FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Midazolam Normon 1 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG
Midazolam Normon 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Midazolam Normon 1 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG:
Cada ml contiene 1 mg de midazolam (como hidrocloruro).
Cada ampolla de 5 ml contiene 5 mg de midazolam (como hidrocloruro).

Midazolam Normon 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG:
Cada ml contiene 5 mg de midazolam (como hidrocloruro).
Cada ampolla de 3 ml contiene 15 mg de midazolam (como hidrocloruro).
Cada ampolla de 10 ml contiene 50 mg de midazolam (como hidrocloruro).

Excipiente(s) con efecto conocido
Midazolam Normon 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG, contiene 25,5 mg de sodio por ampolla de 10 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.
Solución estéril, transparente e incolora o prácticamente incolora

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Midazolam Normon es un inductor del sueño de acción breve.

Midazolam Normon está indicado:

Para los adultos:
- Sedación consciente antes y durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos con o sin anestesia local.
- Anestesia
  - Premedicación antes de la inducción de la anestesia.
  - Inducción de la anestesia.
  - Como componente sedante en la anestesia combinada.
- Sedación en unidades de cuidados intensivos

Población pediátrica:
- Sedación consciente antes y durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos con o sin anestesia local.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Anestesia
  - Premedicación antes de la inducción de la anestesia.
- Sedación en unidades de cuidados intensivos

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El midazolam es un potente sedante que requiere ajuste de la dosis y administración lenta. Se recomienda encarecidamente adaptar la dosis para obtener sin problemas el grado deseado de sedación según las necesidades clínicas, el estado físico, la edad y los fármacos concomitantes. En el caso de los adultos mayores de 60 años, los pacientes debilitados o con enfermedades crónicas y los pacientes pediátricos hay que determinar con precaución la dosis y tener en cuenta los factores de riesgo relacionados con cada paciente. En la tabla siguiente se muestran las dosis habituales. En el texto situado a continuación de la tabla se facilitan más detalles.

Indicación	**Adultos < 60 años**	**Adultos ≥ 60 años/debilitados o con enfermedades crónicas**	**Población pediátrica**
Sedación consciente	*IV* Dosis inicial: 2-2,5 mg Dosis de ajuste: 1 mg Dosis total: 3,5-7,5 mg	*IV* Dosis inicial: 0,5-1 mg Dosis de ajuste: 0,5-1 mg Dosis total: < 3,5 mg	*IV para pacientes de 6 meses-5 años* Dosis inicial: 0,05-0,1 mg/kg Dosis total: < 6 mg *IV para pacientes de 6-12 años* Dosis inicial: 0,025-0,05 mg/kg Dosis total: < 10 mg *Rectal > 6 meses* 0,3-0,5 mg/kg *IM 1-15 años* 0,05-0,15mg/kg
Premedicación de la anestesia	*IM* 0,07-0,1 mg/kg	*IM* 0,025-0,05 mg/kg	*Rectal > 6 meses* 0,3-0,5 mg/kg *IM 1-15 años* 0,08-0,2 mg/kg
Inducción de la anestesia	*IV* 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 sin premedicación)	*IV* 0,1-0,2 mg/kg (0,15-0,3 sin premedicación)	
Componente sedante en la anestesia combinada	*IV* dosis intermitentes de 0,03-0,1 mg/kg o perfusión continua de 0,03-0,1 mg/kg/h	*IV* dosis inferiores a las recomendadas para adultos < 60 años	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Posología para la sedación consciente

Sedación en la UCI	*IV* Dosis inicial: 0,03-0,3 mg/kg en incrementos de 1-2,5 mg Dosis de mantenimiento: 0,03-0,2 mg/kg/h	*IV para recién nacidos < 32 semanas de edad de gestación* 0,03 mg/kg/h *IV para recién nacidos > 32 semanas y niños de hasta 6 meses* 0,06 mg/kg/h *IV para pacientes > 6 meses de edad* Dosis inicial: 0,05-0,2 mg/kg Dosis de mantenimiento: 0,06-0,12 mg/kg/h

Para la sedación consciente antes de una intervención diagnóstica o quirúrgica se administrará midazolam por vía IV. La dosis debe individualizarse y adaptarse, y no debe administrarse en una inyección rápida en una sola embolada. El inicio de la sedación puede variar individualmente según el estado físico del paciente y las circunstancias detalladas de la posología (p. ej., velocidad de administración, cantidad de dosis). Si es necesario, pueden administrarse dosis posteriores con arreglo a las necesidades individuales. El medicamento empieza a actuar aproximadamente 2 minutos después de la inyección. Se obtiene un efecto máximo en un plazo de 5 a 10 minutos.

