N48.429

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.25 18:24:51 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.25 18:24:52 -03:00

NOTA:

El color de la impresión será en **Amarillo Pantone® 109C**, con banda superior e inferior gruesa en correspondencia con norma **Disp. ANMAT 3827/2018**.

GOBBIZOLAM

MIDAZOLAM 5 mg/ml

Solución Inyectable

Vía de Administración Intramuscular – Endovenosa

Contenido: 100 mL (500 mg de Midazolam)

Venta bajo receta archivada –Lista IV

Certificado N° 48.429

GOBBI NOVAG S.A.

PROTEGER DE LA LUZ. DEBE MANTENERSE DENTRO DE SU ESTUCHE HASTA EL MOMENTO DE USO

Lote N°:

Fecha de vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-47122002- GOBBI NOVAG - Rotulo primario 100 ml - Certificado N48.429

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.25 18:25:24 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.25 18:25:25 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO A APROBAR

GOBBIZOLAM

MIDAZOLAM 5 mg/mL

Solución Inyectable

Vía de administración Intramuscular y Endovenoso

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada – Lista IV

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Contenido: 1 ampolla con 2 mL de solución inyectable de Gobbizolam (Midazolam 5 mg/mL) correspondientes a 10 mg de Midazolam.

Composición:

Cada mL de GOBBIZOLAM 5mg/mL, Solución inyectable contiene:

Midazolam	5 mg
Cloruro de sodio	9 mg
Ácido clorhídrico 25%	4,09 mg
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 3,3
Agua para inyectables c.s.p.	5 mL

POSOLOGÍA Y MODO DE EMPLEO, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO: Ver prospecto adjunto.

Conservar a temperatura ambiente, de 15°C a 30°C. No congelar.

Conservar los envases en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

PROTEGER DE LA LUZ. DEBE MANTENERSE DENTRO DE SU ESTUCHE HASTA EL MOMENTO DE USO

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.429

GOBBI NOVAG S.A.

Director Técnico: Martín C. Domínguez, Farmacéutico M.N N° 15020

Fabián Onsari 486/498 – Wilde – Provincia de Buenos Aires.

www.gobbinovag.com

Lote N°

Fecha de vencimiento:

Consignan idéntica información los envases conteniendo:

Ampolla x 2 ml: 1(UHE), 10(UHE), 20(UHE), 25 (UHE), 30 (UHE) , 50 (UHE) y 100 (UHE)
Ampolla x 3 ml: 1(UHE), 10(UHE), 20(UHE), 25 (UHE), 30 (UHE) , 50 (UHE) y 100 (UHE)
Ampolla x 5 ml: 1(UHE), 10(UHE), 20(UHE), 25 (UHE), 30 (UHE) , 50 (UHE) y 100 (UHE)
Ampolla x 10 ml: 1(UHE), 10(UHE), 20(UHE), 25 (UHE), 30 (UHE) , 50 (UHE) y 100 (UHE)
Ampolla x 20 ml: 1(UHE), 10(UHE), 20(UHE), 25 (UHE), 30 (UHE) , 50 (UHE) y 100 (UHE)
Frasco ampolla x 50 ml: 1(UHE), 10(UHE), 20(UHE), 25 (UHE), 30 (UHE), 50 (UHE) y 100 (UHE)
Frasco ampolla x 100 ml: 1(UHE), 10(UHE), 20(UHE), 25 (UHE), 30 (UHE), 50 (UHE) y 100 (UHE)



firma
Digital

DOMINGUEZ Martin Cesar



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-47122002- GOBBI NOVAG - Rotulo secundario - Certificado N48.429

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.25 18:26:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.25 18:26:07 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO A APROBAR

GOBBIZOLAM

MIDAZOLAM 5 mg/ml

Solución Inyectable

Vía de administración Intramuscular y Endovenoso

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada LISTA IV

COMPOSICION:

Cada ml de Gobbizolam (Midazolam 5 mg/ml) solución inyectable contiene:

Midazolam (base)	5 mg
Cloruro de Sodio	5 mg
Ácido Clorhídrico (25%)	4,09 mg
Hidróxido de Sodio c.s.p	pH 3,3
Agua para inyectable c.s.p.	1 mL

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Hipnótico.

Código ATC: N05CD08.

INDICACIONES:

GOBBIZOLAM es un inductor del sueño, de acción corta, que está indicado para:

En los 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 sedativo en anestesia combinada.
- SEDACIÓN EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

En los 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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Farmacodinamia

El midazolam es un derivado del grupo imidazobenzodiazepínico. La base libre es una sustancia lipofílica con baja solubilidad en agua.

El nitrógeno básico en posición 2 del sistema del anillo de imidazobenzodiazepina permite que el principio activo de midazolam forme sales solubles en agua con ácidos. Estas producen una solución inyectable estable y bien tolerada.

