

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Midazolam Accord 5 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 midazolam hidrocloreto).

Presentaciones	1 ml	3 ml	10 ml
Cantidad de midazolam	5 mg	15 mg	50 mg

Excipiente(s) con efecto conocido

Contiene 1,96 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 170 mOsm/kg y 230 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

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. Las dosis estándares se proporcionan en la tabla 1 y los detalles adicionales se proporcionan en el texto que sigue a la tabla.

**Tabla 1. Dosis estándares de midazolam:**

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

Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos	<b>Intravenosa</b> 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	<b>Intravenosa en neonatos de edad gestacional &lt; 32 semanas</b> 0,03mg/kg/h <b>intravenosa en neonatos &gt; 32 semanas y niños hasta 6 meses</b> 0,06 mg/kg/h <b>intravenosa en pacientes &gt; 6 meses de edad</b> 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, midazolam se administra por vía intravenosa. La dosis se debe individualizar y ajustar, y no se debe administrar 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, se pueden administrar 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 se debe administrar lentamente, a una velocidad de aproximadamente 1 mg cada 30 segundos.

En los adultos menores de 60 años, la dosis de inicio 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.

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 se debe ajustar 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 de inicio 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.

Midazolam también puede administrarse en combinación con anticolinérgicos. Para esta indicación, 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 se debe reducir. La dosis habitual es de 2-3 mg.

### Pacientes pediátricos

#### *Neonatos 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 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, 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.

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

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: se deben administrar 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 de 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.

#### *Neonatos 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 neonatos con una edad gestacional ≤ 32 semanas, o 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) en los neonatos con una edad gestacional > 32 semanas y en los niños de hasta 6 meses.

En niños prematuros, neonatos 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, se debe administrar 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. 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 prematuros, neonatos 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 grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml / min), midazolam puede ir acompañado de una sedación más pronunciada y prolongada, posiblemente incluyendo depresión respiratoria y cardiovascular clínicamente relevante. Por lo tanto, midazolam se debe dosificar cuidadosamente en esta población de pacientes y valorar para obtener el efecto deseado (ver sección 4.4). En pacientes con fallo renal (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min), la farmacocinética de 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 1'-hidroximidazolam glucurónico. (Ver las secciones 4.4 y 5.2).

##### Insuficiencia hepática

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

##### Población pediátrica

Ver más arriba y sección 4.4.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a los benzodiazepinas o 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 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).

Los benzodiazepinas no se recomiendan para el tratamiento primario de enfermedades psicóticas.

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 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 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.
- Pacientes con disfunción hepática (los benzodiacepinas pueden precipitar o exacerbar la encefalopatía en pacientes con insuficiencia hepática grave)
- Pacientes con disfunción cardíaca.
- 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 UCI.

#### *Dependencia*

Cuando 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, diarrea, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, insomnio de rebote, cambios del estado de ánimo, alucinaciones y convulsiones. En casos severos, pueden ocurrir los siguientes síntomas: despersonalización, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, el ruido y el contacto físico. 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*

La amnesia anterógrada puede ocurrir con dosis terapéuticas (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, con el riesgo aumentando a dosis más altas. 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 midazolam se ha comunicado la aparición de reacciones paradójicas, como inquietud, agitación, irritabilidad, movimientos involuntarios (incluso convulsiones tónico-clónicas y temblores musculares), hiperactividad, hostilidad, ilusión, ira, agresividad, ansiedad, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos del comportamiento, 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 pacientes de edad avanzada. En el caso de estas reacciones, se debe considerar la interrupción del medicamento.

#### *Eliminación alterada de midazolam*

La eliminación de 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 cardiaco bajo y en recién nacidos (ver sección 5.2).

#### *Apnea del sueño*

Las ampollas de midazolam se deben usar con extrema precaución en pacientes con síndrome de apnea del sueño y los pacientes deben ser monitoreados regularmente.

#### *Prematuros y recién nacidos*

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 de 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, 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 de midazolam, posiblemente causando sedación severa que podría resultar un coma o muerte o depresión respiratoria clínicamente relevante (ver sección 4.5).

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:*

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.

#### *Sodio*

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*

Midazolam es metabolizado por CYP3A4 y CYP3A5.

Los inhibidores y los inductores de CYP3A tienen el potencial de aumentar y disminuir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas y, por tanto, los efectos de 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 de 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.

