

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Midazolam B. Braun 1 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución inyectable contiene:	1 mg de midazolam (como midazolam hidrocloreto, 1,112 mg)
Una ampolla de 5 ml contiene:	5 mg de midazolam (como midazolam hidrocloreto, 5,56 mg)
Una botella de 50 ml contiene :	50 mg de midazolam (como midazolam hidrocloreto, 55,60 mg)
Una botella de 100 ml contiene:	100 mg de midazolam (como midazolam hidrocloreto, 111,2 mg)

Excipientes con efecto conocido: sodio 3,5 mg/ml

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión o solución rectal.

Solución acuosa transparente, incolora

pH 2,9 -3,7

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Midazolam B. Braun es un medicamento inductor del sueño, de acción corta, que está indicado para:

En los adultos

- **SEDACIÓN CONSCIENTE** antes y durante intervenciones diagnósticas o terapéuticas, con o sin anestesia local.
- **ANESTESIA**
 - premedicación antes de la inducción de la anestesia.
 - inducción de la anestesia.
 - como componente 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**

4.2. Posología y forma de administración

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

Indicación	Adultos < 60 años	Adultos ≥ 60 años / debilitados o con enfermedad crónica	Niños
Sedación consciente	IV Dosis inicial: 2 - 2,5 mg Dosis de ajuste: 1 mg Dosis total: 3,5 - 7,5 mg	IV Dosis inicial: 0,5 - 1 mg Dosis de ajuste: 0,5 - 1 mg Dosis total: < 3,5 mg	IV <i>en pacientes de 6 meses - 5 años</i> Dosis inicial: 0,05 - 0,1 mg/kg Dosis total: < 6 mg IV <i>en pacientes de 6 - 12 años</i> Dosis inicial: 0,025 - 0,05 mg/kg Dosis total: < 10 mg rectal <i>> 6 meses</i> 0,3 - 0,5 mg/kg IM 1 - 15 años 0,05 - 0,15 mg/kg
Premedicación de la anestesia	IV 1-2 mg repetidos IM 0,07 - 0,1 mg/kg	IV Dosis inicial: 0,5 mg Aumento lento en caso necesario IM 0,025 - 0,05 mg/kg	rectal > 6 meses 0,3 - 0,5 mg/kg IM 1 - 15 años 0,08 - 0,2 mg/kg
Inducción de la anestesia	IV 0,15 - 0,2 mg/kg (0,3 - 0,35 mg/kg sin premedicación)	IV 0,05 - 0,15 mg/kg (0,15 - 0,3 mg/kg sin premedicación)	
Componente de sedación en la anestesia asociada	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 los adultos < 60 años	
Sedación en la	IV		IV en recién
Indicación	Adultos < 60 años	Adultos ≥ 60 años / debilitados o con enfermedad crónica	Niños
UCI	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		nacidos < 32 semanas de edad gestacional 0,03 mg/kg/h IV en recién nacidos

		<p>>32 semanas y niños hasta 6 meses 0,06 mg/kg/h IV en pacientes > 6 meses de edad Dosis de carga: 0,05 - 0,2 mg/kg Dosis de mantenimiento: 0,06 - 0,12 mg/kg/h</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 IV 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. Dado que en estos pacientes el efecto máximo se puede alcanzar con menor rapidez, se deben ajustar las dosis adicionales de midazolam de forma muy lenta y con precaución. Por lo general, no es necesaria una dosis superior a 3,5 mg.

Población pediátrica

Administración IV: 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 debe esperar un periodo adicional de 2 a 5 minutos para evaluar completamente el efecto sedante. Si se precisa más sedación, continuar ajustando la dosis con pequeños incrementos, hasta que se alcance el grado adecuado de sedación. Los lactantes y los niños menores de 6 años pueden necesitar dosis considerablemente mayores (mg/kg) que los niños de mayor edad y los adolescentes.

- **Pacientes pediátricos menores de 6 meses**: Los pacientes pediátricos menores de 6 meses son especialmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación. Por esta razón, no se recomienda el empleo para la sedación consciente en los niños menores de 6 meses.
- **Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad**: Dosis inicial de 0,05 a 0,1 mg/kg. Puede ser necesaria una dosis de hasta 0,6 mg/kg para alcanzar el criterio de valoración deseado, pero la dosis total no deberá ser superior a 6 mg. Con las dosis más altas puede asociarse una sedación prolongada y el riesgo de hipoventilación.
- **Pacientes pediátricos de 6 a 12 años**: Dosis inicial de 0,025 a 0,05 mg/kg. Puede ser necesaria una dosis total de hasta 0,4 mg/kg, hasta un máximo de 10 mg. Con las dosis más altas pueden asociarse sedación prolongada y riesgo de hipoventilación.

- Pacientes pediátricos de 12 a 16 años: Deberán dosificarse como los adultos.

Administración por vía 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 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 IM: 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 a la inyección IM, ya que esta vía de administración es dolorosa.

En los **niños 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 ansiedad), relajación muscular y amnesia anterógrada. Midazolam también puede administrarse asociado a anticolinérgicos. Para esta indicación, midazolam deberá administrarse por vía IV o IM, 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 inducir la amnesia de los sucesos preoperatorios, la dosis recomendada para los adultos de estado físico I y II de ASA y los menores de 60 años es de 1-2 mg IV repetida en caso necesario, o de 0,07 a 0,1 mg/kg, administrados por vía IMr.

La dosis debe reducirse e individualizarse si se administra midazolam a adultos mayores de **60 años, o a pacientes debilitados o con enfermedad crónica**. La dosis IV recomendada es de 0,5 mg y debe aumentarse lentamente en caso necesario. 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.

Población pediátrica

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 IM: Como la inyección IM 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 IM, es eficaz e inocua. En los pacientes pediátricos de 1 a 15 años, se requieren dosis proporcionalmente superiores a las de los adultos, en relación con el peso corporal.

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

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

INDUCCIÓN

Adultos

Si se emplea midazolam para la inducción de la anestesia antes de que se hayan administrado otros agentes anestésicos, la respuesta individual es variable. La dosis deberá ajustarse hasta alcanzar el efecto deseado, según la edad y el estado clínico del paciente. Si se emplea midazolam antes o asociado a otros fármacos administrados por vía IV 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 IV 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 IV 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 IV.). 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 0,05 a 0,15 mg/kg administrados por vía IV. 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 IV intermitentes (entre 0,03 y 0,1 mg/kg) o perfusión continua de midazolam por vía IV (de 0,03 a 0,1 mg/kg/h), normalmente 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 4.5).

Adultos

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

Dosis de mantenimiento por vía IV: 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.

Niños 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 IV, lentamente, durante por lo menos 2 a 3 minutos, para establecer el efecto clínico deseado. Midazolam no debe administrarse como una dosis IV rápida. Después de la dosis de carga se administra una perfusión IV continua, a una velocidad de 0,06 a 0,12 mg/kg/h (1 a 2 µg/kg/min). La velocidad de perfusión puede aumentarse o disminuirse (generalmente en el 25% de la velocidad de perfusión inicial o posterior) según se necesite, o pueden administrarse dosis complementarias de midazolam por vía IV, para aumentar o mantener el efecto deseado.

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

Neonatos y niños de hasta 6 meses

Midazolam deberá administrarse como perfusión IV continua, comenzando con 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) en los neonatos con una edad gestacional < 32 semanas, o 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) en los neonatos con una edad gestacional de > 32 semanas y en los niños de hasta seis meses.

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

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <10 ml/min), la farmacocinética de midazolam libre tras una dosis IV única es similar a la observada en voluntarios sanos. Sin embargo, tras una perfusión prolongada en pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI), la duración media del efecto sedante en la población con insuficiencia renal aumentó de forma considerable, muy probablemente debido a la acumulación de α -hidroximidazolam glucurónico.

No existen datos específicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) que reciben midazolam para la inducción de la anestesia.

Pacientes con insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática reduce la eliminación del midazolam administrado por vía IV con un aumento posterior de la semivida terminal. Por consiguiente, los efectos clínicos pueden ser más fuertes y prolongados. La dosis necesaria puede disminuir y se debe establecer una vigilancia adecuada de las constantes vitales (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a midazolam, benzodiazepinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Sedación consciente en pacientes con insuficiencia respiratoria grave o depresión respiratoria aguda.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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 4.2), 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 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; también es mayor en pacientes con antecedentes de episodios de consumo de alcohol y/o sustancias (ver sección 4.8)..

Síntomas de abstinencia

Durante el tratamiento prolongado con midazolam en la UCI, puede aparecer dependencia física. Por lo tanto, la finalización abrupta del tratamiento se acompañará de síntomas de abstinencia, que pueden ser los siguientes: cefaleas, dolor muscular, ansiedad, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, insomnio de rebote, cambios de humor, alucinaciones y convulsiones. Puesto que el riesgo de los síntomas de abstinencia es mayor después de la suspensión abrupta del tratamiento, se recomienda disminuir las dosis gradualmente.

Amnesia

Midazolam causa amnesia anterógrada (con frecuencia, este efecto es muy deseable en situaciones como antes de intervenciones quirúrgicas y de diagnóstico, o durante las mismas), cuya duración está directamente relacionada con la dosis administrada. La amnesia prolongada puede plantear problemas en los pacientes ambulatorios, que son programados para el alta después de la intervención. Después de recibir midazolam por vía parenteral, se deberá dar de alta a los pacientes del hospital o del consultorio, sólo si van acompañados de alguien que los atienda.

Reacciones paradójicas

Con midazolam se ha comunicado la presentación de reacciones paradójicas, como agitación, movimientos involuntarios (incluso convulsiones tonicoclónicas y temblores musculares), hiperactividad, hostilidad, reacción de rabia, agresividad, excitación paroxística y ataques. Estas reacciones pueden producirse con dosis altas y/o si la inyección se administra rápidamente. La incidencia más alta de tales reacciones se ha descrito en los niños y ancianos.

Eliminación retardada del midazolam

La eliminación de midazolam puede estar alterada en los pacientes que reciben compuestos que inhiben o inducen el CYP3A4 y puede ser necesario ajustar la dosis de midazolam en consonancia (ver sección 4.5). La eliminación de midazolam también puede estar retrasada en los pacientes con disfunción hepática, gasto cardíaco bajo y en recién nacidos (ver sección 5.2).

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.

Advertencias y precauciones especiales en relación con los excipientes

Este medicamento contiene 3,5 mg de sodio por mililitro equivalente al 0,2 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. 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 4.4) y los inductores, aunque también otros principios activos (ver más adelante) pueden causar interacciones con midazolam. Puede ser necesario ajustar la dosis.

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

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

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

Inhibidores de la isoenzima CYP3A4

Antifúngicos azólicos

La administración concomitante de midazolam por vía oral y algunos antimicóticos azólicos (itraconazol, fluconazol, ketoconazol) aumentó considerablemente las concentraciones plasmáticas de midazolam y prolongó su semivida de eliminación, lo que causó una alteración importante de las pruebas psicosedantes. Tras la administración concomitante de midazolam por vía IV, las semividas de eliminación no fueron tan altas como las observadas con la administración por vía oral, aunque 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 antifúngicos azólicos como itraconazol, fluconazol y, especialmente, 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 y una vigilancia estrecha.

Bloqueantes del canal de calcio

Una dosis única de diltiazem aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam administrado por vía intravenosa en aproximadamente el 25 % y la semivida terminal se prolongó en un 43 %.

Sin embargo, como se esperaba, la farmacocinética del midazolam por vía oral varió de una manera clínicamente significativa al asociarse a verapamilo y diltiazem. 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 de la depuración plasmática. 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 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.

Inhibidores de la proteasa

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 la depuración 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 4.4).

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, la dosis de midazolam deberá reducirse sistemáticamente durante una perfusión prolongada si se administra asociado a otros inhibidores de la proteasa. También deberá vigilarse estrechamente a los pacientes.

Otros fármacos

La atorvastatina mostró un aumento de 1,4 veces en las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía intravenosa en comparación con el grupo de control.