Adultos:
La inyección IV de midazolam debe administrarse con lentitud a una velocidad de aproximadamente 1 mg en 30 segundos. En el caso de los adultos menores de 60 años, la dosis inicial es de 2 a 2,5 mg, administrada 5 a 10 minutos antes de comenzar el procedimiento. Pueden administrarse más dosis de 1 mg según las necesidades. Se ha observado que las dosis totales medias varían entre 3,5 y 7,5 mg. No suele ser necesaria una dosis total mayor de 5 mg. En el caso de los adultos de más de 60 años y los pacientes debilitados o con enfermedades crónicas se debe empezar administrando una dosis de 0,5 a 1 mg. Pueden administrarse más dosis de 0,5 a 1 mg según las necesidades. Habitualmente, no es necesaria una dosis total superior a 3,5 mg.

Población pediátrica:
Administración IV: la dosis de midazolam debe ajustarse con lentitud hasta obtener el efecto clínico deseado. La dosis inicial de midazolam debe administrarse durante 2 ó 3 minutos. Se deben esperar de 2 a 5 minutos más para comprobar con exactitud el efecto sedante antes de iniciar el procedimiento o repetir la dosis. Si se necesita más sedación, hay que continuar ajustando la posología con pequeños incrementos hasta conseguir el grado de sedación apropiado. Los lactantes y los niños menores de 5 años pueden necesitar dosis considerablemente mayores (mg/kg) que los niños mayores y los adolescentes.

- Pacientes pediátricos menores de 6 meses: los niños menores de 6 meses son particularmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación. Por este motivo, no se recomienda el uso para 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 total de hasta 0,6 mg/kg para conseguir la sedación deseada, pero la dosis total no debe exceder de 6 mg. Las dosis superiores pueden asociarse con sedación prolongada y 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 que no exceda de 10 mg. Las dosis superiores pueden asociarse con sedación prolongada y riesgo de hipoventilación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Pacientes de 12 a 16 años: la dosis debe ser la misma que para los adultos.

Administración rectal: la dosis total de midazolam suele variar 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 ha de administrar es demasiado pequeño, se puede añadir agua hasta un volumen total de 10 ml. La dosis total debe administrarse de una vez, y hay que evitar la administración rectal repetida.

No se recomienda el uso para niños menores de 6 meses, pues apenas se dispone de datos de esta población.

Administración IM: las dosis empleadas varían entre 0,05 y 0,15 mg/kg. Habitualmente, no es necesaria una dosis total superior a 10,0 mg. Esta vía sólo se debe utilizar en casos excepcionales. Es preferible la administración rectal, pues la inyección IM es dolorosa.

En el caso de los niños que pesen menos de 15 kg no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones mayores de 1 mg/ml. Las concentraciones superiores deben diluirse hasta 1 mg/ml.

Posología para la anestesia

Premedicación

La premedicación con midazolam administrado poco antes de un procedimiento produce sedación (inducción al sueño o letargo y disminución del miedo) y pérdida de memoria preoperatoria. El midazolam también se puede administrar en combinación con anticolinérgicos. Para esta indicación, el midazolam debe administrarse IM, profunda en una gran masa muscular 20 a 60 minutos antes de la inducción de la anestesia, preferentemente por vía rectal en el caso de los niños (véase a continuación). Es obligatorio observar atentamente al paciente después de administrar la premedicación, por la variabilidad de la sensibilidad interindividual y la posibilidad de síntomas de sobredosis.

Adultos:
Para la sedación prequirúrgica y para disminuir el recuerdo de los acontecimientos preoperatorios, la dosis recomendada para los adultos de estado físico I y II de ASA y menores de 60 años es de 0,07 a 0,1 mg/kg administrados IM. La dosis debe reducirse e individualizarse cuando el midazolam se ha de administrar a adultos mayores de 60 años, debilitados o con enfermedades crónicas. Se recomienda administrar una dosis IM de 0,025 a 0,05 mg/kg. La dosis habitual es de 2 a 3 mg.

Población pediátrica:
Administración rectal: La dosis total de midazolam, habitualmente de 0,3 a 0,5 mg/kg, debe administrarse 15 a 30 minutos antes de la inducción de la anestesia. La administración rectal de la solución de la ampolla se realizará mediante un aplicador de plástico fijado en el extremo de la jeringa. Si el volumen que se ha de administrar es demasiado pequeño, puede añadirse agua hasta un volumen total de 10 ml.

Administración IM: como la inyección IM es dolorosa, esta vía sólo se utilizará en casos excepcionales. Se prefiere la administración rectal. Sin embargo, se ha demostrado que una dosis de 0,08 a 0,2 mg/kg de midazolam administrado IM resulta eficaz e inocua. En el caso de los niños de 1 a 15 años se requieren dosis proporcionalmente superiores a las de los adultos en relación con el peso corporal.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se recomienda el uso para niños menores de 6 meses, pues apenas se dispone de datos de esta población.

En el caso de los niños que pesen menos de 15 kg no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones superiores a 1 mg/ml. Las concentraciones mayores deben diluirse hasta 1 mg/ml.