Cuando se administra conjuntamente con un inhibidor de CYP3A4, los efectos clínicos de midazolam pueden ser más fuertes y duraderos, y se puede requerir una dosis más baja. 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. Se recomienda controlar cuidadosamente los efectos clínicos y los signos vitales durante el uso de midazolam con un inhibidor de CYP3A4.

El efecto de midazolam puede ser más débil y de menor duración cuando se administra juntamente con un inductor de CYP3A y se puede requerir una dosis más alta.

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 midazolam. Sin embargo, para los inductores potentes no puede descartarse una inducción relevante incluso después de su administración a corto plazo.

Midazolam no afecta a la farmacocinética de otros fármacos.

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

### Medicamentos que inhiben el CYP3A

#### *Antifúngicos azólicos:*

- Ketoconazol y el voriconazol aumentaron las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en 5 y 3-4 veces, respectivamente, mientras que la vida media terminal aumentó en aproximadamente 3 veces. Si midazolam parenteral se administra conjuntamente con estos inhibidores potentes de CYP3A, debe realizarse en una UCI o en un entorno similar que garantice una estrecha monitorización clínica y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión

respiratoria y / o sedación prolongada.

- Se debe considerar la dosificación escalonada y el ajuste de la dosis, especialmente si hay más de un i.v. Se administra una dosis de midazolam. La misma recomendación puede aplicarse también para otros antifúngicos azólicos, ya que los efectos sedantes aumentados de i.v. midazolam, aunque menor, se informan. Fluconazol y el itraconazol aumentaron las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía intravenosa en 2-3 veces, asociado con un aumento de la vida media terminal en 2.4 veces para el itraconazol y 1.5 veces para el fluconazol.
- Posaconazol aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en aproximadamente 2 veces.

Se debe tener en cuenta que si midazolam se administra por vía oral, su exposición será drásticamente superior a las mencionadas anteriormente, especialmente con ketoconazol, itraconazol, voriconazol.

Las ampollas de midazolam no están indicadas para administración oral.

#### *Antibióticos macrólidos*

- Eritromicina dio como resultado un aumento en las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en aproximadamente 1.6-2 veces asociado con un aumento de la vida media terminal de midazolam en 1.5-1.8 veces.
- Claritromicina aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam en hasta 2.5 veces, asociada con un aumento en la vida media terminal en 1.5-2 veces.

#### Información adicional de midazolam oral

- Telitromicina aumentó los niveles plasmáticos de midazolam oral 6 veces.
- Roxitromicina: si bien no hay información sobre roxitromicina con i.v. Midazolam está disponible, el efecto leve sobre la vida media terminal de la tableta oral de midazolam, que aumenta en un 30%, indica que los efectos de la roxitromicina en midazolam intravenoso pueden ser menores.

#### *Anestésicos intravenosos:*

La disposición de midazolam intravenoso también fue modificada por el propofol intravenoso, el AUC y la vida media de midazolam intravenoso aumentó 1,6 veces.

#### *Inhibidores de la proteasa:*

- Saquinavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana): La administración conjunta con inhibidores de la proteasa puede causar un gran aumento en la concentración de midazolam. Tras la administración conjunta con lopinavir potenciado con ritonavir, el plasma.  
Las concentraciones de midazolam intravenoso aumentaron en 5,4 veces, asociado con un aumento similar en la vida media terminal.  
Si midazolam parenteral se administra conjuntamente con inhibidores de la proteasa del VIH, se deben seguir los consejos dados anteriormente para los antifúngicos azólicos, el ketoconazol y el voriconazol.
- Inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC): Boceprevir y telaprevir reducen el aclaramiento de midazolam. Este efecto resultó en un aumento de 3,4 veces del AUC de midazolam después de i.v. administración y prolonga su vida media de eliminación 4 veces.

#### Información adicional de midazolam oral

- Basándose en los datos de otros inhibidores de la CYP3A4, se espera que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente mayores cuando se administra midazolam por vía oral. Por lo tanto, los inhibidores de la proteasa no deben coadministrarse con midazolam administrado por vía oral.

