



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-0000-012837-17-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012837-17-2 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, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GOBBIZOLAM / MIDAZOLAM Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, MIDAZOLAM 15 mg/3 ml – 50 mg/10 ml; aprobada por Certificado N° 48.429.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 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., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GOBBIZOLAM / MIDAZOLAM Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, MIDAZOLAM 15 mg/3 ml – 50 mg/10 ml; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos: Rótulo primario 15 mg/3ml: IF-2019-51592889-APN-DERM#ANMAT –

Rótulo primario 50 mg/10 ml: IF-2019-51591831-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario: IF-2019-51590719-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-51593601-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.429, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Rótulos y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-012837-17-2

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.07.05 13:00:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.05 13:00:58 -0300'

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

GOBBIZOLAM
MIDAZOLAM 15 mg/3ml

Contenido 3 ml

Solución Inyectable para Administración IV - IM

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada LISTA IV

Certificado N° 48.429

GOBBI NOVAG S.A.

Farm. Martín S. Domínguez
M.N. 15.620 M.P. 18.042
Director Técnico - Apoderado
GOBBI NOVAG S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: rotulo primario 15 mg- 3 ml 12837-17-2.

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.03 10:48:31 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.03 10:48:32 -03'00'



GOBBIZOLAM
MIDAZOLAM 50 mg/10ml
Contenido 10 ml
Solución Inyectable para Administración IV - IM

Industria Argentina Venta Bajo Receta Archivada LISTA IV

Certificado N° 48.429
GOBBI NOVAG S.A.


Fernando S. Domínguez
M.N. 15.000 M.P. 18.042
Director Técnico Apoderado
GOBBI NOVAG S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: rotulo primario 50 mg-10 ml 12837-17-2

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.03 10:46:48 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.03 10:46:49 -03'00'

GOBBIZOLAM**MIDAZOLAM 15 mg/3ml****MIDAZOLAM 50 mg/10ml**

Solución Inyectable para Administración IV - IM

Industria Argentina**Venta Bajo Receta Archivada LISTA IV****Gobbizolam - Midazolam 15 mg/3 ml: Ampolla conteniendo 3 ml de solución 5 mg Midazolam/ml****Gobbizolam - Midazolam 50 mg/10 ml: Ampolla conteniendo 10 ml de solución 5 mg Midazolam/ml****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:

Grupo farmacoterapéutico: Sistema nervioso, psicolépticos, hipnóticos y sedantes, derivados benzodiazepínicos,

Código ATC: N05CD08.

INDICACIONES:**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 de sedación en la anestesia asociada.

- 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

Farm. Martín C. Domínguez
M.N. 15.020 M.P. 18.042
Director Técnico Apoderado
GOBBI NOVAG S.A.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**Propiedades Farmacodinámicas:**

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).

Propiedades Farmacocinéticas:***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%.

Absorción después de la administración rectal

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

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 o Biotransformación

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

Eliminación

En voluntarios sanos, la semivida de eliminación del midazolam es de 1,5 a 2,5 horas. El aclaramiento plasmático es de 300 a 500 ml/min. El midazolam se excreta principalmente 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 semivida 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.

Propiedades farmacocinéticas en poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

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

Niños

La tasa de absorción rectal en los niños es similar a la de los adultos, pero la biodisponibilidad es más baja (del 5 al 18%). La semivida de eliminación después de la administración intravenosa o rectal 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 del aclaramiento metabólico en los niños.

Recién nacidos

En los recién nacidos, la semivida 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 sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

Obesidad

La semivida 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 aclaramiento no es significativamente diferente entre los pacientes obesos y los no obesos.

Pacientes con disfunción hepática

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

Pacientes en estado crítico

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

Pacientes con insuficiencia cardíaca

La semivida 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**).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ampolla de uso único. Debe utilizarse para un solo paciente. Descartar el sobrante de la ampolla.

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

Farm. Martín C. Domínguez
M.N. 15.226 W.P. 18.042
Acreditado
GOBBI NOVAG S.A.