Inducción

Adultos:
Cuando se emplea midazolam para la inducción de la anestesia antes de haber administrado otros anestésicos, la respuesta individual es variable. La dosis debe adaptarse al efecto deseado con arreglo a la edad y el estado clínico del paciente. Cuando se utiliza midazolam antes o en combinación con otros fármacos por vía IV o en inhalación para la inducción de la anestesia, se debe reducir significativamente la dosis inicial de cada medicamento. El nivel deseado de anestesia se consigue mediante un ajuste gradual. La dosis de inducción IV de midazolam debe administrarse lentamente en incrementos. Hay que inyectar cada incremento de no más de 5 mg durante 20 a 30 segundos, dejando 2 minutos entre los incrementos sucesivos.

- Para los adultos menores de 60 años, una dosis IV de 0,15 a 0,2 mg/kg suele ser suficiente. Para los adultos no premedicados menores de 60 años, la dosis puede ser mayor (0,3 a 0,35 mg/kg IV). Si es necesaria una inducción completa, pueden aplicarse incrementos de aproximadamente el 25% de la dosis inicial del paciente. En vez de ello, la inducción puede completarse con anestésicos inhalados. En los casos resistentes puede emplearse una dosis total de hasta 0,6 mg/kg para la inducción, pero dosis tan elevadas pueden prolongar la recuperación.
- Para los adultos mayores de 60 años, los pacientes debilitados o con enfermedades crónicas, la dosis es de 0,1 a 0,2 mg/kg administrada IV. Los adultos no premedicados mayores de 60 años suelen necesitar más midazolam para la inducción; se recomienda una dosis inicial de 0,15 a 0,3 mg/kg. Los pacientes no premedicados con enfermedades generales graves u otros procesos debilitantes suelen requerir menos midazolam para la inducción. Habitualmente, una dosis inicial de 0,15 a 0,25 mg/kg.

Componente sedante en la anestesia combinada

Adultos:
El midazolam se puede administrar como un componente sedante en anestesia combinada mediante pequeñas dosis IV intermitentes (entre 0,03 y 0,1 mg/kg) o perfusión continua IV (entre 0,03 y 0,1 mg/kg/h), normalmente en combinación con analgésicos. La posología y los intervalos entre las dosis varían de acuerdo con la reacción de cada paciente.

En el caso de los adultos mayores de 60 años y los pacientes debilitados o con enfermedades crónicas, son necesarias dosis de mantenimiento menores.

Sedación en las unidades de cuidados intensivos

El grado deseado de sedación se alcanza mediante ajuste gradual del midazolam, seguido de perfusión continua o embolada intermitente, con arreglo a las necesidades clínicas, el estado físico, la edad y los fármacos concomitantes (véase 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Adultos:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dosis inicial IV. Se deben administrar 0,03 a 0,3 mg/kg con lentitud en incrementos. Cada incremento de 1 a 2,5 mg debe inyectarse durante 20 a 30 segundos, dejando 2 minutos entre los incrementos sucesivos. En el caso de los pacientes con hipovolemia, vasoconstricción e hipotermia, debe reducirse u omitirse la dosis inicial. Cuando el midazolam se administra con analgésicos potentes, estos deben aplicarse primero, de forma que los efectos sedantes del midazolam se puedan adaptar sin problemas al margen de la sedación causada por el analgésico.

Dosis de mantenimiento IV. Las dosis pueden variar entre 0,03 y 0,2 mg/kg/h. En el caso de los pacientes con hipovolemia, vasoconstricción o hipotermia se debe reducir la dosis de mantenimiento. Hay que evaluar con regularidad el grado de sedación. Con una sedación prolongada puede aparecer tolerancia, lo que implicaría la necesidad de aumentar la dosis.

Población pediátrica

Niños mayores de 6 meses:
En el caso de los pacientes pediátricos intubados y ventilados se debe administrar con lentitud una dosis inicial de 0,05 a 0,2 mg/kg IV durante al menos 2 ó 3 minutos para establecer el efecto clínico deseado. El midazolam no debe administrarse como una dosis intravenosa rápida. Tras la dosis inicial se debe proceder a una perfusión IV continua de 0,06 a 0,12 mg/kg/h (1 a 2 µg/kg/min). Si es necesario, se puede aumentar o disminuir la velocidad de perfusión (generalmente un 25% de la velocidad de perfusión inicial o posterior), o pueden administrarse dosis IV complementarias de midazolam para incrementar o mantener el efecto deseado.

Al iniciar la perfusión de midazolam a pacientes con afectación hemodinámica, hay que ajustar la dosis inicial habitual en pequeños incrementos y vigilar al paciente para descartar inestabilidad hemodinámica, por ejemplo, hipotensión. Estos pacientes son también vulnerables a los efectos depresores respiratorios del midazolam y requieren una vigilancia cuidadosa de la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

Recién nacidos y niños de hasta 6 meses de edad:
El midazolam debe administrarse en una perfusión IV continua, empezando con 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) en el caso de los recién nacidos con una edad de gestación < 32 semanas o 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) para los recién nacidos con una edad de gestación > 32 semanas y niños de hasta 6 meses.
No se recomiendan dosis de choque intravenosas para los lactantes prematuros, los recién nacidos y los niños de hasta 6 meses. La perfusión puede realizarse con mayor rapidez durante las primeras horas para establecer las concentraciones plasmáticas terapéuticas. Es necesario revisar atentamente y con frecuencia la velocidad de perfusión, sobre todo después de las primeras 24 horas, a fin de administrar la mínima dosis eficaz posible y reducir las posibilidades de acumulación del fármaco.

