

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Midazolam Accord 1 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene 1 mg de midazolam (como hidrocloreto de midazolam).

Presentaciones	5 ml
Cantidad de midazolam	5 mg

Excipientes: Contiene 3,5 mg de sodio (como cloruro sódico) por ml de solución inyectable o para perfusión

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente, de incolora a amarillo pálido, con un pH en el rango de 2,9-3,7 y una osmolalidad entre 270 mOsm/kg y 330 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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 sedante en la anestesia combinada.
- SEDACIÓN EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

Población pediátrica:

- 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

POSOLOGÍA HABITUAL

El 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 de forma segura 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, pacientes debilitados o con enfermedad crónica y pacientes pediátricos, la dosis deberá determinarse con precaución y deberán tenerse en cuenta los factores de riesgo relacionados con cada paciente. En la tabla siguiente se ofrece la posología estándar.

Se incluyen más detalles en el texto a continuación de la tabla:

Indicación	Adultos < 60 años	Adultos ≥ 60 años / debilitados o con enfermedad crónica	Pacientes pediátricos
Sedación consciente	intravenosa Dosis inicial: 2 - 2,5 mg Dosis de ajuste: 1 mg Dosis total: 3,5 - 7,5 mg	intravenosa Dosis inicial: 0,5 - 1 mg Dosis de ajuste: 0,5 - 1 mg Dosis total: < 3,5 mg	intravenosa en pacientes de 6 meses - 5 años Dosis inicial: 0,05 - 0,1 mg/kg Dosis total: < 6 mg intravenoso en pacientes de 6 - 12 años Dosis inicial: 0,025 - 0,05 mg/kg Dosis total: < 10 mg rectal en pacientes > 6 meses 0,3 - 0,5 mg/kg intramuscular en pacientes 1 - 15 años 0,05 - 0,15 mg/kg
Premedicación de la anestesia	intravenosa 1-2 mg repetida intramuscular 0,07 - 0,1 mg/kg	intravenosa Dosis inicial: 0,5 mg Ajuste lento de la dosis según sea necesario intramuscular 0,025 - 0,05 mg/kg	rectal en pacientes > 6 meses 0,3 - 0,5 mg/kg intramuscular en pacientes 1 - 15 años 0,08 - 0,2 mg/kg
Inducción de la anestesia	intravenosa 0,15 - 0,2 mg/kg (0,3 - 0,35 sin premedicación)	intravenosa 0,5 - 0,15 mg/kg (0,15 - 0,3 sin premedicación)	
Componente sedante en la anestesia combinada	intravenosa Dosis intermitentes de 0,03 - 0,1 mg/kg o perfusión continua de 0,03 - 0,1 mg/kg/h	intravenosa Dosis inferiores a las recomendadas para los adultos < 60 años	

Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos	Intravenosa 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	Intravenosa en recién nacidos prematuros de edad gestacional < 32 semanas 0,03mg/kg/h intravenosa en recién nacidos > 32 semanas y niños hasta 6 meses 0,06 mg/kg/h intravenosa en pacientes > 6 meses de edad Dosis de carga: 0,05 - 0,2 mg/kg Dosis de mantenimiento: 0,06 - 0,12 mg/kg/h
--	--	---

POSOLOGÍA PARA LA SEDACIÓN CONSCIENTE

Para la sedación consciente antes de una intervención diagnóstica o quirúrgica, el midazolam se administra por vía intravenosa. La dosis debe individualizarse y ajustarse, y no debe administrarse en una inyección rápida ni en un único bolo. El inicio de la sedación puede variar individualmente, dependiendo del estado físico del paciente y las circunstancias concretas de la posología (por ejemplo, la velocidad de administración, la dosis). Si es necesario, pueden administrarse dosis adicionales según las necesidades individuales. El inicio del efecto se produce aproximadamente 2 minutos después de la inyección. El efecto máximo se obtiene aproximadamente en 5-10 minutos.

Adultos

La inyección intravenosa de midazolam debe administrarse lentamente, a una velocidad de aproximadamente 1 mg cada 30 segundos.

Adultos menores de 60 años

En los adultos menores de 60 años, la dosis inicial es de 2 a 2,5 mg administrada 5-10 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.

Adultos mayores de 60 años

En los adultos mayores de 60 años o en pacientes debilitados o con enfermedad crónica, la dosis inicial será de 0,5 a 1 mg, administrada 5-10 minutos antes del comienzo de la intervención. Si es necesario, pueden administrarse dosis adicionales de 0,5 a 1 mg. Dado que en estos pacientes es posible que el efecto máximo se alcance menos rápidamente, la administración de dosis adicionales de midazolam debe ajustarse muy lenta y cuidadosamente. Por lo general, no es necesaria una dosis total superior a 3,5 mg.