#### *Bloqueadores de los canales de calcio*

- Diltiazem: una dosis única de diltiazem administrada a pacientes sometidos a un bypass de arteria coronaria aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en aproximadamente un 25% y la vida media terminal se prolongó en un 43%. Esto fue menor que el aumento de 4 veces visto después de la administración oral de midazolam.

#### Información de midazolam oral

- Verapamilo aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam oral en 3 veces. La vida media terminal de midazolam aumentó en un 41%.

#### *Antagonistas del receptor histamina-2*

- Cimetidina aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam en estado estacionario en un 26%.

#### *Diversos fármacos / hierbas*

- Atorvastatina dio como resultado un aumento de 1,4 veces en las concentraciones plasmáticas de i.v. midazolam en comparación con el grupo control.
- Fentanilo intravenoso es un inhibidor débil de la eliminación de midazolam: AUC y vida media de i.v. Midazolam aumentó 1,5 veces en presencia de fentanilo.

#### Información de midazolam oral

- La nefazodona aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam oral en 4,6 veces con un aumento de su vida media terminal en 1,6 veces.
- Inhibidores de la tirosina quinasa han demostrado ser inhibidores potentes del CYP3A4 in vitro (imatinib, lapatinib) o in vivo (idelalisib). Después de la administración concomitante de idelalisib, la exposición oral a midazolam aumentó en un promedio de 5.4 veces.
- Antagonistas del receptor NK1 (aprepitant, netupitant, casoprepitant) aumentaron de forma dependiente de la dosis las concentraciones plasmáticas de midazolam oral hasta aproximadamente 2,5-3,5 veces y aumentaron la vida media terminal en aproximadamente 1,5-2 veces.
- Para una serie de fármacos o hierbas medicinales, se observó una interacción débil con la eliminación de midazolam con cambios concomitantes en su exposición (< 2 veces el cambio en el AUC) (everolimus, ciclosporina, simeprevir, propiverina). Se espera que estas interacciones débiles se atenúen aún más tras la administración i.v.
- La fluvoxamina aumentó ligeramente las concentraciones plasmáticas de midazolam oral (28%), al tiempo que duplicó la vida media.
- La clorzoxazona disminuye la relación entre el metabolito generado por el CYP3A 1-hidroximidazolam (también conocido como alfa-hidroximidazolam) y midazolam debido a su efecto inhibidor del CYP3A.

#### Medicamentos que inducen CYP3A

- Rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en aproximadamente un 60% después de 7 días de rifampicina 600 mg o.d. La vida media terminal disminuyó en aproximadamente 50-60%.
- Ticagrelor es un inductor débil de CYP3A y solo tiene pequeños efectos sobre las exposiciones administradas por vía intravenosa de midazolam (-12%) y 4-hidroximidazolam (-23%).

#### Información de midazolam oral

- Rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam oral en un 96% en sujetos sanos y sus efectos psicomotores se perdieron casi por completo.
- Carbamazepina, fenitoína: dosis repetidas de carbamazepina o fenitoína produjeron una disminución de las concentraciones plasmáticas de midazolam oral en hasta un 90% y un acortamiento de la vida media terminal en un 60%.

- La inducción muy fuerte de CYP3A4 observada después de mitotano o enzalutamida resultó en una disminución profunda y duradera de los niveles de midazolam en pacientes con cáncer. El AUC del midazolam administrado por vía oral se redujo al 5% y al 14% de los valores normales, respectivamente.
- Clobazam y Efavirenz son inductores débiles del metabolismo del midazolam y reducen el AUC del compuesto original en aproximadamente un 30%. Hay un aumento resultante de 4-5 veces en la relación del metabolito activo (1'-hidroximidazolam) al compuesto original, pero se desconoce su importancia clínica.
- Vemurafenib modula las isoenzimas CYP e induce CYP3A4 levemente: la administración de dosis repetidas dio como resultado una disminución media de la exposición oral a midazolam del 39% (hasta 80% en individuos).

#### *Hierbas y comida*

- La hierba de San Juan disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam en aproximadamente un 20-40%, asociadas con una disminución en la vida media terminal de aproximadamente un 15-17%. Dependiendo del extracto específico de hierba de San Juan, el efecto inductor de CYP3A4 puede variar.
- El extracto de raíz de Echinacea purpurea reduce las concentraciones plasmáticas iv. de midazolam en un 20% (AUC), y su vida media con aproximadamente un 42%.