Es necesario vigilar atentamente la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

En el caso de los lactantes prematuros, los recién nacidos y los niños que pesen menos de 15 kg no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones superiores a 1 mg/ml. Las concentraciones mayores deben diluirse hasta 1 mg/ml.

Forma de administración
Ampollas para administración IV, IM y rectal.

Para consultar las instrucciones de la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a benzodiazepinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Para la sedación consciente de pacientes con insuficiencia respiratoria grave o depresión respiratoria aguda.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El midazolam se debe utilizar sólo cuando se disponga de equipos de reanimación adecuados para la edad y el tamaño, pues la administración IV de midazolam puede deprimir la contractilidad miocárdica y causar apnea. Se han producido en raras ocasiones acontecimientos adversos cardiorrespiratorios graves. Éstos han consistido en depresión respiratoria, apnea, parada respiratoria y parada cardíaca. Es más probable que ocurran estos incidentes potencialmente mortales cuando la inyección se administre con demasiada rapidez o se emplee una dosis alta. Los niños menores de 6 meses son particularmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación, por lo que resulta esencial el ajuste de la dosis con pequeños incrementos hasta obtener el efecto clínico, así como la vigilancia atenta de la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

Cuando el midazolam se utilice para premedicación, es obligatorio observar atentamente al paciente después de la administración porque la sensibilidad interindividual es variable y pueden sobrevenir síntomas de sobredosis.

Hay que ser especialmente precavido cuando se administra midazolam a pacientes de alto riesgo:
- adultos mayores de 60 años.
- pacientes con enfermedades crónicas o debilitados, por ejemplo:
- pacientes con insuficiencia respiratoria crónica.
- pacientes con insuficiencia renal crónica, alteración de la función hepática o alteración de la función cardíaca.
- pacientes pediátricos, especialmente aquellos con inestabilidad cardiovascular.

Estos pacientes de alto riesgo requieren dosis menores (véase 4.2. Posología y forma de administración), y se les debe vigilar continuamente para detectar signos precoces de alteraciones de las funciones vitales.

Las benzodiazepinas se deben emplear con precaución en el caso de los pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o de drogas.

Como ocurre con cualquier sustancia con propiedades miorrelajantes y depresoras del SNC, hay que ser particularmente cauteloso cuando se administre midazolam a los pacientes con miastenia gravis.

Tolerancia:
Se ha descrito cierta disminución de la eficacia cuando el midazolam se utiliza para sedación prolongada en las unidades de cuidados intensivos (UCI).

Dependencia:
Cuando el midazolam se emplea para sedación prolongada en la UCI, hay que tener en cuenta que puede producir dependencia física. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.

Síntomas de abstinencia:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Durante el tratamiento prolongado con midazolam en la UCI puede aparecer dependencia física. Por tanto, la interrupción brusca del tratamiento se acompañará de síntomas de abstinencia. Se pueden producir los siguientes síntomas: cefalea, mialgias, ansiedad, tensión, inquietud, confusión, irritabilidad, insomnio de rebote, alteraciones del estado de ánimo, alucinaciones y convulsiones. Como el riesgo de síntomas de abstinencia es mayor después de suspender bruscamente el tratamiento, se recomienda disminuir las dosis de modo gradual.

Amnesia:
El midazolam causa amnesia anterógrada (a menudo este efecto es muy deseable en situaciones como antes y durante intervenciones quirúrgicas y procedimientos diagnósticos), cuya duración guarda una relación directa con la dosis administrada. La amnesia prolongada puede plantear problemas en el caso de los pacientes ambulatorios, para los que se prevé el alta después de la intervención. Tras recibir midazolam por vía parenteral, los pacientes pueden abandonar el hospital o el consultorio sólo si van acompañados de otra persona.

Reacciones paradójicas:
Se han descrito con el midazolam reacciones paradójicas, como agitación, movimientos involuntarios (convulsiones tónicas/clónicas y temblor muscular), hiperactividad, hostilidad, reacción de ira, agresividad, excitación paroxística y amenazas e insultos. Estas reacciones pueden producirse con dosis elevadas o cuando la inyección se administra con rapidez. Tales reacciones se caracterizan por una máxima incidencia en el caso de los niños y las personas de edad avanzada.

Retraso de la eliminación del midazolam:
La eliminación del midazolam puede alterarse en el caso de los pacientes que reciben compuestos que inhiben o inducen CYP3A4 (véase 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
La eliminación de midazolam también puede retrasarse en el caso de los pacientes con insuficiencia hepática o gasto cardíaco bajo y de los recién nacidos (véase 5.2. Farmacocinética en el caso de poblaciones especiales).