Inductores de la isoenzima CYP3A4

La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía intravenosa en aproximadamente un 60 % después de 7 días de tratamiento con rifampicina en dosis de 600 mg una vez al día. La semivida terminal disminuyó en aproximadamente el 50-60 %.

La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía oral en un 96 % en sujetos sanos, y sus efectos psicomotores se perdieron casi totalmente.

Carbamazepina/fenitoína: La administración de dosis repetidas de carbamazepina o fenitoína produjo una disminución de las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía oral de hasta el 90 % y un acortamiento de la semivida terminal del 60 %.

Hierba de San Juan

El uso a largo plazo de productos de herbolario que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) da lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas de midazolam debido a una inducción selectiva de la isoenzima CYP3A4. Esto podría causar una reducción de la actividad terapéutica de midazolam. Tras la administración por vía intravenosa, este efecto es considerablemente menos pronunciado que tras la administración de midazolam por vía oral.

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 un efecto sedante 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.

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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de datos limitados relativos al uso de midazolam en mujeres embarazadas. 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 trabajo de parto o si se emplea como agente de inducción de la anestesia para la intervención cesárea, produce reacciones adversas en la madre o en el feto (riesgo de aspiración en la madre, irregularidades en la frecuencia cardíaca del feto, hipotonía, mala succión, hipotermia y depresión respiratoria en el neonato).

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 neonato en caso de administración de midazolam para cualquier intervención quirúrgica en la proximidad del término del embarazo.

Lactancia

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

Fertilidad

No se dispone de datos.

4.7. 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 una máquina 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.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se definen de la siguiente forma:

Muy raras: < 1/10.000 de los pacientes tratados, incluyendo notificaciones aisladas

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles) cuando se inyecta midazolam:

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos psiquiátricos

Estado confusional, estado de ánimo eufórico, alucinaciones.

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

Dependencia física del fármaco y síndrome de abstinencia.

Trastornos del sistema nervioso

Sedación (prolongada y posoperatoria), disminución del estado de alerta, somnolencia, cefalea, mareos, ataxia y 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 neonatos.

Convulsiones de abstinencia.

Movimientos involuntarios (incluso convulsiones tonicoclónicas y temblores musculares*), hiperactividad*.

Trastornos cardíacos

Paro cardíaco, bradicardia.

Trastornos vasculares

Hipotensión, vasodilatación, tromboflebitis, trombosis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea, prurito, urticaria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Cansancio, eritema y dolor en el lugar de inyección.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

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

Circunstancias sociales

Comportamiento ofensivo.

*Se han notificado estas reacciones paradójicas al fármaco, especialmente en niños y personas de edad avanzada (ver sección 4.4).

El uso de midazolam (incluso en dosis terapéuticas) puede dar lugar al desarrollo de dependencia física tras la administración prolongada por vía intravenosa, y la interrupción repentina puede acompañarse de síntomas de abstinencia tales como convulsiones de abstinencia.

Es más probable que se produzcan incidentes respiratorios, vasculares y cardíacos potencialmente mortales 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 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 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. El coma, si se produce, suele durar varias horas. El efecto puede ser prolongado y clínicamente significativo, en especial en los pacientes de edad avanzada. Los efectos de las benzodiazepinas sobre la depresión respiratoria son mucho más graves en los pacientes que padecen enfermedades del aparato respiratorio.

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. Tiene una semivida corta, por lo que los pacientes que reciban flumazenilo requieren vigilancia una vez que desaparezcan sus efectos. Deberá

tenerse precaución al usar 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 (en el ECG) (prolongación del QRS o QT).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico

Grupo farmacoterapéutico: Hipnóticos y sedantes – derivados benzodiazepínicos,

Código ATC: N05C D08.

Descripción

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.

Mecanismo de acción, efecto terapéutico

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.

Otros efectos farmacológicos

Después de la administración IM o IV, se produce una amnesia anterógrada de corta duración (el paciente no recuerda sucesos que han ocurrido durante la actividad máxima del compuesto).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

- *después de la inyección IM*

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%.