#### Información de midazolam oral

La quercetina (también contenida en el ginkgo biloba) y el panax ginseng tienen efectos inductores de enzimas débiles y una exposición reducida al midazolam después de su administración oral en aproximadamente un 20-30%.

#### *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 de midazolam. Se recomienda encarecidamente no consumir alcohol en caso de administración de midazolam (ver sección 4.4).

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

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### *Embarazo*

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. Se ha sugerido un mayor riesgo de malformación congénita asociada con el uso de benzodiazepinas durante el primer trimestre del 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.

#### *Lactancia*

Midazolam pasa en pequeñas cantidades a la leche materna. Se deberá aconsejar a las madres en período de lactancia que interrumpen 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.

Si no se duerme lo suficiente o se consume alcohol, la probabilidad de alteración del estado de alerta puede aumentar (ver sección 4.5).

#### **4.8. Reacciones adversas**

La Tabla 4 resume los efectos no deseados que se han informado (frecuencia no conocida, no se puede estimar a partir de los datos disponibles) cuando se inyecta midazolam:

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)

**Tabla 2: Resumen de reacciones adversas.**

<i>Trastornos del sistema inmunológico:</i>	
Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad, angioedema, shock anafiláctico
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	
Frecuencia no conocida	Estados de confusión, desorientación, trastornos emocionales y anímicos y cambios en la libido. Dependencia física y síndrome de retirada Abuso Reacciones paradójicas * incluyendo; inquietud, agitación, irritabilidad, nerviosismo, hostilidad, ira, agresividad, ansiedad, pesadillas, sueños anormales, alucinaciones, psicosis, conducta inapropiada y otros efectos adversos del comportamiento, excitación paroxística

<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Frecuencia no conocida	<p>Movimientos involuntarios (incluyendo movimientos tónicos/clónicos y temblor muscular*) e hiperactividad.</p> <p>Sedación (prolongada y post-quirúrgica), disminución de la alerta, somnolencia, cefalea, vértigos, ataxia, amnesia anterógrada** cuya duración está directamente relacionada con la dosis administrada.</p> <p>Se han notificado convulsiones en niños prematuros y en recién nacidos.</p> <p>Convulsiones después de la retirada</p>
<i>Trastornos cardíacos:</i>	
Frecuencia no conocida	Parada cardíaca, bradicardia, , Síndrome de Kounis****
<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.

\*\*\*\*especialmente tras la administración parenteral

Insuficiencia renal: existe una mayor probabilidad de reacciones adversas al fármaco en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

*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, 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.



### Mecanismo de acción

Las acciones centrales de las benzodiazepinas están mediadas por una mejora de la neurotransmisión GABAérgica en las sinapsis inhibitorias. En presencia de benzodiazepinas, la afinidad del receptor GABA por el neurotransmisor aumenta a través de la modulación alostérica positiva que resulta en una acción incrementada de GABA liberado en el flujo de iones de cloruro transmembrana postsináptico

Químicamente, midazolam es un derivado del grupo imidazobenzodiazepina. A pesar de que la base libre es una sustancia lipofílica con baja solubilidad en agua el nitrógeno básico en la posición 2 del sistema de anillo de imidazobenzodiazepina permite que el ingrediente activo de midazolam forme sales solubles en agua con ácidos, produciendo una solución inyectable estable y bien tolerada. A pH fisiológico, el anillo de diazepina se cierra y se forma la base libre, dando como resultado una sustancia lipofílica con un inicio de acción rápido. La rápida transformación metabólica y la redistribución son razones clave para la corta duración de los efectos.

### Efectos farmacodinámicos

Midazolam tiene efectos hipnóticos y sedantes caracterizados por un inicio rápido y corta duración. También ejerce efectos ansiolíticos, anticonvulsivos y relajantes musculares. Midazolam altera la función psicomotora después de dosis únicas y / o múltiples, pero causa cambios hemodinámicos mínimos. 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

#### Absorción después de la inyección intramuscular

La absorción de 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, midazolam se absorbe rápidamente. La concentración plasmática máxima se alcanza en aproximadamente 30 minutos. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 50%.