Población pediátrica

Lactantes y recién nacidos prematuros:
Dado el mayor riesgo de apnea, se aconseja una precaución extrema al sedar a recién nacidos y lactantes prematuros. Hay que vigilar atentamente la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno. Se debe evitar la inyección rápida en el caso de la población neonatal. Los recién nacidos se caracterizan por una función orgánica reducida o inmadura y son también vulnerables a los efectos respiratorios profundos o prolongados del midazolam.
Se han descrito acontecimientos hemodinámicos adversos en el caso de los pacientes pediátricos con inestabilidad cardiovascular; se debe evitar la administración intravenosa rápida cuando se trata de esta población.

Advertencias
Midazolam Normon 1 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por ampolla; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Midazolam Normon 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG contiene 25,5 mg de sodio por ampolla de **10 ml**, equivalente a 1,28% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Y menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por ampolla de **3 ml**; esto es, esencialmente "exento de sodio".

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El metabolismo del midazolam está mediado casi exclusivamente por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP450). Los inhibidores (véase 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo) y los inductores de CYP3A4, pero también otros principios activos (véase a continuación), pueden interaccionar con el midazolam.

Como el midazolam experimenta un efecto de primer paso significativo, en teoría el midazolam administrado por vía parenteral estaría sujeto a menos interacciones metabólicas y las consecuencias clínicas importantes serían limitadas.

Itraconazol, fluconazol y ketoconazol:
La administración simultánea de midazolam por vía oral y de algunos antifúngicos azólicos (itraconazol, fluconazol y ketoconazol) aumentó considerablemente las concentraciones plasmáticas de midazolam y prolongó su semivida de eliminación, provocando una alteración importante de las pruebas psicosedantes. Las semividas de eliminación aumentaron en 3 a 8 horas aproximadamente.
Cuando se administró una sola dosis de midazolam en embolada para sedación a corto plazo, el itraconazol no potenció ni prolongó el efecto del midazolam en un grado clínicamente importante, por lo que no es necesario reducir la dosis. Sin embargo, la administración de dosis elevadas o de perfusiones a largo plazo de midazolam a los pacientes tratados con itraconazol, fluconazol o ketoconazol, por ejemplo, durante el tratamiento de cuidados intensivos, puede ocasionar efectos hipnóticos de larga duración, retrasar la recuperación y ocasionar depresión respiratoria, lo que requiere adaptar las dosis.

Verapamilo y diltiazem:
No se han realizado estudios de interacción *in vivo* con el midazolam por vía intravenosa y el verapamilo o el diltiazem.
Sin embargo, como era de esperar, la farmacocinética del midazolam por vía oral varió de una forma clínicamente importante cuando se combinó con estos antagonistas del calcio; en particular, prácticamente se duplicó la semivida y la concentración plasmática máxima, lo que se tradujo en una intensa disminución del rendimiento en las pruebas de coordinación y función cognitiva y en una sedación profunda. Cuando el midazolam se administra por vía oral, habitualmente se recomienda ajustar la dosis. Aunque no cabe esperar interacciones clínicamente significativas cuando el midazolam se utiliza para sedación a corto plazo, se debe ser precavido al administrar simultáneamente midazolam por vía intravenosa con verapamilo o diltiazem.

Antibióticos macrólidos: eritromicina y claritromicina:
La administración simultánea de midazolam por vía oral y eritromicina o claritromicina aumentó significativamente el AUC del midazolam, casi en cuatro veces, e incrementó más de dos veces la semivida de eliminación del midazolam, dependiendo del estudio. Se observaron alteraciones importantes en las pruebas psicomotrices, por lo que se recomienda adaptar las dosis del midazolam, si se administra por vía oral, debido al retraso significativo de la recuperación.
Cuando se administró una sola dosis de midazolam en embolada para sedación a corto plazo, la eritromicina no potenció ni prolongó el efecto del midazolam en un grado clínicamente importante, si bien se registró una disminución significativa de la depuración plasmática. Se recomienda precaución cuando se administre concomitantemente el midazolam por vía intravenosa con eritromicina o claritromicina. No se han demostrado interacciones clínicamente importantes del midazolam con otros antibióticos macrólidos.

Cimetidina y ranitidina:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La administración simultánea de cimetidina (en dosis iguales o superiores a 800 mg/día) y de midazolam por vía intravenosa aumentó ligeramente la concentración plasmática de midazolam, en estado de equilibrio, lo que podría retrasar la recuperación, mientras que la administración concomitante de ranitidina careció de efecto. La cimetidina y la ranitidina no afectaron a la farmacocinética del midazolam por vía oral. Estos datos indican que el midazolam puede administrarse por vía intravenosa con dosis habituales de cimetidina (es decir, 400 mg/día) y ranitidina sin adaptar la posología.