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.

INDICACION - Sedación Consciente	
Adultos < 60 años	<i>Administración intravenosa</i> Dosis inicial: 2 - 2,5 mg Dosis de ajuste: 1 mg Dosis total: 3,5 - 7,5 mg
Adultos ≥ 60 años /debilitados o con enfermedad crónica	<i>Administración intravenosa</i> Dosis inicial: 0,5 - 1 mg Dosis de ajuste: 0,5 - 1 mg Dosis total: < 3,5 mg
Pacientes pediátricos	<i>Administración intravenosa en pacientes de 6 meses - 5 años</i> Dosis inicial: 0,05 - 0,1 mg/kg Dosis total: < 6 mg <i>Administración intravenosa en pacientes de 6 - 12 años</i> Dosis inicial: 0,025 - 0,05 mg/kg Dosis total: < 10 mg <i>Administración rectal en pacientes > 6 meses</i> 0,3 - 0,5 mg/kg <i>Administración intramuscular en pacientes 1 - 15 años</i> 0,05 - 0,15 mg/kg
INDICACION - Premedicación de la anestesia	
Adultos < 60 años	<i>Administración intramuscular</i> 0,07 - 0,1 mg/kg
Adultos ≥ 60 años /debilitados o con enfermedad crónica	<i>Administración intramuscular</i> 0,025 - 0,05 mg/kg
Pacientes pediátricos	<i>Administración rectal en pacientes > 6 meses</i> 0,3 - 0,5 mg/kg <i>Administración intramuscular en pacientes 1 - 15 años</i> 0,08 - 0,2 mg/kg
INDICACION - Inducción de la anestesia	
Adultos < 60 años	<i>Administración intravenosa</i> 0,15 - 0,2 mg/kg (0,3 - 0,35 sin premedicación)
Adultos ≥ 60 años /debilitados o con enfermedad crónica	<i>Administración intravenosa</i> 0,1 - 0,2 mg/kg (0,15 - 0,3 sin premedicación)
INDICACION - Componente de sedación en la anestesia asociada	
Adultos < 60 años	<i>Administración intravenosa</i> Dosis intermitentes de 0,03 - 0,1 mg/kg o perfusión continua de 0,03 - 0,1 mg/kg/h
Adultos ≥ 60 años /debilitados o con enfermedad crónica	<i>Administración intravenosa</i> Dosis inferiores a las recomendadas para los adultos < 60 años
INDICACION - Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)	
Adultos < 60 años y Adultos ≥ 60 años /debilitados o con enfermedad crónica	<i>Administración intravenosa</i> 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
Pacientes pediátricos	<i>Administración intravenosa en recién nacidos < 32 semanas de edad gestacional</i> 0,03 mg/kg/h <i>Administración intravenosa en recién nacidos > 32 semanas y niños hasta 6 meses</i> 0,06 mg/kg/h

Form. Merthin 15/06/18
 Director Técnico
 GOBBI NOVAG S.A.
 18.042 Apoderado

	<p><i>Administración intravenosa en pacientes > 6 meses de edad</i> Dosis de carga: 0,05 - 0,2 mg/kg Dosis de mantenimiento: 0,06 - 0,12 mg/kg/h</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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 5 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 rectal: La dosis total de midazolam varía generalmente entre 0,3 y 0,5 mg/kg. La administración rectal de la solución de la ampolla se realiza mediante un aplicador de plástico fijado en el extremo de la jeringa. Si el volumen que se va a administrar es demasiado

Farm. Martín C. Domínguez
 M.N. 55.925
 Director Técnico
 Apoderado
 GOBBI NOVAG S.A.

pequeño, puede añadirse agua hasta un volumen total de 10 ml. La dosis total deberá administrarse de una vez y debe evitarse la administración rectal repetida. No se recomienda el empleo en los niños menores de 6 meses, ya que los datos disponibles en esta población son limitados.