- *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 IV, 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 al 60%. El midazolam es hidroxilado por la isoenzima del citocromo P450 3A4, y el principal metabolito urinario y plasmático es el alfa-hidroximidazolam. Las concentraciones plasmáticas de alfa-hidroximidazolam son el 12% de las del compuesto original. El alfa-hidroximidazolam es farmacológicamente activo; sin embargo, contribuye sólo de manera mínima (aproximadamente el 10%) a los efectos del midazolam IV.

Eliminación

En voluntarios sanos, la semivida de eliminación del midazolam es de 1,5 a 2,5 horas. La depuración plasmática 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 IV, su cinética de eliminación no es diferente a la que se produce después de una inyección en bolo.

Propiedades farmacocinéticas en otras poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

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

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. La depuración de midazolam también es menor en los pacientes obesos.

Pacientes con disfunción hepática

La semivida de eliminación en pacientes cirróticos puede ser más prolongada y la depuración menor en comparación con voluntarios sanos (ver sección 4.4).

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 4.4).

Población pediátrica

Niños

La velocidad de absorción rectal en los niños es similar a la de los adultos, pero la biodisponibilidad es inferior (5-18 %). La semivida de eliminación tras la administración por vía IV y rectal es más corta en los niños de 3-10 años de edad (1-1,5 horas) en comparación con la de los adultos. La diferencia es compatible con un aumento de la depuración metabólica en los niños.

Neonatos

En los neonatos, la semivida de eliminación es, por término medio, de 6-12 horas, probablemente debido a la inmadurez del hígado y a una depuración menor (ver sección 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Los estudios neonatales realizados en ratones sugieren que midazolam podría producir una neurodegeneración apoptótica en el cerebro del ratón en desarrollo, especialmente en combinación con otros anestésicos. No obstante, estos efectos no se han reproducido en seres humanos y la dosis empleada en ratones fue mayor que la dosis recomendada para midazolam en la población neonatal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio,
Ácido clorhídrico 10 %,
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

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

Midazolam no debe mezclarse con soluciones que contienen bicarbonato u otras soluciones alcalinas, 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.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.
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
	Foscarnet sódico	Sulbactam sódico / ampicilina sódica
Amoxicilina sódica		Teofilina
Acetazolamida sódica	Furosemida sódica	

Bumetanida	Imipenem	Tiopental sódico
Dexametasona-21-dihidrogenofosfato	Mezlocilina sódica	Trimetoprim / sulfametoxazol
Diazepam	Omeprazol sódico	Trometamol
Dimenhidrinato	Fenobarbitona sódica	Urocinasa
Metotrexato disódico	Fenotoína sódica	
Enoximona	Enantato de perfenazina	

6.3. Periodo de validez

- sin abrir

Ampollas de vidrio:	3 años
Ampollas de polietileno:	2 años
Botellas de polietileno:	3 años

- tras la primera apertura del envase

Este medicamento debe utilizarse inmediatamente después de su apertura.

- después de la dilución

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.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

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

Para consultar las condiciones de conservación tras la primera apertura y dilución del medicamento, ver la sección 6.3

6.5. Naturaleza y contenido del envase

- Ampollas de vidrio incoloro tipo I,
Contenido: 5 ml
Tamaños del envase: Envases de 10 ampollas.
- Ampollas de plástico de polietileno transparente Contenido: 5 ml
Tamaños del envase: Envases de 4, 10 o 20 ampollas.
- Botellas de polietileno de baja densidad
Contenido: 50 ml y 100 ml, envases de 10 x 50 ml y 10 x 100 ml botella.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

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

Midazolam B. Braun puede diluirse en

- solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %),
- solución de glucosa 50 mg/ml (5 %),
- solución de Ringer y
- solución de Hartmann,

hasta una concentración resultante de 15 mg de midazolam por 100 a 1000 ml de solución para perfusión.

Debe comprobarse la compatibilidad con otras soluciones antes de mezclarlas.

Sólo utilizar si la solución es transparente e incolora y la ampolla no está dañada.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Alemania

Dirección postal:

34209 Melsungen, Alemania
Teléfono: +49/5661/71-0
Fax: +49/5661/71-4567

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68.898

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

06/ 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2018