Saquinavir:
La administración concomitante de una sola dosis intravenosa de 0,05 mg/kg de midazolam después de 3 ó 5 días de la administración de saquinavir (1.200 mg tres veces al día) a 12 voluntarios sanos disminuyó en un 56% la eliminación del midazolam y aumentó de 4,1 a 9,5 horas la semivida de eliminación. El saquinavir intensificó sólo los efectos subjetivos del midazolam (escalas analógicas visuales con el ítem "efecto global del medicamento").
Así pues, se puede administrar una sola dosis en embolada de midazolam por vía intravenosa en combinación con saquinavir. No obstante, durante una perfusión prolongada de midazolam, se recomienda disminuir la dosis total para no retrasar la recuperación (véase 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Otros inhibidores de la proteasa: ritonavir, indinavir, nelfinavir y amprenavir:
No se han realizados estudios de interacciones *in vivo* con el midazolam por vía intravenosa y otros inhibidores de la proteasa. Considerando que el saquinavir se caracteriza por la potencia inhibitoria más débil de CYP3A4 entre todos los inhibidores de la proteasa, se debe reducir sistemáticamente la dosis de midazolam durante la perfusión prolongada cuando se administre en combinación con inhibidores de la proteasa distintos del saquinavir.

Depresores del SNC:
Otros fármacos sedantes pueden potenciar los efectos del midazolam.
Los grupos farmacológicos de depresores del SNC son los opiáceos (cuando se emplean como analgésicos, antitusígenos o tratamientos sustitutivos), los antipsicóticos, otras benzodiazepinas empleadas como ansiolíticos o hipnóticos, el fenobarbital, los antidepresivos sedantes, los antihistamínicos y los antihipertensivos de acción central.
Se debe tener en cuenta la sedación adicional cuando el midazolam se combine con otros sedantes.
Además, hay que vigilar especialmente un incremento adicional de la depresión respiratoria en caso de tratamiento concomitante con opiáceos, fenobarbital o benzodiazepinas.
El alcohol puede potenciar considerablemente el efecto sedante del midazolam. Hay que evitar el consumo de alcohol cuando se administre midazolam.

Otras interacciones:
La administración IV de midazolam disminuye la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos en inhalación necesarios para la anestesia general.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No se dispone de datos suficientes sobre el midazolam para establecer su inocuidad durante el embarazo. Los estudios con animales no han indicado un efecto teratógeno, pero se ha observado toxicidad fetal igual que con otras benzodiazepinas. No se dispone de datos sobre exposición durante los dos primeros trimestres del embarazo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se ha descrito que la administración de dosis elevadas de midazolam en el último trimestre de la gestación, o durante el parto o como fármaco de inducción de la anestesia para la cesárea produce efectos adversos maternos y fetales (riesgo de aspiración en el caso de la madre, irregularidades de la frecuencia cardíaca fetal, hipotonía, succión deficiente, hipotermia y depresión respiratoria en el caso del recién nacido).
Además, los niños nacidos de madres tratadas con benzodiazepinas durante la última etapa del embarazo pueden experimentar dependencia física y presentar cierto riesgo de sufrir síntomas de abstinencia en el período postnatal.
Por consiguiente, no se debe utilizar el midazolam durante la gestación a menos que sea absolutamente necesario. Es preferible no usarlo para la cesárea.
Se debe tener en cuenta el riesgo para el recién nacido al administrar midazolam para cualquier intervención quirúrgica cerca del final del embarazo.

Lactancia
El midazolam se excreta en pequeña cantidad en la leche materna. Se recomienda a las madres lactantes que no den de mamar durante 24 horas después de la administración de midazolam.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Midazolam Normon induce el sueño. Puede alterar la capacidad de reacción, dificultar la concentración y producir amnesia, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Asimismo, es posible que la somnolencia persista a la mañana siguiente de la administración del medicamento. No se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria cuya utilización requiera especial atención o concentración, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

4.8. Reacciones adversas

Las categorías de las frecuencias son las siguientes:
Muy frecuentes: ≥1/10.
Frecuentes: ≥1/100 a <1/10.
Poco frecuentes: ≥1/1.000 a <1/100.
Raras: ≥1/10.000 a <1/1.000.
Muy raras: <1/10.000.
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se han descrito (muy rara vez) las siguientes reacciones adversas al inyectar el midazolam:

Trastornos de la piel y los anejos: erupción cutánea, reacción urticariana, prurito, angioedema*, con frecuencia no conocida.
*RAM identificada tras la comercialización.