El efecto farmacológico del midazolam se caracteriza por una duración corta a causa de la transformación metabólica rápida. El midazolam tiene un efecto sedante e inductor del sueño de intensidad pronunciada.

También ejerce un efecto ansiolítico, anticonvulsivante y relajante muscular. Después de la administración intramuscular o intravenosa, se produce una amnesia anterógrada de corta duración (el paciente no recuerda sucesos que han ocurrido durante la actividad máxima del compuesto).

Farmacocinética

Absorción después de la inyección intramuscular

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

Distribución

Si el midazolam se inyecta por vía intravenosa, la curva de concentración plasmática-tiempo muestra una o dos fases diferenciadas de distribución. El volumen de distribución en el estado de equilibrio es de 0,7 a 1,2 l/kg. El 96 al 98% del midazolam se fija a las proteínas plasmáticas. La principal fracción de la fijación a las proteínas plasmáticas se debe a la albúmina. Existe un paso lento y no significativo de midazolam hacia el líquido cefalorraquídeo. En los seres humanos, se ha comprobado que el midazolam atraviesa la placenta lentamente y para entrar en la circulación fetal. En la leche humana se encuentran pequeñas cantidades de midazolam.

Metabolismo

El midazolam se elimina casi completamente mediante biotransformación. Se ha calculado que la fracción de la dosis extraída por el hígado es del 30 a 60%. El midazolam es hidroxilado por la isoenzima del citocromo P450 3A4, y el principal metabolito urinario y plasmático es el alfa-hidroimidazolam. Las concentraciones plasmáticas de alfa-hidroimidazolam son el 12% de las del compuesto original. El alfa-hidroimidazolam es farmacológicamente activo; sin embargo, contribuye sólo de manera mínima (aproximadamente el 10%) a los efectos del midazolam intravenoso.

Eliminación

En voluntarios sanos, la vida media de eliminación del midazolam es de 1,5 a 2,5 horas. El clearance plasmático es de 300 a 500 ml/min. El midazolam se excreta por el riñón (del 60 al 80% de la dosis inyectada) y se recupera como alfa-hidroimidazolam

glucuroconjugado. Menos del 1% de la dosis se recupera en la orina como fármaco inalterado. La vida media de eliminación del alfa-hidroximidazolam es inferior a una hora. Si se administra midazolam por perfusión intravenosa, su cinética de eliminación no es diferente a la que se produce después de una inyección en bolo.

Farmacocinética en pacientes especiales

Personas de edad avanzada

En los adultos mayores de 60 años, la vida media de eliminación puede prolongarse hasta el cuádruple.

Niños

La vida media de eliminación después de la administración intravenosa es más corta en los niños de 3 a 10 años (de 1 a 1,5), en comparación con la de los adultos. La diferencia está de acuerdo con un aumento de la clearance metabólico en los niños.

Recién nacidos

En los recién nacidos, la vida media de eliminación es, en promedio, de 6 a 12 horas, lo que probablemente se debe a la inmadurez hepática ya que el aclaramiento está disminuido (ver **Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

Obesidad

La vida media es superior en los pacientes obesos (5,9 horas) que en los no obesos (2,3 horas). Esto se debe a un aumento de aproximadamente el 50% del volumen de distribución corregido según el peso corporal total. El clearance no es significativamente diferente entre los pacientes obesos y los no obesos.

Pacientes con disfunción hepática

La vida media de eliminación en pacientes cirróticos puede ser más prolongada y el aclaramiento menor en comparación con voluntarios sanos (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

Pacientes con disfunción renal

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

Pacientes en estado crítico

La vida media de eliminación del midazolam está hasta seis veces más prolongada en los pacientes en estado crítico.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

La vida media de eliminación es más prolongada en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva en comparación con los pacientes sanos (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos en los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad,

toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

POSOLOGÍA Y MODO DE EMPLEO:

POSOLOGÍA HABITUAL

Midazolam es un potente agente sedante que requiere ajuste de la dosis y una administración lenta. Se deberá adaptar la dosis a fin de obtener sin problemas el grado deseado de sedación según las necesidades clínicas, el estado físico, la edad y la medicación concomitante. En los adultos mayores de 60 años, los pacientes debilitados o con enfermedad crónica, y los pacientes pediátricos, la dosis deberá determinarse con precaución y deberán tenerse en cuenta los factores de riesgo relacionados con cada paciente. En la siguiente tabla se proporcionan las posologías habituales. Se facilitan más detalles en el texto situado a continuación de la tabla.

Indicación	Adultos <60 años	Adultos ≥ 60 años/debilitados o con enfermedad crónica	Pacientes pediátricos
Sedación consciente	Intravenoso Dosis inicial: 2-2,5 mg Dosis de ajuste: 1 mg Dosis total: 3,5-7,5 mg	Intravenoso Dosis inicial: 0,5-1 mg Dosis de ajuste: 0,5-1 mg Dosis total: <3,5 mg	Intravenoso en pacientes de 6 meses – 5 años: Dosis inicial: 0,05-0,1 mg/kg Dosis total: <6 mg Intravenoso en pacientes de 6 – 12 años: Dosis inicial: 0,025-0,05 mg/kg Dosis total: <10 mg Intramuscular en pacientes 1 – 15 años: 0,05-0,15 mg/kg
Pre-medicación de la anestesia	Intravenoso: 1-2 mg reiterada. Intramuscular: 0,07- 0,1 mg/kg	Intravenoso: Dosis inicial: 0,5 mg Dosis de ajuste: como sea necesario Intramuscular: 0,025-0,05 mg/kg	Intramuscular en pacientes 1 – 15 años: 0,08-0,2 mg/kg
Inducción de la anestesia	Intravenoso: 0,15-0,2 mg/kg (0,3 – 0,35 mg/kg sin pre-medicación.)	Intravenoso: 0,05-0,15 mg/kg (0,15 0,3 mg/kg sin pre-medicación.)	
Componente sedativo en anestesia combinada	Intravenoso: Dosis intermitentes de 0,03-0,1 mg/kg o perfusión continua de 0,03-0,1 mg/kg/h	Intravenoso: Dosis inferiores a las recomendadas para los adultos <60 años	
Sedación en la UCI	Intravenoso: Dosis de carga: 0,03-0,3 mg/kg, en incrementos de 1-2,5 mg Dosis de mantenimiento: 0,03-0,2 mg/kg/h		Intravenoso en recién nacidos <32 semanas de edad gestacional: 0,03 mg/kg/h Intravenoso en recién nacidos >32 semanas y niños hasta 6 meses: 0,06 mg/kg/h Intravenoso 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 debe individualizarse y ajustarse, y no debe administrarse en una inyección rápida ni en un bolo único. El inicio de la sedación puede variar individualmente, dependiendo del estado físico del paciente y las circunstancias detalladas de la posología (por ejemplo, la velocidad de administración, la cantidad de dosis). Si es necesario, posteriormente pueden administrarse dosis, según la necesidad individual. El inicio del efecto se produce aproximadamente 2 minutos después de la inyección.

El efecto máximo se obtiene aproximadamente en 5 a 10 minutos.

Adultos

La inyección intravenosa de midazolam debe administrarse lentamente, a una velocidad de aproximadamente 1 mg cada 30 segundos. En los adultos menores de 60 años, la dosis inicial es de 2 a 2,5 mg, administrada 5 a 10 minutos antes del comienzo de la intervención. Si es necesario, pueden administrarse dosis adicionales de 1 mg. Se ha observado que las dosis totales medias varían de 3,5 a 7,5 mg. Por lo general, no es necesaria una dosis superior a 5 mg. En los adultos mayores de 60 años, o en los pacientes debilitados o con enfermedad crónica, comenzar administrando una dosis de 0,5 a 1 mg. Si es necesario, pueden administrarse dosis adicionales de 0,5 a 1 mg. Por lo general, no es necesaria una dosis superior a 3,5 mg.

Pacientes pediátricos

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

- Pacientes pediátricos menores de 6 meses: Los pacientes pediátricos menores de 6 meses son especialmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación. Por esta razón, no se recomienda el empleo para la sedación consciente en los niños menores de 6 meses.
- Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad: Dosis inicial de 0,05 a 0,1 mg/kg. Puede ser necesaria una dosis de hasta 0,6 mg/kg para alcanzar el

criterio de valoración deseado, pero la dosis total no deberá ser superior a 6 mg. Con las dosis más altas puede asociarse una sedación prolongada y el riesgo de hipoventilación.

- Pacientes pediátricos de 6 a 12 años: Dosis inicial de 0,025 a 0,05 mg/kg. Puede ser necesaria una dosis total de hasta 0,4 mg/kg, hasta un máximo de 10 mg. Con las dosis más altas pueden asociarse sedación prolongada y riesgo de hipoventilación.
- Pacientes pediátricos de 12 a 16 años: Deberán dosificarse como los adultos.

Administración por vía intramuscular: Las dosis empleadas varían entre 0,05 y 0,15 mg/kg. Por lo general, no es necesaria una dosis superior a 10,0 mg. En los pacientes pediátricos con un peso inferior a 15 kg, no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones superiores a 1 mg/ml. Las concentraciones más altas deberán diluirse a 1 mg/ml.

POSOLOGÍA PARA LA ANESTESIA

PREMEDICACIÓN

La pre-medicación con midazolam, administrada poco antes de una intervención, produce sedación (inducción de sueño o somnolencia y alivio de la aprensión) y una amnesia anterógrada.

Midazolam también puede administrarse asociado a anticolinérgicos. Para esta indicación, midazolam deberá administrarse por vía intravenosa o intramuscular profunda, en la profundidad de una masa muscular grande, 20 a 60 minutos antes de la inducción de la anestesia. Es imprescindible la observación adecuada del paciente después de la administración de la pre-medicación, ya que la sensibilidad interindividual varía y pueden producirse síntomas de sobredosis.

Adultos

Para la sedación preoperatoria y para alterar la memoria de los sucesos preoperatorios, la dosis recomendada para los adultos de estado físico I y II de ASA y los menores de 60 años es de 1-2 mg IV repitiendo según sea necesario, o de 0,07 a 0,1 mg/kg, administrados por vía intramuscular. La dosis debe reducirse e individualizarse si se administra midazolam a adultos mayores, o a pacientes debilitados o con enfermedad crónica.

La dosis inicial intravenosa recomendada es de 0,5 mg y debe ser lentamente aumentada según se necesite. Se recomienda una posología de 0,025 a 0,05 mg/kg, administrados por vía intramuscular. La dosis habitual es de 2 a 3 mg.

Pacientes pediátricos

Administración por vía intramuscular: Como la inyección intramuscular es dolorosa, esta vía sólo deberá emplearse en casos excepcionales. Sin embargo, se ha comprobado que una dosis de 0,08 a 0,2 mg/kg de midazolam, administrada por vía

intramuscular, es 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 empleo en los niños menores de 6 meses, ya que los datos disponibles en esta población son limitados.

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

INDUCCIÓN

Adultos

Si se emplea midazolam para la inducción de la anestesia antes de que se hayan administrado otros agentes anestésicos, la respuesta individual es variable. La dosis deberá ajustarse hasta alcanzar el efecto deseado, según la edad y el estado clínico del paciente. Si se emplea midazolam antes o asociado a otros fármacos administrados por vía intravenosa o por inhalación para la inducción de la anestesia, la dosis inicial de cada fármaco deberá reducirse significativamente. El grado deseado de anestesia se alcanza mediante un ajuste de la dosis gradual. La dosis de inducción por vía intravenosa de midazolam deberá administrarse lentamente, en incrementos. Cada incremento no superior a 5 mg deberá administrarse durante 20 a 30 segundos, permitiendo 2 minutos entre un incremento y el siguiente.

- Adultos menores de 60 años pre-medicados En los adultos menores de 60 años, por lo general, una dosis intravenosa de 0,15 a 0,2 mg/kg suele ser suficiente. En adultos no pre-medicados, menores de 60 años, la dosis puede ser más alta (0,3 a 0,35 mg/kg, por vía intravenosa.). Si es necesario para una inducción completa, pueden emplearse incrementos de aproximadamente el 25% de la dosis inicial del paciente. En cambio, la inducción puede completarse con anestésicos inhalados. En casos resistentes, para la inducción puede emplearse una dosis total de hasta 0,6 mg/kg; sin embargo, estas dosis más altas pueden prolongar la recuperación.

Adultos mayores de 60 años sin medicación

- En los adultos mayores de 60 años, o en los pacientes debilitados o con enfermedad crónica, la dosis es de 0,05 a 0,15 mg/kg administrados por vía intravenosa. Por lo general, los adultos no pre-medicados, mayores de 60 años, requieren una dosis más alta de midazolam para la inducción; se recomienda una dosis inicial de 0,15 a 0,3 mg/kg. Por lo general, los pacientes no pre-medicados, 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 DE SEDACIÓN EN ANESTESIA COMBINADA

Adultos

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

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

SEDACIÓN EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

El grado deseado de sedación se logra mediante el ajuste gradual de la dosis de midazolam, seguido de perfusión continua o bolo intermitente, según las necesidades clínicas, el estado físico, la edad y la medicación concomitante (ver sección **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Adultos

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

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

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

Pacientes pediátricos mayores de 6 meses

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

intravenosa, para aumentar o mantener el efecto deseado.

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

Recién nacidos y niños de hasta 6 meses

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

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

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

En los niños prematuros, los recién nacidos y en pacientes pediátricos con un peso inferior a 15 kg, no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones superiores a 1 mg/ml. Las concentraciones más altas deberán diluirse a 1 mg/ml.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina <10 ml/min) la farmacocinética del midazolam no unido luego de una dosis simple intravenosa es similar a la reportada en voluntarios sanos. Sin embargo, luego de una infusión prolongada en pacientes de la unidad de cuidados intensivos, la duración principal del efecto sedativo en la población con problemas renales se incrementó considerablemente más probablemente debido a la acumulación de glucoronido α -hidroximidazolam. No hay datos específicos en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min) recibiendo midazolam para inducción de anestesia.

Pacientes con insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática reduce el clearance de midazolam intravenoso con un posterior incremento en la vida media terminal. Por lo tanto, los efectos clínicos pueden ser más fuertes y prolongados. La dosis requerida de midazolam puede ser reducida y debe establecerse un adecuado monitoreo de los signos vitales (ver

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO)

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad conocida al midazolam o las benzodiazepinas o alguno de los excipientes de la formulación.

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:

Midazolam solo debe ser administrado por médicos experimentados, capacitados en el reconocimiento y manejo de efectos adversos esperados, cuando se disponga de equipos de reanimación adecuados para la edad y el tamaño de los pacientes, ya que la administración de midazolam por vía intravenosa puede deprimir la contractilidad miocárdica 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.

Es imprescindible la observación adecuada del paciente si se emplea midazolam para la premedicación, ya que la sensibilidad interindividual varía y pueden producirse síntomas de sobredosis.

Deberá tenerse una 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 sección **Posología y modo de empleo**), y se les deberá vigilar continuamente para ver si hay signos precoces de alteraciones de las funciones vitales.

Las benzodiazepinas deberán emplearse con precaución en los pacientes con

antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Como con cualquier sustancia con propiedades depresoras del sistema nervioso central (SNC) y/o de relajación muscular, debe tenerse 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

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

Síntomas de abstinencia

Durante el tratamiento prolongado con midazolam en la UCI, puede aparecer dependencia física. Por lo tanto, la finalización abrupta del tratamiento se acompañará de síntomas de abstinencia, 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 (con frecuencia, este efecto es muy deseable en situaciones como antes de intervenciones quirúrgicas y de diagnóstico, o durante las mismas), cuya duración está directamente relacionada con la dosis administrada. La amnesia prolongada puede plantear problemas en los pacientes ambulatorios, que son programados para el alta después de la intervención. Después de recibir midazolam por vía parenteral, se deberá dar de alta a los pacientes 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 tonicoclónicas 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 (ver sección **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

La eliminación de midazolam también puede estar retrasada en los pacientes con disfunción hepática, gasto cardíaco bajo y en recién nacidos (ver sección **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 deberá evitarse la inyección rápida.

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

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Interacciones farmacocinéticas

El midazolam es metabolizado por la CYP3A4.

Los inhibidores del CYP3A4 y los inductores tienen el potencial para respectivamente, disminuir e incrementar las concentraciones plasmáticas y, posteriormente, los efectos de midazolam, requiriéndose en consecuencia ajustes de dosis.

Las interacciones farmacocinéticas con inhibidores o inductores de CYP3A4 son más pronunciadas para midazolam oral que para midazolam IV, dado que la CYP3A4 está también presente en el tracto gastro-intestinal superior. Para la vía oral, ambos, clearance sistémico y disponibilidad se verán alterados, mientras que para la vía parenteral solo el cambio en el clearance sistémico es afectado.

Después de una sola dosis de midazolam intravenoso, la consecuencia en el efecto clínico máximo debido a la inhibición de CYP3A4 será menor mientras que la duración del efecto puede ser prolongada. Sin embargo, luego de una dosis prolongada de midazolam, tanto la magnitud como la duración del efecto se incrementarán en presencia de inhibición de CYP3A4.

No hay estudios disponibles en la modulación de CYP3A4 en la farmacocinética del midazolam luego de la administración intramuscular. No se conoce que midazolam cambie la farmacocinética de otros fármacos.

Por lo tanto, se recomienda monitorear cuidadosamente los efectos clínicos y signos vitales durante el uso de midazolam, teniendo en cuenta que pueden ser más fuertes y durar más luego de la co-administración de un inhibidor de CYP3A4, incluso si solo se da una vez. Notablemente, la administración de dosis altas o infusiones largas de midazolam a pacientes recibiendo inhibidores potentes de CYP3A4, por ejemplo, durante terapia intensiva, puede resultar en efectos hipnóticos de larga duración, retraso en la recuperación y depresión respiratoria, requiriéndose así ajustes de dosis. Con respecto a la inducción, debe ser considerado que el proceso de inducción necesita varios días para alcanzar su efecto máximo y también varios días para disiparse. Un tratamiento a corto plazo con un inductor (a diferencia de un tratamiento de varios días con un inductor) se espera que resulte en una IDD menos aparente con midazolam.

No se conoce que midazolam altere la farmacocinética de otras drogas.

Inhibidores de CYP3A4

Azoles, antifúngicos

Ketoconazol aumento 5 veces las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso mientras que su vida media de eliminación aumento en aproximadamente 3 veces. Si el midazolam parenteral es co-administrado con el fuertemente inhibidor de CYP3A4 ketoconazol, debe hacerse en la unidad de terapia intensiva o similar, que asegure monitoreo clínico estrecho y tratamiento médico apropiado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Deben considerarse la dosis escalonada y el ajuste de dosis, especialmente si se administra más de una dosis de midazolam intravenoso. La misma recomendación puede aplicar para otros azoles antifúngicos (ver más adelante), dado que se han reportados, aunque menos, incrementos de los efectos sedativos de midazolam intravenoso.

El voriconazol aumento la exposición (concentración plasmática) de midazolam intravenoso 3 veces mientras que su vida media de eliminación aumento en aproximadamente 3 veces.

Ambos, fluconazol e itraconazol, aumentaron en 2-3 veces las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso, asociado a un incremento de 2-4 veces la vida media terminal para itraconazol y de 1,5 veces para el fluconazol.

El posaconazol aumento en 2 veces la concentración plasmática de midazolam intravenoso.

Debe tenerse en cuenta que si midazolam es administrado de manera oral, su exposición va a ser significativamente mayor de lo dicho anteriormente, notablemente con ketoconazole, itraconazol y voriconazol.

Las ampollas de midazolam no están indicadas para administración oral.

Antibióticos macrolidos

La eritromicina resulto en un incremento de la concentración plasmática de midazolam

intravenoso de 1,6-2 veces, asociado con un incremento de la vida media terminal de midazolam de 1,5-1,8 veces.

La claritromicina incremento la concentración plasmática de midazolam en 2,5 veces, asociado con un incremento de la vida media terminal de midazolam 1,5-2 veces.

Información adicional para midazolam oral

Roxitromicina: mientras que no hay información disponible sobre roxitromicina con midazolam intravenoso, el leve efecto en la vida media terminal de tabletas de midazolam oral, aumentando en un 30%, indica que los efectos de la roxitromicina en midazolam intravenoso pueden ser menores.

Inhibidores de la proteasa del HIV

Saquinavir y otros inhibidores de la proteasa del HIV: la administración concomitante con inhibidores de proteasa, puede causar un gran incremento en la concentración de midazolam. Tras la administración concomitante de Ritonavir de refuerzo con Lopinavir, la concentración plasmática de midazolam intravenoso aumento en 5,4 veces, asociado con un similar incremento en la vida media terminal.

Si el midazolam parenteral es co-administrado con inhibidores de la proteasa del HIV, el entorno de tratamiento debe seguir la descripción del mencionado en la sección para azoles anti fúngicos, ketoconazol.

Información adicional para midazolam oral

Basado en información para otros inhibidores de CYP3A4, se espera que la concentración plasmática de midazolam sea significativamente mayor cuando midazolam se administra de manera oral. Por lo tanto, los inhibidores de proteasa no deberían ser co-administrados con midazolam oral.

Bloqueadores de los canales de calcio

Diltiazem: una única dosis de diltiazem incremento las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en aproximadamente un 25% y la vida media terminal fue prolongada en un 43%.

Información adicional para midazolam oral

Verapamil/diltiazem incrementaron la concentración plasmática de midazolam intravenoso en 3 y 4 veces respectivamente. La vida media terminal de midazolam se incrementó en 41 y 49%, respectivamente.

Otras drogas

La atorvastatina mostro un incremento de 1,4 veces en las concentraciones

plasmáticas en midazolam intravenoso comparadas en el grupo control.

Información adicional para midazolam oral

La nefazodona incremento la concentración plasmática de midazolam oral en 4-6 veces con un aumento en su vida media terminal de 1,6 veces.

El aprepitant, dependientemente de la dosis, aumento la concentración plasmática de midazolam oral en 3,3 veces luego de 80 mg/día, asociado a un incremento de la vida media terminal de aproximadamente 50-60%.

Inductores de CYP3A4

La rifampicina redujo las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en un 60% luego de 7 días de rifampicina 600 mg o.d. La vida media terminal disminuyo alrededor de una 50-60%

Información adicional para midazolam oral

La rifampicina redujo las concentraciones plasmáticas de midazolam oral en un 96% en sujetos saludables y sus efectos psicomotores se perdieron casi por completo.

Carbamazepina/fenitoina: dosis repetidas de carbamazepina o fenitoina resultaron en una disminución en las concentraciones plasmática de midazolam oral hasta en un 90% y su acortamiento de la vida media terminal de una 60%.

Efavirenz: el aumento en 5 veces en la relación del metabolito generado por CYP3A4, α -hidroximidazolam, a midazolam confirma su efecto inductor de CYP3A4.

Hierbas medicinales

Hierba de San Juan

La hierba de San Juan disminuyo la concentración plasmática de midazolam en aproximadamente 20-40% asociado a una reducción en la vida media terminal de alrededor de 15-17%. Dependiendo de extracto específico de hierba de San Juan, el efecto inductor de CYP3A4 puede variar.

Interacciones Droga-Droga farmacodinamicas (IDD)

La co-administración de midazolam con otros agentes sedativos/hipnóticos y depresores del SNC incluyendo alcohol, es probable que resulte en sedación aumentada y depresión respiratoria.

Los ejemplos incluyen derivados de opiáceos (si se emplean como analgésicos, antitusivos o tratamientos sustitutivos), los antipsicóticos, otras benzodiazepinas usadas como ansiolíticos o hipnóticos, barbitúricos, propofol, ketamina, etomidato; los antidepresivos sedantes, los antihistamínicos H1 y sustancias activas antihipertensivas de acción central.

El alcohol puede potenciar de manera manifiesta el efecto sedante del midazolam. En caso de administración de midazolam, deberá evitarse rigurosamente la ingesta de

alcohol.

Midazolam disminuye la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos administrados por inhalación.

Además, en caso de tratamiento concomitante con opiáceos, fenobarbital o benzodiazepinas, deberá vigilarse sobre todo un aumento adicional de la depresión respiratoria.

Opioides:

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Se ha comunicado que la administración de dosis altas de midazolam en el último trimestre del embarazo, durante el parto o si se emplea como agente de inducción de la anestesia para la intervención cesárea, produce reacciones adversas en la madre o en el feto (riesgo de inhalación en la madre, irregularidades en la frecuencia cardíaca del feto, hipotonía, mala succión, hipotermia y depresión respiratoria en el recién nacido).

Además, los niños nacidos de madres que han recibido benzodiazepinas de manera crónica durante la última etapa del embarazo pueden haber desarrollado una dependencia física y pueden tener algún riesgo de presentar síntomas de abstinencia en el período posnatal.

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

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

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La sedación, la amnesia, la alteración de la atención y la alteración de la función muscular pueden afectar de manera adversa a la capacidad para conducir o utilizar maquinas. Antes de recibir midazolam, deberá decidir cuando estas actividades se pueden reanudar. Se recomienda que el paciente este acompañado cuando vuelva a casa después del alta.

REACCIONES ADVERSAS

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

Muy frecuentes (mayor o igual a 1/10)

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

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

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

Muy raras (menor a 1/10000)

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

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas (frecuencia desconocida cuando se inyecta midazolam:

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos psiquiátricos

Confusión, euforia, alucinaciones.

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

Trastornos del sistema nervioso

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

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

Convulsiones por supresión abrupta del medicamento.

Movimientos involuntarios (incluso convulsiones tonicoclónicas y temblores musculares) e hiperactividad, especialmente en niños y ancianos.

Trastornos cardíacos

Paro cardíaco, bradicardia.

Trastornos vasculares

Hipotensión, efectos vasodilatadores, tromboflebitis, trombosis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómitos, hipo, estreñimiento, sequedad de boca.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea, prurito, urticaria.

Condición del lugar de administración

Fatiga, eritema y dolor en el lugar de inyección.

Dependencia: el uso de midazolam, incluso en dosis terapéuticas, puede conducir al desarrollo de la dependencia física. Después de una prolongada administración intravenosa, suspensión, especialmente una discontinuación abrupta del producto, puede ir acompañada de síntomas de abstinencia, incluyendo convulsiones (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO).

DATOS PRECLINICOS SOBRE SEGURIDAD

Los datos en los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

INCOMPATIBILIDADES

GOBBIZOLAM puede ser incompatible con preparaciones parenterales alcalinas, incluidas las soluciones para nutrición parenteral con un pH alcalino.

Midazolam no debe mezclarse con soluciones que contienen bicarbonato u otras soluciones alcalinas, aminoglucosidos, amoxicilina, aminofilina, fosfatos o fenotiazinas, a causa de incompatibilidad química y aparición de precipitación.

Este producto farmacéutico no debe diluirse en soluciones de dextrano.

No debe diluirse en otras soluciones distintas a las mencionadas en la sección PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACION Y OTRAS MANIPULACIONES.

En la bibliografía se ha comunicado la incompatibilidad de las preparaciones de midazolam con preparaciones inyectables de los siguientes medicamentos:

Aciclovir	Acetato de flecainida	Canrenoato de potasio
Albúmina	Fluororacilo	Clorhidrato de ranitidina
Alteplasa(Activador del plasminógeno humano	Ácido fólico	Hidroxycortisona -21- hidrogenosuccinato de sodio
Amoxicilina sódica	Foscarnet sódico	Sulbactam sódico/ampicilina sódica
Acetazolamida sódica	Furosemida sódica	Teofilina

Bumetanida	Imipenem	Tiopental sódico
Dexametasona -21-dihidrogenofosfato	Mezlocilina sódica	Trimetoprim/sulfametoxazol
Diazepam	Omeprazol sódico	Trometamol
Dimenhidrinato	Fenobarbitona sódica	Urocinasa
Metotrexato sódico	Fenitoina sódica	Flucloxacilina sódica
Enoximona	Enantato de perfenazina	Pentobarbital sódico
Edisilato de proclorperazina	Nafcilina sódica	Ceftazidima
Clorhidrato de clonidina		

Si el paciente experimenta alguna otra reacción adversa o presenta cualquier otra sintomatología que no se encuentre incluida en este prospecto, puede notificarla a través del "SISTEMA DE FARMACOVIGILANCIA DE ANMAT"

ingresando a través del sitio web:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o comunicarse con "ANMAT RESPONDE" al teléfono gratuito:

0800-333-1234

SOBREDOSIFICACION:

Síntomas

Los síntomas de sobredosis son sobre todo una intensificación de los efectos farmacológicos: somnolencia, confusión mental, letargo y relajación muscular, o excitación paradójica. Unos síntomas más graves serían arreflexia, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria, apnea y coma.

Tratamiento

En la mayoría de los casos, sólo se requiere la vigilancia de las constantes vitales. En el tratamiento de la sobredosis, en la unidad de cuidados intensivos, deberá prestarse atención especial a las funciones respiratoria y cardiovascular. El flumazenilo, un antagonista de las benzodiazepinas, está indicado en caso de intoxicación grave, acompañada de coma o depresión respiratoria. Deberá tenerse precaución en el empleo de flumazenilo en caso de sobredosis con varios medicamentos y en los pacientes con epilepsia que ya se han tratado con benzodiazepinas. El flumazenilo no deberá emplearse en los pacientes tratados con medicamentos antidepresivos tricíclicos o con medicamentos epileptógenos, ni en los pacientes con anomalías electrocardiográficas (ECG) (prolongación del QRS o QT).

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

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

Hospital de Pediatría Dr. Garrahan: Tel. (011) 4943-1455

U optativamente en otros centros de intoxicación.

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente, de 15°C a 30°C. No congelar.

PROTEGER DE LA LUZ. DEBE MANTENERSE DENTRO DE SU ESTUCHE HASTA EL MOMENTO DE USO.

Desde un punto de vista microbiológico, las diluciones deberán emplearse inmediatamente después de su preparación. Si no se emplean inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del empleo son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deberán ser más prolongadas de 24 horas a una temperatura de 2 a 8°C, a menos que la dilución se haya producido en condiciones asépticas controladas y validadas.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El producto se suministra en envases de una dosis única. El contenido sin usar debe eliminarse inmediatamente.

PRESENTACIONES:

(Puede que no se comercialicen todas las presentaciones)

Ampolla de vidrio tipo I x 2 ml: 1(UHE), 10(UHE), 20(UHE), 25 (UHE), 30 (UHE) , 50 (UHE) y 100 (UHE)

Ampolla de vidrio tipo I x 3 ml: 1(UHE), 10(UHE), 20(UHE), 25 (UHE), 30 (UHE) , 50 (UHE) y 100 (UHE)

Ampolla de vidrio tipo I x 5 ml: 1(UHE), 10(UHE), 20(UHE), 25 (UHE), 30 (UHE) , 50 (UHE) y 100 (UHE)

Ampolla de vidrio tipo I x 10 ml: 1(UHE), 10(UHE), 20(UHE), 25 (UHE), 30 (UHE) , 50 (UHE) y 100 (UHE)

Ampolla de vidrio tipo I x 20 ml: 1(UHE), 10(UHE), 20(UHE), 25 (UHE), 30 (UHE) , 50 (UHE) y 100 (UHE)

Frasco ampolla de vidrio tipo I x 50 ml: 1(UHE), 10(UHE), 20(UHE), 25 (UHE), 30 (UHE), 50 (UHE) y 100 (UHE)

Frasco ampolla de vidrio tipo I x 100 ml: 1(UHE), 10(UHE), 20(UHE), 25 (UHE), 30 (UHE), 50 (UHE) y 100 (UHE)

Ampolla de polipropileno x 3 ml: 1(UHE), 10(UHE), 20(UHE), 25 (UHE), 30 (UHE) , 50 (UHE) y 100 (UHE)

Ampolla de polipropileno x 10 ml: 1(UHE), 10(UHE), 20(UHE), 25 (UHE), 30 (UHE) , 50 (UHE) y 100 (UHE)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.429

GOBBI NOVAG S.A.

Director Técnico: Martín C. Domínguez, Farmacéutico M.N N° 15020

Fabián Onsari 486/498 – Wilde – Provincia de Buenos Aires.

www.gobbinovag.com

Industria Argentina



DOMINGUEZ Martin Cesar



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-47122002- GOBBI NOVAG -prospectos- Certificado N48.429

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.25 18:26:50 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.25 18:26:52 -03:00