Administración por vía intramuscular: Las dosis empleadas varían entre 0,05 y 0,15 mg/kg. Por lo general, no es necesaria una dosis superior a 10,0 mg. Esta vía deberá emplearse sólo en casos excepcionales.

Deberá preferirse la administración por vía rectal, ya que la inyección intramuscular es dolorosa.

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 premedicación con midazolam, administrada poco antes de una intervención, produce sedación (inducción de sueño o somnolencia y alivio de la aprensión) y una alteración preoperatoria de la memoria.

Midazolam también puede administrarse asociado a anticolinérgicos. Para esta indicación, midazolam deberá administrarse por vía intramuscular, en la profundidad de una masa muscular grande, 20 a 60 minutos antes de la inducción de la anestesia o, preferiblemente, por medio de la vía rectal en los niños (véase más adelante). Es imprescindible la observación adecuada del paciente después de la administración de la premedicación, ya que la sensibilidad interindividual varía y pueden producirse síntomas de sobredosis.

Adultos

Para la sedación preoperatoria y para alterar la memoria de los sucesos preoperatorios, la dosis recomendada para los adultos de estado físico I y II de ASA y los menores de 60 años es de 0,07 a 0,1 mg/kg, administrados por vía intramuscular. La dosis debe reducirse e individualizarse si se administra midazolam a adultos mayores de 60 años, o a pacientes debilitados o con enfermedad crónica. 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 rectal: La dosis total de midazolam, que generalmente varía de 0,3 a 0,5 mg/kg, deberá administrarse 15 a 30 minutos antes de la inducción de la anestesia. La administración rectal de la solución de la ampolla se realiza mediante un aplicador de plástico fijado en el extremo de la jeringa. Si el volumen que se va a administrar es demasiado pequeño, puede añadirse agua hasta un volumen total de 10 ml.

Administración por vía intramuscular: Como la inyección intramuscular es dolorosa, esta vía sólo deberá emplearse en casos excepcionales. Deberá preferirse la vía rectal. 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

Farm. Martha C. Domínguez
M. 15.070 M.P. 18.042
Director Técnico - Apoderado
GOBBI NOVAG S.A.

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.

- 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 premedicados, 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.
- En los adultos mayores de 60 años, o en los pacientes debilitados o con enfermedad crónica, la dosis es de 0,1 a 0,2 mg/kg administrados por vía intravenosa. Por lo general, los adultos no premedicados, 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 premedicados, con una enfermedad sistémica grave o con otra condición debilitante, necesitan menos midazolam para la inducción. Habitualmente, una dosis inicial de 0,15 a 0,25 mg/kg será suficiente.

COMPONENTE DE SEDACIÓN EN LA ANESTESIA COMBINADA

Adultos

Midazolam puede administrarse como componente de sedación en la 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,

Firm. María S. Domínguez
H.N. 15.023 M.P. 18.042
Directora Técnica - Apoderada
GOBBI NOVAG S.A.

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 comprometidos hemodinámicamente, 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.

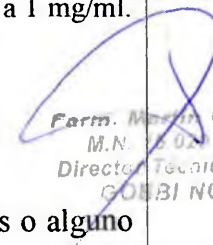
En los niños prematuros, los recién nacidos y en pacientes pediátricos con un peso inferior a 15 kg, no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones superiores a 1 mg/ml.

Las concentraciones más altas deberán diluirse a 1 mg/ml.

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.



Farm. Martín C. Domínguez
M.N. 15.021 M.P. 18.042
Director Técnico - Apoderado
GOBBI NOVAG S.A.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO:

Midazolam deberá emplearse sólo si se dispone de equipos de reanimación adecuados para la edad y el tamaño de los pacientes, ya que la administración de midazolam por vía intravenosa puede deprimir la contractilidad cardíaca y causar apnea. En raras ocasiones se han producido episodios cardiorrespiratorios graves, que han consistido en depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio y/o paro cardíaco. Es más probable que estos incidentes, que ponen en peligro la vida del paciente, se produzcan cuando la inyección se administra demasiado rápido o si se administra una dosis alta. Los pacientes pediátricos menores de 6 meses son especialmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y a la hipoventilación; por lo tanto, el ajuste la dosis, con pequeños incrementos, según el efecto clínico, y la vigilancia de la saturación de oxígeno y frecuencia respiratoria son fundamentales.

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 forma de administración**), 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



Farm. Martín Domínguez
M.N. 15.011 M.P. 18.042
Director Técnico - Apoderado
GOBBI NOVAG S.A.

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.

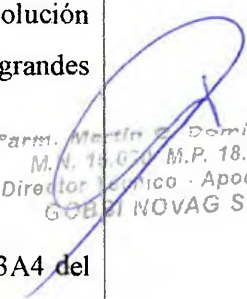
Los recién nacidos tienen una función orgánica reducida o inmadura, y también son vulnerables a los efectos respiratorios profundos y/o prolongados del midazolam.

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

Gobbizolam 15 mg/3 ml contiene aproximadamente 2 mg de sodio por mililitro de solución inyectable. Se recomienda tener precaución en pacientes a los que se les administrarán grandes cantidades de solución si estos reciben una dieta baja en sodio.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolismo del midazolam es mediado casi exclusivamente por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (CYP450). Los inhibidores del CYP3A4 (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**) y los inductores, aunque también otros principios activos


Martín E. Domínguez
M.N. 15.071 M.P. 18.042
Director Técnico - Apoderado
GOBBI NOVAG S.A.

(ver más adelante) pueden causar interacciones fármaco-fármaco con midazolam.

Puesto que midazolam sufre un efecto significativo de primer paso, en teoría, el fármaco administrado por vía parenteral se vería menos afectado por interacciones metabólicas y las consecuencias clínicas importantes serían limitadas.

Itraconazol, fluconazol y ketoconazol

La administración concomitante de midazolam por vía oral y algunos antimicóticos azólicos (itraconazol, fluconazol, ketoconazol) aumentó considerablemente las concentraciones plasmáticas de midazolam y prolongó su semivida de eliminación, lo que causó una alteración importante de las pruebas psicosedantes.

Las semividas de eliminación aumentaron de 3 a 8 horas, aproximadamente.

Cuando se administró una dosis única en bolo de midazolam, para una sedación de corta duración, el efecto del fármaco no se potenció ni se prolongó hasta un grado clínicamente significativo por itraconazol; por lo tanto, no se requiere una reducción de la posología. Sin embargo, la administración de dosis altas o de perfusiones prolongadas de midazolam a pacientes que reciben itraconazol, fluconazol o ketoconazol, por ejemplo, en cuidados intensivos, puede producir unos efectos hipnóticos de larga duración, un posible retraso de la recuperación y una posible depresión respiratoria que, por tanto, requiere ajustes de la dosis.

Verapamilo y diltiazem

No se dispone de ningún estudio de interacción *in vivo* entre midazolam por vía intravenosa, y verapamilo o diltiazem.

Sin embargo, como se esperaba, la farmacocinética del midazolam por vía oral varió de una manera clínicamente significativa al asociarse a estos antagonistas de los canales de calcio. De manera notoria, se obtuvo un valor de casi el doble de la semivida y de la concentración plasmática máxima, lo que lleva a una fuerte disminución del rendimiento de las pruebas de coordinación y función cognitiva, al mismo tiempo que produce una sedación profunda. Si se emplea midazolam por vía oral, generalmente se recomienda un ajuste de la dosificación. Aunque no se espera una interacción clínicamente significativa con el midazolam empleado para una sedación de corta duración, debe tenerse cuidado si se administra midazolam por vía intravenosa, simultáneamente a verapamilo o diltiazem.

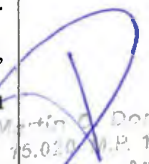
Antibióticos macrólidos: Eritromicina y claritromicina

La administración concomitante de midazolam por vía oral, y eritromicina o claritromicina aumentó significativamente el área bajo de la curva de midazolam, aproximadamente al cuádruple, y la semivida de eliminación de midazolam aumentó a más del doble, dependiendo del estudio. Se han observado cambios manifiestos en las pruebas psicomotoras; se aconseja ajustar las dosis de midazolam, si se administran por vía oral, debido a un retraso significativo de la recuperación.

Al administrar dosis únicas en bolo de midazolam, para una sedación de corta duración, el efecto del fármaco no se potenció ni se prolongó hasta un grado clínicamente significativo por la eritromicina, aunque se registró una disminución significativa del aclaramiento plasmático. Deben tomarse precauciones si se administra midazolam por vía intravenosa, concomitantemente con eritromicina o claritromicina. No se ha demostrado ninguna interacción clínicamente significativa entre midazolam y otros antibióticos macrólidos.

Cimetidina y ranitidina

La administración concomitante de cimetidina (a dosis iguales o superiores a 800 mg/día) y midazolam por vía intravenosa aumentó ligeramente la concentración plasmática, en estado de



Farin, Martín O. Domínguez
M.N. 15.020 / P. 18.042
Director Técnico - Apoderado
GOBBI NOVAG S.A.

equilibrio, de midazolam, lo que posiblemente podría llevar a un retraso de la recuperación, mientras que la administración concomitante de ranitidina no produjo ningún efecto. La cimetidina y la ranitidina no afectaron a la farmacocinética del midazolam administrado por vía oral. Estos datos indican que puede administrarse midazolam por vía intravenosa con las dosis habituales de cimetidina (es decir, 400 mg/día) y ranitidina, sin un ajuste de la dosis.

Saquinavir

La administración concomitante de una dosis única, por vía intravenosa, de 0,05 mg/kg de midazolam después de 3 o 5 días de administración de saquinavir (1200 mg cada 8 horas) a 12 voluntarios sanos disminuyó el aclaramiento de midazolam en un 56% y aumentó la semivida de eliminación de 4,1 a 9,5 horas. Sólo los efectos subjetivos de midazolam (escalas analógicas visuales con el elemento "efecto total del fármaco") se intensificaron con saquinavir.

Por lo tanto, puede administrarse una dosis única en bolo de midazolam, por vía intravenosa, asociado a saquinavir. No obstante, durante una perfusión prolongada de midazolam, se recomienda una reducción total de la dosis para evitar la recuperación retardada (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

Otros inhibidores de la proteasa: ritonavir, indinavir, nelfinavir y amprenavir

No se dispone de ningún estudio de interacción *in vivo* entre midazolam por vía intravenosa y otros inhibidores de la proteasa. Si se tiene en cuenta que el saquinavir tiene la potencia inhibitoria del CYP3A4 más débil de todos los inhibidores de la proteasa, el midazolam deberá reducirse sistemáticamente durante una perfusión prolongada si se administra asociado a otros inhibidores de la proteasa distintos de saquinavir.

Depresores del SNC

Otros fármacos sedantes pueden potenciar los efectos del midazolam.

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

Si se asocia midazolam a otras sustancias activas sedantes, deberá tenerse en cuenta una sedación adicional.

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

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.

Hierba de San Juan

El empleo prolongado de hierbas medicinales que contienen la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) lleva a una disminución de la concentración plasmática de midazolam mediante la inducción selectiva del CYP3A4. Esto puede llevar a un debilitamiento de la actividad terapéutica del midazolam. Después de la administración intravenosa, este efecto es considerablemente menos pronunciado que después del empleo de midazolam por vía oral.

Otras interacciones

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

Incompatibilidades

Gobbizolam puede ser incompatible con preparaciones parenterales alcalinas, incluidas las

Fernando Martín Domínguez
M.A. 18.042
Inspector Técnico Apoderado
GOBBI NOVAG S.A.

soluciones para nutrición parenteral con un pH alcalino Midazolam no debe mezclarse con soluciones que contienen bicarbonato u otras soluciones alcalinas, aminoglucósidos, amoxicilina, aminofilina, fosfatos o fenotiazinas, a causa de incompatibilidad química y la aparición de precipitación.

Este medicamento no debe diluirse en soluciones de dextrano.

No debe diluirse en otras soluciones distintas a las mencionadas en la sección **Precauciones de eliminación 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	Fluorouracilo	Clorhidrato de ranitidina
Alteplasa (activador del plasminógeno humano)	Ácido fólico	Hidrocortisona-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 disódico	Fenitoína sódica	-----
Enoximona	Enantato de perfenazina	-----

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 teratógeno; 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.

Martín A. Domínguez
M.N. 15.070 M.P. 18.042
Físico Apoderado
GOBBI NOVAG S.A.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

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

- Muy frecuentes (mayor o igual a 1/10)
- Frecuentes (mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10)
- Poco frecuentes (mayor o igual 1/1000 a menor a 1/100)
- Raras (mayor o igual 1/10000 a menor a 1/1000)
- Muy raras (menor a 1/10000)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas (muy raras) cuando se inyecta midazolam:

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos psiquiátricos

Confusión, euforia, alucinaciones.

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

Trastornos del sistema nervioso

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

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

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

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

Trastornos cardíacos

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

Trastornos vasculares

Hipotensión, efectos vasodilatadores.

Firma: Martín C. Domínguez
 M.N. 18.029 - N.º 18.042
 Director Técnico Apoderado
 GOBBI NOVAG S.A.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

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

Trastornos gastrointestinales

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea, prurito, urticaria.

Alteraciones en el lugar de administración

Eritema y dolor en el lugar de inyección, tromboflebitis, trombosis.

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

Fernando Martín Rodríguez
 M.N. 15.023 M.P. 19.042
 Director Técnico - Apoderado
 GOBBI NOVAG S.A.

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

U optativamente en otros centros de intoxicación.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Gobbizolam se presenta en ampollas para un solo uso.

El contenido sin usar de las ampollas abiertas debe descartarse.

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de su uso. Sólo utilizar si la solución es transparente, incolora y libre de partículas visibles.

Gobbizolam puede diluirse en solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %), solución de glucosa al 5%, solución de Ringer y solución de Hartmann, hasta una concentración resultante de 15 mg de midazolam por 100 a 1000 ml de solución de perfusión.

Este medicamento debe utilizarse inmediatamente después de su apertura.

Período de validez después de la dilución según las instrucciones

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a temperatura ambiente, y durante tres días a 5 °C.

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 serían 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.

PRESENTACIONES :

Estuches conteniendo 1, 10 (UHE), 20 (UHE), 25 (UHE), 30 (UHE) , 50 (UHE) y 100 (UHE) ampollas de vidrio tipo I con 3 ml de solución.

Estuches conteniendo 1, 10 (UHE), 20 (UHE), 25 (UHE), 30 (UHE) , 50 (UHE) y 100 (UHE) ampollas de vidrio tipo I con 10 ml de solución.

Estuches conteniendo 1, 10 (UHE), 20 (UHE), 25 (UHE), 30 (UHE) , 50 (UHE) y 100 (UHE) ampollas de polipropileno con 3 ml de solución.

Estuches conteniendo 1, 10 (UHE), 20 (UHE), 25 (UHE), 30 (UHE) , 50 (UHE) y 100 (UHE) ampollas de polipropileno con 10 ml de solución.

(UHE: Uso hospitalario exclusivo. Puede que no se comercialicen todos los envases.)

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura menor a 30°C.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 48.429

GOBBI NOVAG S.A.

Farm. Martín Domínguez
M.N. 15.071 M.P. 18.042
Director Técnico - Apoderado
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

Última revisión: NOV 2018

Farm. Martín C. Domínguez
M.N. 15.020 M.S. 18.042
Director Técnico - Apoderado
GOBBI NOVAG S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: prospectos 12837-17-2

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.03 10:49:43 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.03 10:49:44 -0300'