Pacientes pediátricos

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

- Pacientes pediátricos menores de 6 meses: Los pacientes pediátricos menores de 6 meses son especialmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación. Por esta razón, no se recomienda su uso para la sedación consciente en 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 objetivo deseado, pero la dosis total no deberá ser superior a 6 mg. Con las dosis más altas puede aparecer 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, hasta un máximo de 10 mg. Con las dosis más altas puede aparecer sedación prolongada y riesgo de hipoventilación.
- Pacientes pediátricos de 12 a 16 años: La misma posología que para 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 su uso en niños menores de 6 meses, ya que los datos disponibles en esta población son limitados.

Administración por vía intramuscular profunda: Las dosis empleadas varían entre 0,05 y 0,15 mg/kg. Por lo general, no es necesaria una dosis total superior a 10,0 mg. Esta vía deberá emplearse sólo en casos excepcionales. Se prefiere la administración por vía rectal, ya que la inyección intramuscular es dolorosa.

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

POSOLOGÍA PARA LA ANESTESIA

Premedicación

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

El midazolam también puede administrarse en combinación con anticolinérgicos. Para esta indicación, el midazolam deberá administrarse por vía intravenosa o intramuscular, en profundidad en una masa muscular grande, entre 20 y 60 minutos antes de la inducción de la anestesia, o preferiblemente por vía rectal en la población pediátrica (ver más adelante). Es imprescindible la observación estrecha y continua del paciente después de la administración de la premedicación, ya que la sensibilidad interindividual varía y pueden producirse síntomas de sobredosis.

Adultos

Para la sedación preoperatoria y para alterar la memoria de los sucesos preoperatorios, la dosis recomendada para los adultos de estado físico I y II según la ASA (*American Society of Anesthesiologists*) y los menores de 60 años es de 1-2 mg por vía intravenosa y repetida según sea necesario, o de 0,07 a 0,1 mg/kg administrados por vía intramuscular profunda. 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 i.v. inicial recomendada es de 0,5 mg y debe ser ajustada lentamente según sea necesario. Se recomienda una dosis de 0,025 a 0,05 mg/kg administrada por vía intramuscular profunda. En caso de administración concomitante de narcóticos, la dosis de midazolam debe reducirse. La dosis habitual es de 2-3 mg.

Pacientes pediátricos

Recién nacidos y niños hasta los 6 meses de edad:

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

Pacientes pediátricos mayores de 6 meses

Administración por vía rectal: La dosis total de midazolam, que generalmente varía de 0,3 a 0,5 mg/kg, deberá administrarse entre 15 y 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 intramuscular profunda: Dado que la inyección intramuscular profunda es dolorosa, esta vía sólo deberá emplearse en casos excepcionales. Se prefiere la administración rectal. Sin embargo, se ha comprobado que una dosis de 0,08 a 0,2 mg/kg de midazolam, administrada por vía intramuscular profunda es eficaz y segura. 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.

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

INDUCCIÓN

Adultos

Si se emplea midazolam para la inducción de la anestesia antes de que se hayan administrado otros agentes anestésicos, la respuesta individual es variable. La dosis deberá ajustarse hasta alcanzar el efecto deseado, según la edad y el estado clínico del paciente. Si se emplea midazolam antes o asociado a otros fármacos administrados por vía intravenosa o por inhalación para la inducción de la anestesia, la dosis inicial de cada fármaco deberá reducirse significativamente, en ocasiones hasta niveles tan bajos como el 25% de la dosis inicial habitual de cada uno de los agentes.

El grado deseado de anestesia se alcanza mediante un ajuste de la dosis gradual. La dosis de inducción por vía intravenosa de midazolam deberá administrarse lentamente, con incrementos graduales. Cada incremento no superior a 5 mg deberá administrarse durante 20-30 segundos, dejando un intervalo de tiempo de 2 minutos entre un incremento y el siguiente.

- *En adultos premedicados, menores de 60 años*
En general, en adultos premedicados menores de 60 años suele ser suficiente una dosis intravenosa de 0,15 a 0,2 mg/kg generalmente será suficiente.
- *En adultos no premedicados, menores de 60 años*
En adultos no premedicados menores de 60 años, la dosis puede ser más alta (de 0,3 a 0,35 mg/kg, por vía intravenosa). Si es necesario para una inducción completa, pueden emplearse incrementos de aproximadamente el 25% de la dosis inicial del paciente. Por otro lado, la inducción también puede completarse con anestésicos inhalados. En casos resistentes, puede emplearse una dosis total de hasta 0,6 mg/kg para la inducción; sin embargo, estas dosis más altas pueden prolongar la recuperación.
- *En adultos premedicados mayores de 60 años, o pacientes debilitados o con enfermedad crónica*
La dosis debe reducirse significativamente, por ejemplo, a 0,05-0,15 mg/kg administrada por vía intravenosa durante 20-30 segundos y dejando 2 minutos para el efecto.
- *En adultos no premedicados, mayores de 60 años*
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 0,15-0,3 mg/kg. Por lo general, los pacientes no premedicados con una enfermedad sistémica grave o con otra afección debilitante necesitan menos midazolam para la inducción. Habitualmente, una dosis inicial de 0,15-0,25 mg/kg será suficiente.

COMPONENTE SEDANTE EN LA ANESTESIA COMBINADA

Adultos

El midazolam puede administrarse como componente sedante en la anestesia combinada mediante dosis i.v. bajas intermitentes (entre 0,03 y 0,1 mg/kg) o perfusión intravenosa continua de midazolam (de 0,03 a 0,1 mg/kg/h), normalmente en combinación con analgésicos. La dosis y los intervalos entre las dosis varían según la reacción individual del paciente.

En adultos mayores de 60 años, o en 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 intravenosa: Deberán administrarse de 0,03 a 0,3 mg/kg lentamente con incrementos graduales. Cada incremento de 1 a 2,5 mg deberá inyectarse durante 20-30 segundos, dejando un intervalo de 2 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, éstos deberán administrarse primero para que los efectos de sedación del midazolam se puedan ajustar de manera segura por encima de la sedación causada por el analgésico.

Dosis de mantenimiento por vía intravenosa: Las dosis pueden variar entre 0,03 y 0,2 mg/kg/h. En los pacientes hipovolémicos, hipotérmicos o con vasoconstricción, la dosis de mantenimiento deberá reducirse. El grado de sedación deberá evaluarse con regularidad. Con la sedación prolongada, puede producirse tolerancia y es posible que la dosis tenga que aumentarse.

Recién nacidos y niños de hasta 6 meses

Midazolam deberá administrarse como perfusión intravenosa continua, comenzando con 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) en los recién nacidos prematuros con una edad gestacional < 32 semanas, o 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) en los recién nacidos prematuros con una edad gestacional > 32 semanas y en los niños de hasta 6 meses.

En niños prematuros, recién nacidos y niños de hasta seis meses, no se recomiendan las dosis de carga por vía intravenosa; en su lugar, la perfusión se puede administrar con mayor rapidez en las primeras horas para establecer 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.

Pacientes pediátricos mayores de 6 meses

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

Si se inicia una perfusión con midazolam en pacientes hemodinámicamente comprometidos, 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 del midazolam, y requieren una vigilancia meticulosa de la frecuencia respiratoria y de la saturación de oxígeno.

En niños prematuros, recién nacidos y 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.

Uso en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min), la farmacocinética del midazolam libre tras una dosis i.v. única es similar a la observada en voluntarios sanos. Sin embargo, después de la perfusión prolongada en pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI), la duración media del efecto sedante en la población con insuficiencia renal aumentó de forma considerable, probablemente debido a la acumulación de α -hidroximidazolam glucurónico. No hay datos específicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min) que recibieron midazolam para la inducción de la anestesia.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática reduce el aclaramiento del midazolam i.v. con un posterior aumento de la semivida terminal. Por tanto, los efectos clínicos pueden ser más potentes y prolongados. La dosis de midazolam puede reducirse y debe establecerse un control adecuado de las constantes vitales. (Ver sección 4.4).

Población pediátrica

Ver más arriba y sección 4.4.

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al midazolam, las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes.

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El midazolam debe ser administrado por médicos con experiencia en un entorno totalmente equipado para el control y soporte de la función respiratoria y cardiovascular, así como por personas formadas específicamente para el reconocimiento y tratamiento de acontecimientos adversos esperados, incluida la reanimación cardiopulmonar.

Se han notificado acontecimientos adversos cardiorrespiratorios graves, que han consistido en depresión respiratoria, apnea, parada respiratoria y/o parada cardíaca. Estos episodios potencialmente mortales son más probables cuando la inyección se administra demasiado rápido o cuando se administra una dosis alta (ver sección 4.8).

Se procederá con especial precaución en la indicación de sedación consciente en pacientes con alteración de la función respiratoria.

Los pacientes pediátricos menores de 6 meses son especialmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación; por lo tanto, son fundamentales el ajuste la dosis con pequeños incrementos según el efecto clínico y la vigilancia de la saturación de oxígeno y la frecuencia respiratoria.

Cuando el midazolam se emplea para la premedicación, es imprescindible la observación adecuada del paciente tras la administración, ya que la sensibilidad interindividual varía y pueden producirse síntomas de sobredosis.

Deberá tenerse especial precaución cuando se administre el midazolam a pacientes de alto riesgo:

- Adultos mayores de 60 años.
- Pacientes con enfermedad crónica o debilitados.
- Pacientes con insuficiencia respiratoria crónica.
- Pacientes con insuficiencia renal crónica, disfunción hepática o disfunción cardiaca.
- Pacientes pediátricos, especialmente los que padecen inestabilidad cardiovascular.

Estos pacientes de alto riesgo requieren dosis más bajas (ver sección 4.2), y se les deberá vigilar continuamente para detectar signos precoces de alteraciones de las funciones vitales.

Como con cualquier sustancia con propiedades depresoras del sistema nervioso central (SNC) y/o de relajación muscular, debe tenerse especial precaución cuando se administra midazolam a un paciente con miastenia gravis.

Tolerancia

Se ha comunicado cierta pérdida de la eficacia cuando se empleó midazolam como sedación prolongada en las unidades de cuidados intensivos (UCI).

Dependencia

Cuando el midazolam se utiliza para la sedación a largo plazo 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 los pacientes con antecedentes médicos de alcoholismo y/o abuso de fármacos (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, tales como: cefaleas, dolor muscular, ansiedad, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, insomnio de rebote, cambios del estado de ánimo, alucinaciones y convulsiones. Puesto que el riesgo de los síntomas de abstinencia es mayor después de la suspensión abrupta del tratamiento, se recomienda disminuir la dosis gradualmente.

Amnesia

El midazolam causa amnesia anterógrada (con frecuencia, este efecto es muy deseable, por ejemplo, antes o durante intervenciones quirúrgicas y de diagnóstico), cuya duración está directamente relacionada con la dosis administrada. La amnesia prolongada puede plantear problemas en los pacientes ambulatorios, cuya alta está programada después de la intervención. Después de recibir midazolam por vía parenteral, sólo se deberá dar de alta a los pacientes si van acompañados de alguien que los atienda.

Reacciones paradójicas

Con el midazolam se ha comunicado la aparición de reacciones paradójicas, como agitación, movimientos involuntarios (incluso convulsiones tónico-clónicas y temblores musculares), hiperactividad, hostilidad, reacción de rabia, agresividad, excitación paroxística y violencia. 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 niños y ancianos.

Eliminación alterada del midazolam

La eliminación del midazolam puede estar alterada en pacientes que reciben compuestos que inhiben o inducen el CYP3A4 y puede ser necesario ajustar la dosis de midazolam en consecuencia (ver sección 4.5).

La eliminación del midazolam también puede estar retrasada en pacientes con disfunción hepática, gasto cardíaco bajo y en recién nacidos (ver sección 5.2).

Niños y recién nacidos prematuros

Debido a un mayor riesgo de apnea, se aconseja suma precaución al sedar a pacientes no intubados prematuros o aquellos que lo han sido. Se requiere una vigilancia cuidadosa de la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

En la población neonatal deberá evitarse la inyección rápida.

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

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

Pacientes pediátricos menores de 6 meses

En esta población, el midazolam está indicado sólo para la sedación en la UCI.

Los pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad son particularmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación, por lo tanto, es fundamental realizar un ajuste de la dosis con pequeños incrementos en función del efecto clínico y un estrecho control de la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno (ver sección "Niños y recién nacidos prematuros" más arriba).

Uso concomitante de alcohol y depresores del SNC:

Debe evitarse el uso concomitante de midazolam con alcohol y/o depresores del SNC. Tal uso concomitante tiene el potencial de aumentar los efectos clínicos del midazolam, posiblemente causando sedación severa o depresión respiratoria clínicamente relevante (ver sección 4.5).

Riesgo derivado del uso concomitante de opioides:

El uso concomitante de Midazolam Accord y opioides puede dar lugar a sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o fármacos relacionados como Midazolam Accord con opioides se debe reservar a aquellos pacientes para los que no hay alternativas de tratamiento posibles. Si se decide prescribir de forma concomitante Midazolam con opioides, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible (ver también las recomendaciones generales de dosis en la sección 4.2).

Se debe controlar estrechamente a los pacientes en cuanto a signos o síntomas de depresión respiratoria y sedación. Se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores (cuando aplique) de estar atentos a estos síntomas (ver sección 4.5).

Antecedentes médicos de alcoholismo o abuso de fármacos:

El midazolam, al igual que otras benzodiazepinas, debe evitarse en pacientes con antecedentes médicos de abuso de alcoholismo o abuso de fármacos.

Criterios para el alta

Después de recibir midazolam, los pacientes sólo serán dados de alta cuando así lo recomiende el médico responsable del tratamiento y si van acompañados de una persona que los atienda. Se recomienda que el paciente regrese a casa acompañado después del alta.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, está esencialmente 'libre de sodio'.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

El midazolam es metabolizado por CYP3A4.

Los inhibidores y los inductores de CYP3A tienen el potencial de aumentar y disminuir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas y, por tanto, los efectos del midazolam, por lo que se requiere realizar ajustes de dosis en consecuencia.

Las interacciones farmacocinéticas con los inhibidores o inductores de CYP3A4 son más pronunciadas con la administración oral de midazolam en comparación con la administración intravenosa, concretamente porque CYP3A4 también está presente en la parte superior del tracto gastrointestinal. Esto se debe a que para la vía oral, tanto el aclaramiento sistémico como la disponibilidad se ven alterados, mientras que con la vía parenteral sólo se altera el aclaramiento sistémico.

Después de la administración de una dosis única de midazolam i.v., la consecuencia sobre el efecto clínico máximo debida a la inhibición de CYP3A4 será menor, mientras que la duración del efecto puede prolongarse. Sin embargo, después de la administración prolongada de midazolam, tanto la magnitud como la duración del efecto estarán aumentados en presencia de inhibición de CYP3A4.

No hay estudios disponibles sobre la modulación de CYP3A4 en la farmacocinética del midazolam después de la administración rectal e intramuscular. Cabe esperar que estas interacciones sean menos pronunciadas para la vía rectal que para la vía oral debido a que el tracto gastrointestinal no se ve afectado, mientras que después de la administración intramuscular, los efectos de la modulación de CYP3A4 no deberían diferir sustancialmente de los observados con midazolam i.v.

Por lo tanto, se recomienda vigilar cuidadosamente los efectos clínicos y las constantes vitales durante el uso de midazolam, teniendo en cuenta que pueden ser más potentes y duraderos después de la administración concomitante de un inhibidor de CYP3A4, si se administra sólo una vez. En particular, la administración de perfusiones de midazolam a dosis altas o a largo plazo a pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4, por ejemplo en cuidados intensivos, puede dar lugar a efectos hipnóticos prolongados, retraso en la recuperación y depresión respiratoria, por lo que requiere ajustes de dosis.

Con respecto a la inducción, hay que considerar que el proceso de inducción requiere varios días para llegar a su máximo efecto y también varios días para disiparse. Contrariamente a un tratamiento de varios días con un inductor, cabe esperar que un tratamiento a corto plazo provoque una interacción menos evidente con el midazolam. Sin embargo, para los inductores potentes no puede descartarse una inducción relevante incluso después de su administración a corto plazo.

El midazolam no afecta a la farmacocinética de otros fármacos.

Fármacos que inhiben CYP3A

Antifúngicos azólicos

- El ketoconazol aumentó 5 veces las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso mientras que la semivida terminal aumentó aproximadamente 3 veces. Si el midazolam parenteral se administra conjuntamente con el potente inhibidor de CYP3A ketoconazol, debe hacerse en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o similar que garantice una estrecha vigilancia clínica y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar el escalonamiento y ajuste de la dosis, especialmente si se administra más de una única dosis i.v. de midazolam. La misma recomendación también es aplicable a otros antifúngicos azólicos (ver más adelante), dado que se ha notificado el aumento de los efectos sedantes del midazolam i.v., aunque en menor magnitud.
- El voriconazol aumentó 3 veces la exposición del midazolam i.v. mientras que la semivida de eliminación aumentó alrededor de 3 veces.

- El fluconazol y el itraconazol aumentaron de 2 a 3 veces las concentraciones plasmáticas del midazolam i.v., además de aumentar la semivida terminal 2,4 veces en el caso del itraconazol y 1,5 veces en el caso del fluconazol.
- El posaconazol aumentó las concentraciones plasmáticas del midazolam i.v. aproximadamente 2 veces.
- Se debe tener en cuenta que si el midazolam se administra por vía oral, su exposición será drásticamente superior a la mencionada arriba, especialmente con ketoconazol, itraconazol y voriconazol.

Midazolam Accord no está indicado para su administración por vía oral.

Antibióticos macrólidos

- La eritromicina aumentó las concentraciones plasmáticas del midazolam i.v. en torno a 1,6-2 veces, con un aumento de la semivida terminal del midazolam de 1,5 a 1,8 veces.
- La claritromicina aumentó las concentraciones plasmáticas del midazolam hasta 2,5 veces, con un aumento de la semivida terminal de 1,5 a 2 veces.

Información adicional sobre el midazolam oral

- Roxitromicina: Si bien no hay información disponible sobre la roxitromicina con midazolam i.v., el leve efecto sobre la semivida terminal de los comprimidos orales de midazolam, con un incremento del 30%, indica que los efectos de la roxitromicina sobre el midazolam intravenoso pueden ser leves.

Inhibidores de la proteasa del VIH

Saquinavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH: La administración concomitante con inhibidores de la proteasa puede provocar un gran aumento en la concentración del midazolam. Tras la administración conjunta de lopinavir potenciado con ritonavir, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso aumentaron 5,4 veces, con un aumento similar en la semivida terminal. Si el midazolam parenteral se administra de forma concomitante con inhibidores de la proteasa del VIH, el entorno de tratamiento debe seguir las condiciones descritas en la sección anterior para antifúngicos azólicos, como el ketoconazol.

Información adicional sobre el midazolam oral

En base a los datos de otros inhibidores de CYP3A4, cabe esperar que las concentraciones plasmáticas del midazolam sean significativamente más altas cuando el midazolam se administra por vía oral. Por tanto, no deben administrarse inhibidores de la proteasa de forma concomitante con midazolam administrado por vía oral.

Bloqueantes de los canales de calcio

- Diltiazem: Una dosis única de diltiazem aumentó las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso en alrededor de un 25% y la semivida terminal se prolongó en un 43%.

Información adicional sobre el midazolam oral

- El verapamilo y el diltiazem aumentaron las concentraciones plasmáticas del midazolam oral 3 y 4 veces, respectivamente. La semivida terminal del midazolam se incrementó en un 41% y 49%, respectivamente.

Diversos fármacos / plantas medicinales

- La atorvastatina demostró un aumento de 1,4 veces de las concentraciones plasmáticas del midazolam i.v. en comparación con el grupo control.

Información adicional sobre el midazolam oral

- La nefazodona aumentó 4,6 veces las concentraciones plasmáticas del midazolam oral, con un aumento de la semivida terminal de 1,6 veces.
- El aprepitant aumentó 3,3 veces las concentraciones plasmáticas del midazolam oral de forma dependiente de la dosis después de 80 mg/día, con un aumento de la semivida terminal de aproximadamente 2 veces.

Fármacos inductores de CYP3A

- La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso en un 60% aproximadamente después de 7 días de administración de rifampicina 600 mg v.o. La semivida terminal se redujo en aproximadamente un 50%-60%.

Información adicional sobre el midazolam oral

- La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas del midazolam oral en un 96% en sujetos sanos y sus efectos psicomotores se perdieron casi por completo.
- Carbamazepina/fenitoína: La administración de dosis múltiples de fenitoína o carbamazepina redujo las concentraciones plasmáticas del midazolam oral hasta un 90% y la semivida terminal en un 60%.
- Efavirenz: El aumento de 5 veces del cociente entre midazolam y su metabolito α -hidroximidazolam generado por CYP3A4 confirma su efecto inductor de CYP3A4.

Plantas medicinales y alimentos

- La hierba de San Juan o hipérico disminuyó las concentraciones plasmáticas del midazolam en un 20%-40% aproximadamente, con una disminución de la semivida terminal de alrededor del 15%-17%. Dependiendo del extracto de hipérico, el efecto inductor de CYP3A4 puede variar.

Interacciones medicamentosas farmacodinámicas

La administración concomitante de midazolam con otros sedantes/hipnóticos y agentes depresores del SNC, incluido el alcohol, es probable que produzca un aumento de la sedación y la depresión respiratoria. Entre ellos se incluyen los derivados opiáceos (en su uso como analgésicos, antitusivos o tratamientos sustitutivos), antipsicóticos, otras benzodiazepinas utilizadas como ansiolíticos o hipnóticos, barbitúricos, propofol, ketamina, etomidato, antidepressivos sedantes, antihistamínicos H1 no recientes y antihipertensivos de acción central.

El alcohol puede aumentar notablemente el efecto sedante del midazolam. Se recomienda encarecidamente no consumir alcohol en caso de administración de midazolam (ver sección 4.4).

Opioides:

El uso concomitante de medicamentos como las benzodiazepinas o fármacos relacionados como Midazolam Accord con opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresivo adicional sobre el SNC. La dosificación y duración del uso concomitante debe ser limitada (ver sección 4.4).

El midazolam disminuye la concentración alveolar mínima (MAC) de los anestésicos inhalatorios.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización 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 en los dos primeros trimestres de embarazo.

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

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

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

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

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Midazolam Accord sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

La sedación, amnesia, alteración de la atención y alteración de la función muscular pueden afectar de manera adversa a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Antes de administrar midazolam se debe advertir al paciente que no conduzca ni utilice maquinaria hasta haberse recuperado por completo. El médico deberá decidir cuándo pueden reanudarse estas actividades. Se recomienda que el paciente esté acompañado cuando vuelva a casa después del alta.

4.8. Reacciones adversas

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

Las categorías de las frecuencias son las siguientes:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes : $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raras: $< 1/10.000$

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

<i>Trastornos del sistema inmunológico:</i>	
frecuencia no conocida	Hipersensibilidad, angioedema, shock anafiláctico
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	
frecuencia no conocida	Estados de confusión, euforia y alucinaciones. Agitación*, hostilidad*, ira*, agresividad*, excitación*. Dependencia física y síndrome de retirada Abuso
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
frecuencia no conocida	Movimientos involuntarios (incluyendo movimientos tónico/clónicos y temblor muscular*) e hiperactividad. Sedación (prolongada y post-quirúrgica), disminución de la alerta, somnolencia, cefalea, vértigos, ataxia, amnesia anterógrada** cuya

	duración está directamente relacionada con la dosis administrada. Se han notificado convulsiones en niños prematuros y en recién nacidos. Convulsiones después de la retirada
<i>Trastornos cardíacos:</i>	
frecuencia no conocida	Parada cardíaca, bradicardia
<i>Trastornos vasculares:</i>	
frecuencia no conocida	Hipotensión, vasodilatación, tromboflebitis, trombosis
<i>Trastornos respiratorios:</i>	
frecuencia no conocida	Depresión respiratoria, apnea, parada respiratoria, disnea, laringoespasma, hipo
<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	
frecuencia no conocida	Náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
frecuencia no conocida	Erupción cutánea, urticaria y prurito
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i>	
frecuencia no conocida	Fatiga, eritema y dolor en el lugar de inyección
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:</i>	
frecuencia no conocida	Caídas y fracturas***
<i>Circunstancias sociales:</i>	
frecuencia no conocida	Conducta agresiva*

*Este tipo de reacciones paroxísticas se han notificado principalmente entre los niños y los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4)

** La amnesia anterógrada puede persistir al final del procedimiento y en casos aislados se ha descrito amnesia prolongada (ver sección 4.4)

*** Ha habido notificaciones de caídas y fracturas en usuarios de benzodiazepinas. El riesgo de caídas y fracturas es mayor en aquellos pacientes que tomen concomitantemente otros medicamentos sedantes (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.

Dependencia: el uso de midazolam -incluso en dosis terapéuticas- puede desarrollar dependencia física. Después de una administración IV prolongada, la interrupción, especialmente si se realiza de forma brusca, puede ir acompañada de síndrome de retirada, incluyendo convulsiones (ver sección 4.4). Se han notificado casos de abuso.

Se han producido reacciones adversas cardiorrespiratorias graves. 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 (ver sección 4.4).

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Al igual que otras benzodiazepinas, el midazolam causa somnolencia, ataxia, nistagmo y disartria. La sobredosis con midazolam rara vez pone en peligro la vida si el medicamento se toma solo, pero puede dar lugar a arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y, en raras ocasiones, coma. El coma, en caso de producirse, dura generalmente unas pocas horas, pero puede ser más prolongado y cíclico, en particular en pacientes ancianos. Los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas son más graves en pacientes con enfermedades respiratorias.

Las benzodiazepinas aumentan los efectos de otros depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol.

Tratamiento

Controlar las constantes vitales del paciente e instaurar medidas de soporte según lo indicado por el estado clínico del paciente. En particular, los pacientes pueden necesitar tratamiento sintomático para los efectos cardiorrespiratorios o del sistema nervioso central.

Si se toma por vía oral, se debe evitar una mayor absorción mediante un método apropiado, por ejemplo, tratamiento en el plazo de 1-2 horas con carbón activado. Si se utiliza carbón activado, se deben proteger las vías respiratorias en los pacientes con somnolencia. En caso de ingestión mixta, puede considerarse el lavado gástrico, aunque no como una medida de rutina.

Si la depresión del SNC es intensa, se considerará el uso de flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas. Éste sólo debe ser administrado en condiciones de estrecha vigilancia. Tiene una semivida corta (alrededor de una hora), por lo tanto, los pacientes tratados con flumazenil deberán someterse a vigilancia después de que sus efectos hayan desaparecido. El flumazenil se utilizará con extrema precaución en presencia de fármacos que reducen el umbral convulsivo (por ejemplo, antidepressivos tricíclicos). Consulte la información de prescripción del flumazenil para obtener más información sobre el uso correcto de este fármaco.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

El midazolam es un derivado del grupo de las imidazobenzodiazepinas. La base libre es una sustancia lipófila con baja solubilidad en agua.

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

El efecto farmacológico del midazolam se caracteriza por una duración corta a causa de la transformación metabólica rápida. El midazolam tiene un potente efecto sedante e inductor del sueño. También ejerce un efecto ansiolítico, anticonvulsivante y relajante muscular.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción después de la inyección intramuscular

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

Absorción después de la administración rectal

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

Distribución

Tras la inyección intravenosa de midazolam, la curva de concentración plasmática-tiempo muestra una o dos fases diferenciadas de distribución. El volumen de distribución en estado estacionario es de 0,7-1,2 l/kg.

El midazolam se une a las proteínas plasmáticas en un 96%-98%. La principal fracción de unión a las proteínas plasmáticas es atribuible a la albúmina. Existe un paso lento y no significativo del midazolam hacia el líquido cefalorraquídeo. En los seres humanos, se ha comprobado que el midazolam atraviesa la placenta y entra en la circulación fetal lentamente. En la leche humana se han encontrado pequeñas cantidades de midazolam.

Metabolismo

El midazolam es catabolizado casi completamente mediante biotransformación. Se ha calculado que la fracción de la dosis eliminada 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 son el 12% de las del compuesto original. El alfa-hidroximidazolam es farmacológicamente activo; sin embargo, contribuye sólo de manera mínima (aproximadamente el 10%) a los efectos del midazolam intravenoso.

Eliminación

En voluntarios sanos, la semivida de eliminación del midazolam es de 1,5-2,5 horas. El aclaramiento plasmático es de 300-500 ml/min. Midazolam se excreta principalmente por vía renal (60%-80% de la dosis inyectada) y se recupera como alfa-hidroximidazolam conjugado con glucurónido. 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. La cinética de eliminación del midazolam es la misma para la perfusión intravenosa y la inyección en bolo.

Farmacocinética en pacientes de alto riesgo

Ancianos

En los adultos mayores de 60 años, la semivida de eliminación puede prolongarse hasta cuatro veces.

Población pediátrica

La tasa de absorción rectal en los niños es similar a la de los adultos, pero la biodisponibilidad es más baja (5%-18%). La semivida de eliminación después de la administración intravenosa o rectal es más corta en niños de 3-10 años (1-1,5 horas), en comparación con la de los adultos. La diferencia se debe al elevado aclaramiento metabólico en los niños.

Recién nacidos

En recién nacidos, la semivida de eliminación es de 6-12 horas en promedio, lo que probablemente se debe a la inmadurez hepática; además, el aclaramiento está disminuido (ver sección 4).

Obesidad

La semivida media es mayor en los pacientes obesos que en los no obesos (5,9 horas en comparación con 2,3 horas). Esto se debe a un aumento de aproximadamente el 50% del volumen de distribución corregido

según el peso corporal total. La diferencia en el aclaramiento entre los pacientes obesos y los no obesos no es significativa.

Pacientes con insuficiencia hepática

La semivida de eliminación en pacientes cirróticos puede ser más prolongada y el aclaramiento menor en comparación con voluntarios sanos (ver sección 4).

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes en estado crítico

En pacientes en estado crítico, la semivida de eliminación del midazolam es hasta seis veces más prolongada.

Pacientes con insuficiencia cardiaca

La semivida de eliminación es más prolongada en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva en comparación con los voluntarios sanos (ver sección 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No hay más datos preclínicos relevantes para el médico más allá de la información que figura en otras secciones del resumen de las características del producto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro sódico
Ácido clorhídrico concentrado (para el ajuste de pH)
Hidróxido sódico (para el ajuste de pH)
Agua para inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Midazolam Accord no debe diluirse con dextrano al 6% p/v (con cloruro sódico al 0,9%) en glucosa. Midazolam Accord no debe mezclarse con soluciones alcalinas para inyección. El midazolam precipita en soluciones que contienen bicarbonato sódico.

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6.

6.3. Periodo de validez

4 años.

Período de validez después de la dilución

Se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica en condiciones de uso de las diluciones durante 24 horas a temperatura ambiente (15°C-25°C) o durante 3 días a 2°C-8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente.

Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de conservación en condiciones de uso y las condiciones previas al uso serán responsabilidad del usuario y por lo general no serán más de 24 horas a 2°C-8°C, salvo cuando la dilución ha tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Midazolam Accord 1 mg/ml se acondiciona en ampollas transparentes de 5 ml de tipo I con una banda blanca y una banda azul y un punto de rotura blanco. Una caja contiene 10 ampollas.

Las ampollas están disponibles en envase tipo blíster/bandeja.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Compatible con las siguientes soluciones para perfusión

- Solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%)
- Solución de glucosa 50 mg/ml (5%)
- Solución de glucosa 100 mg/ml (10%)
- Solución de fructosa 50 mg/ml (5%)
- Solución de Ringer
- Solución de Hartmann

Midazolam Accord ha sido concebido para un solo uso. Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de conformidad con las disposiciones locales.

La solución inyectable o para perfusión debe ser examinada visualmente antes de su administración. Sólo se utilizarán aquellas soluciones sin partículas visibles.

En caso de perfusión intravenosa continua, Midazolam Accord puede diluirse en el rango de 0,015 a 0,15 mg por ml con una de las soluciones mencionadas arriba.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center
Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6ª planta
08039 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72015

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

Octubre 2010/Septiembre 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2018