Trastornos del sistema nervioso central y periférico y psiquiátricos: somnolencia y sedación prolongada, disminución de la alerta, confusión, euforia, alucinaciones, fatiga, cefalea, mareos, ataxia, sedación postquirúrgica y amnesia anterógrada, cuya duración se relaciona directamente con la dosis administrada. La amnesia anterógrada puede persistir al final del procedimiento y en casos aislados se ha descrito una amnesia prolongada.
Se han descrito reacciones paradójicas, como agitación, movimientos involuntarios (movimientos tónico/clónicos y temblor muscular), hiperactividad, hostilidad, reacción de ira, agresividad, excitación paroxística y amenazas e insultos, particularmente en el caso de los niños y las personas de edad avanzada.
Se han registrado con más frecuencia convulsiones en el caso de los lactantes y recién nacidos prematuros.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El uso de midazolam -incluso en dosis terapéuticas- puede favorecer el desarrollo de dependencia física tras la administración IV prolongada; la interrupción brusca del fármaco puede acompañarse de síntomas de abstinencia, como convulsiones.

Trastornos del aparato digestivo: náuseas, vómitos, hipo, estreñimiento y sequedad de boca.

Trastornos cardiorrespiratorios: acontecimientos adversos cardiorrespiratorios graves: depresión respiratoria, apnea, parada respiratoria o parada cardíaca, hipotensión, alteración de la frecuencia cardíaca, efectos vasodilatadores, disnea y laringoespasmo. Síndrome de Kounis con frecuencia no conocida, especialmente tras la administración parenteral.
Los incidentes potencialmente mortales son más probables en el caso de los adultos mayores de 60 años y aquellos pacientes con insuficiencia respiratoria previa o alteración de la función cardíaca, particularmente cuando la inyección se administra con demasiada rapidez o cuando se aplica una dosis elevada (véase 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Trastornos generales: reacciones de hipersensibilidad generalizada: reacciones cutáneas, reacciones cardiovasculares, broncospasmo, shock anafiláctico.

Trastornos en el lugar de aplicación: eritema y dolor en el lugar de inyección, tromboflebitis y trombosis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas:
Los síntomas de sobredosis representan fundamentalmente una intensificación de los efectos farmacológicos: somnolencia, confusión mental, letargo y relajación muscular o excitación paradójica. Los síntomas más graves consistirían en arreflexia, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria, apnea y coma.

Tratamiento:
En la mayoría de los casos, sólo basta con controlar las funciones vitales. En el tratamiento de la sobredosis se debe prestar una atención especial a las funciones respiratoria y cardiovascular en la unidad de cuidados intensivos. El flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas, está indicado en caso de intoxicación grave acompañada de coma o depresión respiratoria. Se debe ser precavido al emplear el flumazenil en caso de sobredosis farmacológica mixta y para pacientes con epilepsia ya tratada con benzodiazepinas. El flumazenil no se debe utilizar para los pacientes tratados con antidepresivos tricíclicos, o fármacos epileptógenos, ni para los enfermos con anomalías ECG (prolongación de QRS o QT).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico. Hipnóticos y sedantes: derivados de las benzodiazepinas, código ATC: N05CD08.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Midazolam es un derivado del grupo de las imidazobenzodiazepinas. La base libre es una sustancia lipófila poco soluble en agua.

El nitrógeno básico en la posición 2 de la estructura del anillo de la imidazobenzodiazepina permite que el principio activo del midazolam forme sales hidrosolubles con ácidos. Éstos producen una disolución para inyección estable y bien tolerada.

La acción farmacológica del midazolam se caracteriza por una duración breve a causa de la rápida transformación metabólica. El midazolam ejerce un efecto sedante y somnífero de intensidad pronunciada. También ejerce un efecto ansiolítico, anticonvulsivante y miorrelajante.

Después de la administración IM o IV se produce una amnesia anterógrada breve (el paciente no recuerda los acontecimientos acaecidos durante la actividad máxima del compuesto).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Absorción después de la inyección IM:

La absorción del midazolam en el tejido muscular es rápida y completa. Se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 30 minutos. La biodisponibilidad absoluta tras la inyección IM es superior al 90%.

Absorción después de la administración rectal:

Tras la administración rectal el midazolam se absorbe con rapidez. Se alcanza la concentración plasmática máxima en 30 minutos aproximadamente. La biodisponibilidad absoluta es de un 50%.

Distribución

Cuando el midazolam se inyecta IV, la curva de concentración plasmática-tiempo se caracteriza por una o dos fases de distribución diferentes. El volumen de distribución en estado de equilibrio es de 0,7-1,2 l/kg. El 96-98% del midazolam se une a las proteínas plasmáticas. La fracción principal de la unión a las proteínas plasmáticas se debe a la albúmina. Existe un paso lento e insignificante del midazolam al líquido cefalorraquídeo. En el caso de los seres humanos se ha demostrado que el midazolam atraviesa la placenta con lentitud y penetra en la circulación fetal. Se han encontrado pequeñas cantidades de midazolam en la leche humana.

Biotransformación

El midazolam se elimina casi por completo mediante biotransformación. Se ha calculado que la fracción de la dosis extraída por el hígado es del 30-60%. El midazolam es hidroxilado por la isoenzima 3A4 del citocromo P450 y el principal metabolito urinario y plasmático es el alfa-hidroximidazolam. Las concentraciones plasmáticas de alfa-hidroximidazolam representan el 12% de las del compuesto original. El alfa-hidroximidazolam es farmacológicamente activo, pero contribuye sólo en un grado mínimo (alrededor del 10%) a los efectos del midazolam por vía intravenosa.