### Distribución

Cuando se inyecta midazolam i.v., la curva de concentración plasmática-tiempo muestra una o dos fases de disposición distintas. El volumen de distribución en estado estacionario es 0,7-1,2 l / kg. El 96-98% de midazolam se une a las proteínas plasmáticas. La principal proteína de unión es la albúmina. Hay un paso lento e insignificante de midazolam al líquido cefalorraquídeo. En humanos, se ha demostrado que midazolam atraviesa la placenta lentamente y entra en la circulación fetal. Se encuentran pequeñas cantidades de midazolam en la leche humana. Midazolam no es un sustrato para ninguno de los transportadores de drogas probados hasta ahora (transportador de flujo de salida celular: glicoproteína P; transportadores de absorción celular: OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3.1, OATP1B3.2, OATP2B1 y rOatp1b2, que se encuentra solo en ratas).

### Biotransformación

Midazolam se elimina casi por completo por biotransformación. Se ha estimado que la fracción de la dosis extraída por el hígado es del 30-60%. Midazolam es hidroxilado por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y el principal metabolito urinario y plasmático es el 1'-hidroximidazolam (también conocido como alfa-hidroximidazolam). Las concentraciones plasmáticas de 1'-hidroximidazolam son el 12% de las del compuesto original. El 1'-hidroximidazolam es farmacológicamente activo, pero contribuye solo mínimamente (alrededor del 10%) a los efectos de midazolam intravenoso.

### Eliminación

En sujetos de prueba jóvenes y sanos, la vida media de eliminación de midazolam varía de 1.5 a 2.5 horas. La vida media de eliminación del metabolito es inferior a 1 hora; por lo tanto, después de la administración de midazolam, la concentración del compuesto original y el metabolito principal disminuye en paralelo. El aclaramiento plasmático de midazolam está en el rango de 300 a 500 ml / min. Los metabolitos de midazolam se excretan principalmente por vía renal (60 - 80% de la dosis inyectada) y se recuperan como glucuroconjugado 1'-hidroximidazolam. Menos del 1% de la dosis se recupera en la orina como fármaco inalterado. La semivida de eliminación del alfa-hidroxi-midazolam es inferior a 1 hora.

Cuando midazolam es administrado por perfusión intravenosa, su cinética de eliminación no difiere de la que siguen a la inyección en bolo. Las administraciones repetidas de midazolam no inducen enzimas metabolizadoras de fármacos.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### Pacientes de edad avanzada

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 es consistente con un aumento del aclaramiento metabólico en los niños.

#### Neonatos

En neonatos, 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. Los neonatos con insuficiencia hepática y renal relacionada con la asfixia corren el riesgo de generar una concentración sérica de midazolam inesperadamente alta debido a un aclaramiento significativamente menor y variable (ver sección 4.4).

#### Obesidad

La vida media media es mayor en pacientes obesos que en pacientes no obesos (5,9 frente a 2,3 horas). Esto se debe a un aumento de aproximadamente el 50% en el volumen de distribución corregido para el peso corporal total. El aclaramiento no es significativamente diferente en pacientes obesos y no obesos.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

El aclaramiento en pacientes cirróticos puede reducirse y la eliminación puede ser mayor en comparación con aquellos en voluntarios sanos (ver sección 4.4).

#### Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de midazolam no unido no se altera en pacientes con insuficiencia renal grave. El metabolito principal de midazolam farmacológicamente levemente activo, el glucurónido de 1'-hidroximidazolam, que se excreta a través del riñón, se acumula en pacientes con insuficiencia renal grave. Esta acumulación puede producir una sedación prolongada. Por lo tanto, midazolam se debe administrar cuidadosamente y valorar según el efecto deseado (ver sección 4.4).

#### Pacientes en estado crítico

La vida media de eliminación de midazolam se prolonga hasta seis veces en pacientes críticos.

#### 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 datos preclínicos de relevancia para el prescriptor que sean adicionales a los que ya están incluidos en otras secciones de la ficha técnica.

## 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. 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

Para 1 ml,

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

Para 3 ml,

Midazolam Accord 5 mg/ml se acondiciona en ampollas transparentes de 3 ml de tipo I con una banda blanca y una banda azul y un punto de rotura blanco. Una caja contiene 10 ampollas.

Para 10 ml,

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

Las ampollas están disponibles en envase tipo blíster/bandeja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **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  
Edificio Est, 6ª planta  
08039 Barcelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

72016

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

Octubre 2010/Septiembre 2013

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2024