



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-18829705-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente N° EX-2021-18829705-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GOBBI NOVAG S.A. solicita se autorice una nueva concentración para la especialidad medicinal denominada GOBBIZOLAM / MIDAZOLAM 1 mg/ml, SOLUCION INYECTABLE, Certificado N° 48.429.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, Decreto N° 150/92 (t.o Decreto N° 177/93) y normas complementarias.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 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. para la especialidad medicinal que se denominará GOBBIZOLAM / MIDAZOLAM, la nueva concentración de 1 mg / ml, SOLUCION INYECTABLE; según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que se corresponde con GEDO N° IF-2021-98468692-APN-DFYGR#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado N° 48.429 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 3°.- Acéptanse los rótulos primarios de ampollas contenido 2 ml: GEDO N° IF-2021-48612662-APN-DERM#ANMAT, de ampollas contenido 3 ml: IF-2021-48612951-APN-DERM#ANMAT, de ampollas contenido 5 ml: IF-2021-48613152-APN-DERM#ANMAT, de ampollas contenido 10 ml: IF-2021-48613518-APN-DERM#ANMAT; de ampollas contenido 20 ml: IF-2021-48615024-APN-DERM#ANMAT, de frascos ampolla contenido 25 ml: IF-2021-48615284-APN-DERM#ANMAT, de frascos ampolla contenido 50 ml: IF-2021-48615501-APN-DERM#ANMAT, de frascos ampolla contenido 100 ml: IF-2021-48615687-APN-DERM#ANMAT; rótulos secundarios GEDO N° IF-2021-48612433-APN-DERM#ANMAT; prospectos según GEDO N° IF-2021-48611905-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Inscríbese la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 5°.- Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición, rótulos, prospecto y anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente N° EX-2021-18829705-APN-DGA#ANMAT

rl

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma GOBBI NOVAG S.A., para la Especialidad Medicinal con Certificado de Autorización N° 48.429, la nueva concentración cuyos datos a continuación se detallan:

- NOMBRE COMERCIAL: GOBBIZOLAM.
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: MIDAZOLAM.
- FORMA FARMACÉUTICA: SOLUCION INYECTABLE.
- VIA DE ADMINISTRACIÓN: INTRAMUSCULAR / ENDOVENOSO.
- CONCENTRACIÓN: MIDAZOLAM 1 mg / ml.
- EXCIPIENTES: CLORURO DE SODIO 9 mg, ACIDO CLORHIDRICO (25%) 0,82 mg, HIDROXIDO DE SODIO c.s.p. pH 3.3, AGUA PARA INYECTABLES c.s.p. 1 ml.
- ENVASE PRIMARIO: AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO y FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO Y PRECINTO FLIP-OFF.
- PRESENTACIÓN Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: AMPOLLA de 2 ml, 3 ml, 5 ml, 10 ml: ENVASES CONTENIENDO 1, 10, 20, 25, 30 y 100 AMPOLLAS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO; FRASCO AMPOLLA de 25 ml, 50 ml y 100 ml: ENVASES CONTENIENDO 1, 10, 20, 25, 30, 50 y 100 FRASCOS AMPOLLA DE USO HOSPITALARIO.

- PERIODO DE VIDA ÚTIL: 24 (VEINTICUATRO) MESES.
- FORMA DE CONSERVACIÓN: TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C. PROTEGER DE LA LUZ.
- CONDICION DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – LISTA IV
- LUGAR DE ELABORACIÓN: GOBBI NOVAG S.A. planta sita en FABIAN ONZARI 486/498, WILDE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES, ARGENTINA.
Elaboración Completa.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

EX-2021-18829705-APN-DGA#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ANEXO Dispositivo NCC EX-2021-18829705- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.15 12:13:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.15 12:13:23 -03:00



GOBBI NOVAG S.A.

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 1 mg/ml

Solución Inyectable

Vía de Administración Intramuscular – Endovenosa

Contenido: 2 mL (2 mg de Midazolam)

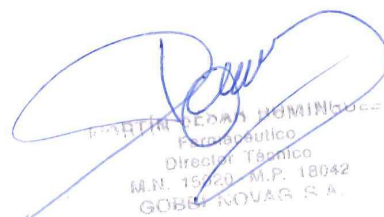
Venta bajo receta archivada –Lista IV

Certificado N° 48.429

GOBBI NOVAG S.A.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:


FRANCISCO DOMINICHI
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15/20 M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo primario prod. GOBBIZOLAM - sol. inyectable (contenido 2 ml) (2mg de midazolam) EX-2021-18829705- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.31 18:56:43 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.31 18:56:43 -03:00



GOBBI NOVAG S.A.

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 1 mg/ml

Solución Inyectable

Vía de Administración Intramuscular – Endovenosa

Contenido: 3 mL (3 mg de Midazolam)

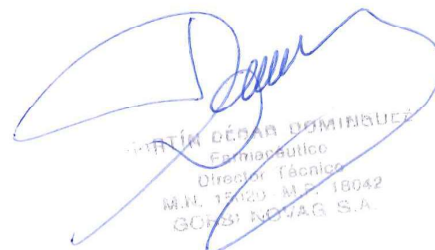
Venta bajo receta archivada –Lista IV

Certificado N° 48.429

GOBBI NOVAG S.A.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:


DOTTOR OSCAR DOMINUCKI
Farmacéutico
Director Técnico
M.H. 15320 M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo primario prod. GOBBIZOLAM - sol. inyectable (contenido 3 ml) (3mg de midazolam) EX-2021-18829705- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.31 18:57:32 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.31 18:57:32 -03:00



GOBBI NOVAG S.A.

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 1 mg/ml

Solución Inyectable

Vía de Administración Intramuscular – Endovenosa

Contenido: 5 mL (5 mg de Midazolam)


Venta bajo receta archivada –Lista IV

Certificado N° 48.429

GOBBI NOVAG S.A.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:


MARTÍN DE AM. BERNABUZZI
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 75029 M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo primario prod. GOBBIZOLAM - sol. inyectable (contenido 5 ml) (5mg de midazolam) EX-2021-18829705- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.31 18:58:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.31 18:58:09 -03:00



GOBBI NOVAG S.A.

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 1 mg/ml

Solución Inyectable

Vía de Administración Intramuscular – Endovenosa

Contenido: 10 mL (10 mg de Midazolam)

Venta bajo receta archivada –Lista IV

Certificado N° 48.429

GOBBI NOVAG S.A.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:


CANTIN DE SAN DOMINGO
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15020 M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo primario prod. GOBBIZOLAM - sol. inyectable (contenido 10 ml) (10mg de midazolam) EX-2021-18829705- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.31 18:59:12 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.31 18:59:13 -03:00



GOBBI NOVAG S.A.

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 1 mg/ml

Solución Inyectable

Vía de Administración Intramuscular – Endovenosa

Contenido: 20 mL (20 mg de Midazolam)

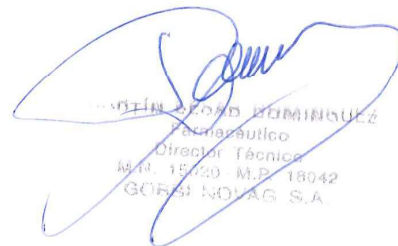
Venta bajo receta archivada –Lista IV

Certificado N° 48.429

GOBBI NOVAG S.A.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:


GUSTAVO GOBBI DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.P. 15020 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo primario prod. GOBBIZOLAM - sol. inyectable (contenido 20 ml) (20mg de midazolam) EX-2021-18829705- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.31 19:03:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.31 19:03:39 -03:00



GOBBI NOVAG S.A.

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 1 mg/ml

Solución Inyectable

Vía de Administración Intramuscular – Endovenosa

Contenido: 25 mL (25 mg de Midazolam)

Venta bajo receta archivada –Lista IV

Certificado N° 48.429

GOBBI NOVAG S.A.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:


- ADMINISTRACIÓN NACIONAL
Farmacéutica
Director Técnico
M.N. 15443 - M.F. 18042
GOBBI NOVAG S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo primario prod. GOBBIZOLAM - sol. inyectable (contenido 25 ml) (25mg de midazolam) EX-2021-18829705- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.31 19:04:19 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.31 19:04:20 -03:00



GOBBI NOVAG S.A.

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 1 mg/ml

Solución Inyectable

Vía de Administración Intramuscular – Endovenosa

Contenido: 50 mL (50 mg de Midazolam)

Venta bajo receta archivada –Lista IV

Certificado N° 48.429

GOBBI NOVAG S.A.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:


MARTÍN DOMINICINI
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 1500 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo primario prod. GOBBIZOLAM - sol. inyectable (contenido 50 ml) (50mg de midazolam) EX-2021-18829705- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.31 19:05:01 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.31 19:05:02 -03:00



GOBBI NOVAG S.A.

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 1 mg/ml

Solución Inyectable

Vía de Administración Intramuscular – Endovenosa

Contenido: 100 mL (100 mg de Midazolam)

Venta bajo receta archivada –Lista IV

Certificado N° 48.429

GOBBI NOVAG S.A.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:


Dr. Juan Domínguez
Farmacéutico
Director Técnico
M.P. 15.27 M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo primario prod. GOBBIZOLAM - sol. inyectable (contenido 100 ml) (100mg de midazolam) EX-2021-18829705- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.31 19:05:33 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.31 19:05:33 -03:00



GOBBI NOVAG S.A.

GOBBIZOLAM

MIDAZOLAM 1 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 1 mg/mL) correspondientes a 2 mg de Midazolam.

Composición:

Cada mL de GOBBIZOLAM 1mg/mL, Solución inyectable contiene:

Midazolam	1 mg
Cloruro de sodio	9 mg
Ácido clorhídrico 25%	0,82 mg
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 3,3
Agua para inyectables c.s.p.	1 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.

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)

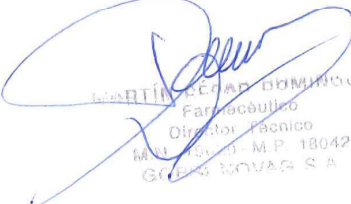
Ampolla x 5 ml: 1(UHE), 10(UHE), 20(UHE), 25 (UHE), 30 (UHE) , 50 (UHE) y 100 (UHE)

MARTÍN C. DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15020 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.



GOBBI NOVAG S.A.

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 25 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)


MARTÍN EDUARDO DOMÍNGUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo secundario prod. GOBBIZOLAM EX-2021-18829705- -APN-DGA#ANMAT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.31 18:56:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.31 18:56:03 -03:00



GOBBI NOVAG S.A.

GOBBIZOLAM
MIDAZOLAM 1 mg/ml

Solución Inyectable

Vía de administración Intramuscular y Endovenoso

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada - Lista IV

COMPOSICIÓN

Cada mL de GOBBIZOLAM 1mg/mL, Solución inyectable contiene:

Midazolam	1 mg
Cloruro de sodio	9 mg
Ácido clorhídrico 25%	0,82 mg
Hidróxido de Sodio c.s.p.	pH 3,3
Agua para inyectables 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
 - Pre-medicación 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
 - Pre-medicación antes de la inducción de la anestesia.


DIRECTOR TÉCNICO
GOBBI NOVAG S.A.



- SEDACIÓN EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Farmacodinamia

Grupo farmacoterapéutico: hipnóticos y sedantes, derivados benzodiazepínicos.

Código ATC: N05CD08.

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 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, anti convulsivo 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 albumina. 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 al 60%. El midazolam es hidroxilado por la isoenzima del citocromo P450 3A4, y el principal metabolito urinario y plasmático es el alfa-hidroximidazolam. Las concentraciones plasmáticas de alfa-hidroximidazolam son el 12% de las del compuesto original. El alfa-hidroximidazolam es farmacológicamente activo; sin embargo, constituye solo de manera mínima

Director Técnico
MEX. 1950 M.P. 18042
C.C.B.M. S.A. 1950 M.P. 18042



(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. La clearance plasmática 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-hidroximidazolam 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 metabólica 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 y a que la clearance esta disminuida (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. La 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 la clearance menor en comparación con voluntarios sanos (ver 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 esta hasta seis veces más prolongada en los pacientes en estado crítico.

Pacientes con insuficiencia cardiaca

La vida media de eliminación es más prolongada en los pacientes con insuficiencia cardiaca


ARTURO FERRER DOMÍNGUEZ
Farmacólogo
Licenciado en Ciencias
M.P. 10000 M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.



congestiva en comparación con los pacientes sanos (ver 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:

POSOLOGIA HABITUAL

Midazolam es un potente agente sedante que requiere ajuste de la dosis y una administración lenta. Se recomienda encarecidamente adaptar la dosis a fin de obtener 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	Intravenoso:	Intravenoso:	

GOBBI NOVAG S.A.
5



sedativo en anestesia combinada	Dosis intermitentes de 0,03-0,1 mg/kg o perfusión continua de 0,03-0,1 mg/kg/h	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

POSOLOGIA PARA LA SEDACION 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


DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE FARMACOS
Departamento Técnico
DIRECCIÓN TÉCNICA
C.A. N. 15020 M.P. 18042
GUAYAMA, PUERTO RICO



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.

- Paciente 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 deseada, 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.

POSOLOGIA PARA LA ANESTESIA

PRE-MEDICACION

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 adultos en estado físico I y II de ASA y los menores de 60 años es 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

DIRECCIÓN TÉCNICA
M. P. 4020 M. P. 4042
GOBBI NOVAG S.A.



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 solo 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 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,


DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE FÁRMACOS
SECRETARÍA DE SALUD
MEXICO, D.F. M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.



necesitan menos midazolam para la inducción. Habitualmente, una dosis inicial de 0,15 a 0,25 mg/kg será suficiente.

COMPONENTE SEDATIVO 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 necesitaran dosis de mantenimiento menores.

SEDACION 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 INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION).

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 mcg/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


FARMACIA GOBBI NOVAG S.A.
Farmacología
Unidad Técnica
M.H. 1010 1010 10042
GOBBI NOVAG S.A.



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 mcg/kg/min) en los recién nacidos con una edad gestacional <32 semanas, o 0,06 mg/kg/h (1 mcg/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 las 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 1mg/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)

GOBBI NOVAG S.A.
CALLE 100 N. CALLE 100 N. CALLE 100 N.
CALLE 100 N. CALLE 100 N.
CALLE 100 N. CALLE 100 N.
CALLE 100 N. CALLE 100 N.



CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a midazolam, benzodiazepinas o a cualquiera de los excipientes.
- 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 intravenosa de midazolam puede deprimir la contractibilidad 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 cardiaco. 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 de 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 pre medicación, 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 cardiaca.
 - Pacientes pediátricos, especialmente los que padecen inestabilidad cardiovascular.

Estos pacientes de alto riesgo requieren dosificaciones más bajas (ver POSOLOGIA Y MODO DE EMPLEO), y se les deberá vigilar continuamente para ver si hay signos precoces de alteraciones de 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


DIRECTOR MÉDICO
Esmael Núñez
M.D. 15024 M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.



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 acompañara 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, solo 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 CYP3A4 (ver INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION).

La eliminación de midazolam también puede estar retrasada en los pacientes con disfunción hepática, gasto cardiaco bajo y en recién nacidos (ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS).

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.


Jefe de Departamento Farmacológico
Director Técnico
M.H. 15025 - M.P. 15042
GOBBI NOVAG S.A.



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 incidentes 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


MARTÍN SEBASTIÁN DORSINI
Farmacólogo
Dir. Técnico
M.H. 12020 M.P. 12042
GOBBI NOVAG S.A.



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.

ARTIN ELIAS DOMESTICA
Farmacólogo
Código Profesional
M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.



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.

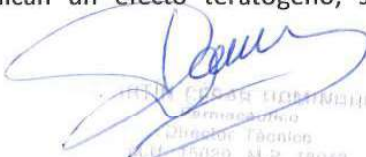
Además, en caso de tratamiento concomitante con opiáceos, fenobarbital o benzodiazepinas, deberá vigilarse sobre todo un aumento adicional de la depresión respiratoria.

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 midazolam para evaluar su inocuidad durante el embarazo. Los estudios realizados en animales no indican un efecto teratógeno; sin


GOBBI NOVAG S.A.
Calle 17000 ALP 18042
GOBBI NOVAG S.A.



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 trabajo de 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 periodo 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 periodo de lactación que interrumpan la lactancia materna durante 24 horas después de la administración de midazolam.

EFFECTOS 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 están clasificadas de acuerdo a su frecuencia según la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10000$)

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

[Handwritten signature]
FARMACIA GOBBI NOVAG S.A.
Fam. benzodiazepinas
Dosis: 1 mg/ml
M. B. 1022-111-11042
GOBBI NOVAG S.A.



cardiovasculares, broncoespasmo, shock anafiláctico, angioedema.

Trastornos psiquiátricos

Confusión, estado de ánimo eufórico, alucinaciones.

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

Trastornos del sistema nervioso

Sedación (prolongada y postoperatorial), disminución de la 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 tónico-clónicas y temblores musculares) e hiperactividad, especialmente en niños y ancianos.

Trastornos cardíacos

Paro cardíaco, bradicardia.

Trastornos vasculares

Hipotensión, vasodilatación, tromboflebitis, trombosis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Trastornos gastrointestinales

Nauseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción, urticaria, prurito.

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.

GOBBI NOVAG S.A.
FARMACIA
Director Técnico
CALLE TRUJILLO - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.



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		

SOBREDOSIS

Síntomas

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

Tratamiento


D. DOMINIQUEZ
Farmacéutico
Director Técnico
M.H. 18020 S.F. 18042
GOBBI NOVAG S.A.

En la mayoría de los casos, solo 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 es 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.

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

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 ELIMINACION 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 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 25 ml: 1(UHE), 10(UHE), 20(UHE), 25 (UHE), 30 (UHE), 50 (UHE) y 100 (UHE)



GOBBI NOVAG S.A.
DIRECCIÓN GENERAL
CALLE 1400 N.º 1000
BARRIO LAS CAÑAS
BOCA RATON, P.R. 00986



GOBBI NOVAG S.A.

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)

MANTENER ESTE Y TODOS 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° 15.020

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

www.gobbinovag.com

Industria Argentina


Martín C. Domínguez
Farmacéutico
Director Técnico
M.N. 15020 - M.P. 18042
GOBBI NOVAG S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto prod. GOBBIZOLAM EX-2021-18829705- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.31 18:54:27 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.31 18:54:28 -03:00