Eliminación

En el caso de voluntarios sanos, la semivida de eliminación del midazolam es de 1,5 a 2,5 horas. El aclaramiento plasmático es de 300-500 ml/min. El midazolam se elimina fundamentalmente por vía renal (60-80% de la dosis inyectada) y se recupera como alfa-hidroximidazolam glucuroconjugado. Menos del 1% de la dosis se recupera en la orina como fármaco sin modificar. La semivida de eliminación del alfa-

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

hidroximidazolam es inferior a 1 hora. Cuando el midazolam se administra en perfusión IV, su cinética de eliminación no difiere de la correspondiente a la inyección en embolada.

Farmacocinética en el caso de poblaciones especiales:

Personas de edad avanzada:
En el caso de los adultos mayores de 60 años, la semivida de eliminación puede prolongarse hasta cuatro veces.

Población pediátrica:
La velocidad de absorción rectal de los niños es parecida a la de los adultos, pero la biodisponibilidad es menor (5-18%). La semivida de eliminación tras la administración IV y rectal es menor en el caso de los niños de 3-10 años (1-1,5 horas) que en el caso de los adultos. La diferencia concuerda con un incremento de la depuración metabólica en el caso de los niños.

Recién nacidos:
En el caso de los recién nacidos la semivida de eliminación es, en promedio, de 6-12 horas, probablemente por la inmadurez del hígado, y la depuración está disminuida (véase 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Obesos:
La semivida media es mayor entre los pacientes obesos que entre los no obesos (5,9 frente a 2,3 horas). Ello obedece a un incremento aproximadamente del 50% del volumen de distribución corregido por el peso corporal total. La eliminación no es significativamente diferente entre los obesos con respecto a los no obesos.

Pacientes con insuficiencia hepática:
La semivida de eliminación de los pacientes cirróticos puede ser más prolongada y la depuración puede ser menor en comparación con voluntarios sanos (véase 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).
Pacientes con insuficiencia renal:
La semivida de eliminación de los pacientes con insuficiencia renal crónica es parecida a la de los voluntarios sanos.

Pacientes gravemente enfermos:
La semivida de eliminación del midazolam se prolonga hasta 6 veces en el caso de los pacientes gravemente enfermos.

Pacientes con insuficiencia cardíaca:
La semivida de eliminación es más prolongada en el caso de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que entre las personas sanas (véase 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No existen datos preclínicos que tengan interés para el médico aparte de los ya incluidos en otros apartados del RCP.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio, ácido clorhídrico (para ajuste de pH) y agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Las ampollas de Midazolam Normon no deben diluirse con Macrodex al 6% en glucosa.

Midazolam Normon no debe mezclarse con inyecciones de compuestos alcalinos.

6.3. Período de validez

2 años.

Período de validez tras diluir: 24 horas a temperatura ambiente ó 3 días en el frigorífico a 2-8 ºC.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Las ampollas de Midazolam Normon no deben congelarse, porque pueden estallar. Además, puede formarse un precipitado que se disuelve al agitar el contenido a temperatura ambiente.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Midazolam Normon 1 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG: ampollas de vidrio de 5 ml con 1 mg/ml del principio activo. Envases de 10 y 50 ampollas de 5 ml.

Midazolam Normon 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG: ampollas de vidrio de 3 ml y 10 ml, con 5 mg/ml del principio activo. Envases de 5 y 50 ampollas de 3 ml y envases de 10 y 50 ampollas de 10 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Compatibilidad con las soluciones de perfusión: las soluciones de midazolam en ampollas se pueden diluir con cloruro de sodio al 0,9%, glucosa al 5% y 10%, levulosa al 5%, solución de Ringer y de Hartmann en una mezcla de 15 mg de midazolam por 100-1.000 ml de solución de infusión. Estas soluciones se mantienen física y químicamente estables durante 24 horas a temperatura ambiente (o 3 días en el frigorífico a 2-8 ºC). No se ha detectado adsorción de midazolam en las soluciones que contenían 15 mg en 250 ml de cloruro de sodio al 0,9%, conservados durante 24 horas a temperatura ambiente en bolsas de infusión de PVC y perfundidas a lo largo de 6 horas a través de un equipo de perfusión de PVC.

Las soluciones de midazolam para perfusión, más concentradas, pueden provocar una precipitación de midazolam, sobre todo si el pH de la muestra excede de 4,5-5.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6- 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Midazolam Normon 1 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG: 63.936
Midazolam Normon 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG: 65.796

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Midazolam Normon 1 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG:
Fecha de la primera autorización: 25/mayo/2001
Fecha de la última renovación: 25/mayo/2006

Midazolam Normon 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG:
Fecha de la primera autorización: 25/mayo/2001
Fecha de la última renovación: 25/mayo/2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2023
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios