

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Midazolam SUN 1 mg/ml solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada
Midazolam SUN 2 mg/ml solución inyectable y para perfusión en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Midazolam SUN 1 mg/ml:

Cada ml de la solución inyectable y para perfusión contiene 1 mg de midazolam.
Cada jeringa precargada de 50 ml contiene 50 mg de midazolam.

Midazolam SUN 2 mg/ml:

Cada ml de la solución inyectable y para perfusión contiene 2 mg de midazolam.
Cada jeringa precargada de 50 ml contiene 100 mg de midazolam.

Excipientes con efecto conocido:

Una jeringa precargada de 50 ml contiene 157,36 mg (6,84 mmol) de sodio. Cada ml contiene 3,15 mg (0,14 mmol) de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión

Solución transparente, de incolora a viscosa, con pH entre 2,9 y 3,7, y osmolaridad entre 230 y 290 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Midazolam es un inductor del sueño de acción breve que está indicado en adultos para la sedación en unidades de cuidados intensivos.

4.2. Posología y forma de administración

Midazolam debe ser administrado únicamente por médicos con experiencia en un lugar debidamente adecuado para la monitorización y el soporte de las funciones respiratoria y cardiovascular y por personal específicamente entrenado en el reconocimiento y manejo de posibles reacciones adversas incluida la resucitación cardiopulmonar.

Posología habitual

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

Indicación	Adultos
Sedación en la UCI	IV Dosis inicial: 0,03-0,3 mg/kg en incrementos de 1-2,5 mg Dosis de mantenimiento: 0,03-0,2 mg/kg/h

Sedación en las unidades de cuidados intensivos

El grado deseado de sedación se alcanza mediante ajuste gradual del midazolam, seguido de perfusión continua, con arreglo a las necesidades clínicas, el estado físico, la edad y los fármacos concomitantes (ver sección 4.5).

Adultos

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

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

Midazolam SUN 2 mg/ml debe usarse si se requieren dosis superiores.

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

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, con la posibilidad de que se produzca una depresión respiratoria y cardiovascular de relevancia clínica. Por consiguiente, Midazolam debe ser dosificado con precaución en este grupo de población, y se debe ajustar la dosis según el efecto deseado (ver sección 4.4). En pacientes con afectación renal (aclaramiento renal < 10 ml/min) la farmacocinética del midazolam libre tras la administración de una dosis única intravenosa es similar a la de los voluntarios sanos. Sin embargo, después de una perfusión prolongada a los pacientes en las unidades de cuidados intensivos, la duración media del efecto sedante en la población con insuficiencia renal se vio considerablemente incrementada debido a la acumulación del 1'-hidroximidazolam glucurónido (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

La afectación hepática reduce el aclaramiento del midazolam IV con el consiguiente aumento de la vida media. Por lo tanto los efectos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática pueden ser mayores y más prolongados. La dosis necesaria de midazolam puede tener que reducirse y debe realizarse una adecuada monitorización de los signos vitales (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se recomienda el uso de midazolam en niños debido a la cantidad total de midazolam contenida en las jeringas precargadas.

Forma de administración

Midazolam SUN debe administrarse por vía intravenosa.

La solución debe examinarse visualmente antes de la administración. Sólo se deben utilizar soluciones sin partículas visibles.

Se debe utilizar una jeringa precargada para un solo paciente.

Cuando midazolam SUN se utiliza para mantener la anestesia, se recomienda utilizar siempre equipos como bombas de jeringa o bombas de infusión volumétrica para controlar las dosis de perfusión.

Cuando la presentación de la jeringa precargada se utiliza en una bomba de jeringa debe garantizarse la compatibilidad adecuada. En particular, la bomba debe estar diseñada para evitar el sifón y debe tener una alarma de oclusión.

Los usuarios deben estar familiarizados con el manual del usuario de la bomba de infusión y con el uso correcto del sistema de identificación de la jeringa.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado reacciones adversas cardiorrespiratorias graves. Estos han consistido en depresión respiratoria, apnea, parada respiratoria y/o parada cardíaca. Es más probable que ocurran estos incidentes potencialmente mortales cuando la inyección se administre con demasiada rapidez o se emplee una dosis alta (ver sección 4.8).

No se recomiendan las benzodiazepinas para el tratamiento primario de la enfermedad psicótica.

Hay que ser especialmente precavido cuando se administra midazolam a pacientes de alto riesgo:

- adultos mayores de 60 años
- pacientes con enfermedades crónicas o debilitados, por ejemplo
 - pacientes con insuficiencia respiratoria crónica
 - pacientes con insuficiencia renal crónica
 - pacientes con insuficiencia hepática (las benzodiazepinas pueden precipitar o exacerbar la encefalopatía en pacientes con insuficiencia hepática grave)
 - pacientes con alteración de la función cardíaca.

Estos pacientes de alto riesgo requieren dosis menores (ver sección 4.2), y se les debe monitorizar continuamente para detectar signos precoces de alteraciones de las funciones vitales.

Hay que ser particularmente cauteloso cuando se administre midazolam a los pacientes con miastenia gravis.

Tolerancia

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

Dependencia

Cuando el midazolam se emplea para sedación prolongada en la UCI, hay que tener en cuenta que puede producir dependencia física. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; también es mayor en pacientes con un historial médico de abuso de alcohol o de drogas (ver sección 4.8).

Síntomas de abstinencia

Durante el tratamiento prolongado con midazolam en la UCI puede aparecer dependencia física. Por tanto, la interrupción brusca del tratamiento se acompañará de síntomas de abstinencia. Se pueden producir los siguientes síntomas: cefalea, diarrea, mialgias, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión, irritabilidad, trastornos del sueño, alteraciones del estado de ánimo, alucinaciones y convulsiones. En casos graves, pueden presentarse los siguientes síntomas: despersonalización, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico. Como el riesgo de síntomas de abstinencia es mayor después de suspender bruscamente el tratamiento, se recomienda disminuir las dosis de modo gradual.

Amnesia

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

Reacciones paradójicas

Se han descrito con el midazolam reacciones paradójicas, como inquietud, agitación, irritabilidad, movimientos involuntarios (convulsiones tónicas/clónicas y temblor muscular), hiperactividad, hostilidad, delirio, ira, agresividad, ansiedad, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento agresivo y otros efectos conductuales adversos, excitación paroxística y agresiones. Estas reacciones pueden producirse con dosis elevadas o cuando la inyección se administra con rapidez. Tales reacciones se caracterizan por una máxima incidencia en el caso de las personas de edad avanzada. En el caso de que se produzcan estas reacciones, debe considerarse la suspensión de la medicación.

Alteración en la eliminación del midazolam

La eliminación del midazolam puede alterarse en el caso de los pacientes que reciben compuestos que inhiben o inducen CYP3A4 y la dosis de midazolam puede necesitar ser reajustada (ver sección 4.5). La eliminación de midazolam también puede retrasarse en el caso de los pacientes con insuficiencia hepática o gasto cardíaco bajo (ver sección 5.2).

Apnea del sueño

Midazolam debe usarse con extrema precaución en pacientes con síndrome de apnea del sueño, y deben ser monitorizados regularmente

Uso concomitante de alcohol/ Depresores del SNC

Debe evitarse el uso concomitante de midazolam con alcohol y/o depresores del SNC. Debido a que el uso concomitante puede potenciar el incremento de los efectos clínicos de midazolam incluyendo sedación grave, que podría resultar en coma o muerte, o depresión respiratoria clínicamente importante (ver sección 4.5).

Historial médico de abuso de alcohol o drogas

Midazolam como otras benzodiazepinas debe evitarse en pacientes con historial médico de abuso de alcohol o drogas.

Criterio de alta

Después de recibir midazolam, los pacientes serán dados de alta del hospital o de la consulta sólo cuando lo recomiende el médico responsable del tratamiento y si están acompañados. Se recomienda que el paciente vaya acompañado cuando regrese a casa después de darle el alta.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 6,84 mmol (o 157,36 mg) de sodio por jeringa precargada, equivalente a 7,9% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Midazolam SUN no está indicado para uso oral.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

El midazolam es metabolizado por el citocromo CYP3A4. Los inhibidores y los inductores de CYP3A tienen la capacidad de incrementar o disminuir respectivamente las concentraciones plasmáticas y consecuentemente los efectos de midazolam, lo que requiere un ajuste de las dosis.

Las interacciones farmacocinéticas con los inhibidores o inductores del CYP3A4 son más pronunciadas por vía oral en comparación con el midazolam intravenoso, debido a que el CYP3A4 también se encuentra en la parte superior del tracto gastrointestinal. Esto es debido a que en la ruta oral el aclaramiento y la disponibilidad estarán alterados, mientras que en la ruta intravenosa sólo se produce cambio en el aclaramiento sistémico. Después de una dosis de midazolam IV, la consecuencia de la inhibición del CYP3A4 sobre el efecto clínico máximo será menor, mientras la duración del efecto puede prolongarse. En cualquier caso, después de una dosificación prolongada de midazolam la magnitud y la duración del efecto se incrementará en presencia de la inhibición del CYP3A4.

No hay estudios disponibles de la modulación por CYP3A4 en la farmacocinética de midazolam tras la administración rectal o intramuscular. Se espera que estas interacciones sean menos pronunciadas por la vía rectal que por la vía oral debido a que no hay paso gastrointestinal, mientras que después de la administración IM los efectos de la modulación del CYP3A4 no deberían ser sustancialmente diferentes a los del midazolam IV.

Cuando se administra concomitantemente con un inhibidor CYP3A4 los efectos clínicos de midazolam pueden ser más potentes y duraderos, y pueden requerir una dosis menor. La administración de altas dosis o perfusión prolongada de midazolam en pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4, como por ejemplo durante los cuidados intensivos, pueden provocar efectos hipnóticos prolongados, recuperación retardada y depresión respiratoria, por lo que se requeriría un ajuste de la dosis. Se recomienda vigilar cuidadosamente los efectos clínicos y las constantes vitales durante el uso de midazolam con un inhibidor CYP3A4. Las interacciones entre midazolam y los medicamentos que inhiben el CYP3A4 se listan en la Tabla 2.

El efecto de midazolam puede ser más débil y corto cuando se administra conjuntamente con un inductor CYP3A y puede ser necesaria una dosis mayor. Las interacciones entre midazolam y los medicamentos que inducen el CYP3A4 se listan en la Tabla 3.

Con respecto a la inducción se debe considerar que el proceso de inducción precisa de varios días para alcanzar su efecto máximo, así como varios días para la desaparición de dichos efectos. Contrariamente a un tratamiento de varios días con un inductor, con un tratamiento corto de éste se espera aparentemente una interacción menor con midazolam. Sin embargo para los inductores potentes no se puede excluir una inducción relevante, incluso después de un tratamiento corto.

No se conoce que midazolam afecte a la farmacocinética de otros medicamentos.

Tabla 2: Interacciones entre midazolam y los medicamentos que inhiben el CYP3A

Medicamento	Interacción con Midazolam ^a intravenoso
-------------	--

Antifúngicos Azólicos^b	
Ketoconazol, voriconazol	Ketoconazol y voriconazol aumentaron las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso 5 veces y 3-4 veces, respectivamente, mientras que la semivida terminal aumentó aproximadamente 3 veces. Si el midazolam parenteral se administra conjuntamente con estos potentes inhibidores de CYP3A, debe hacerse en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o lugar 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, dado que se ha notificado el aumento de los efectos sedantes del midazolam i.v., aunque en menor magnitud.
Fluconazol, itraconazol	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.
Posaconazol	El posaconazol aumentó las concentraciones plasmáticas del midazolam i.v. aproximadamente 2 veces.
Antibióticos macrólidos	
Eritromicina	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.
Claritromicina	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.
Telitromicina, roxitromicina	<i>Información sobre el midazolam oral</i> Telitromicina aumentó los niveles plasmáticos de midazolam oral hasta 6 veces. 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.
Anestésicos Intravenosos	
Propofol	El propofol intravenoso aumentó el AUC y la semivida del midazolam intravenoso hasta 1,6 veces.
Inhibidores de la Proteasa^c	
Saquinavir y otros inhibidores de la proteasa del HIV (virus de inmunodeficiencia humana)	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, se deben seguir las recomendaciones descritas en la sección anterior para antifúngicos azólicos, como el ketoconazol y voriconazol.

Inhibidores de la proteasa del Virus de la Hepatitis C (HCV)	Boceprevir y telaprevir reducen el aclaramiento de midazolam. Este efecto produjo un aumento de 3,4 veces en el AUC de midazolam después de la administración i.v. y prolongó su semivida de eliminación 4 veces.
Bloqueantes de los canales de Calcio	
Diltiazem	Una dosis única de diltiazem administrada a pacientes sometidos a un injerto de derivación de arterias coronarias aumentó las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso en alrededor de un 25% y la semivida terminal se prolongó en un 43%. Esto supuso menos de un aumento de 4 veces observado tras la administración oral de midazolam.
Verapamilo	<u>Información sobre midazolam oral</u> Verapamilo aumentó las concentraciones plasmáticas del midazolam oral 3 veces. La semivida terminal del midazolam se incrementó en un 41%
Diversos fármacos/plantas medicinales	
Atorvastatina	Atorvastatina aumentó de 1,4 veces de las concentraciones plasmáticas del midazolam i.v. en comparación con el grupo control.
Fentanilo	Fentanilo intravenoso es un débil inhibidor de la eliminación de midazolam: el AUC y la semivida de midazolam i.v. aumentaron en 1,5 veces en presencia de fentanilo.
Nefazodona	<u>Información sobre midazolam oral</u> Nefazodona aumentó 4,6 veces las concentraciones plasmáticas del midazolam oral, con un aumento de la semivida terminal de 1,6 veces.
Inhibidores de la Tirosina kinasa	<u>Información sobre midazolam oral</u> Los inhibidores de la Tirosina kinasa han mostrado ser unos inhibidores potentes de CYP3A4 in vitro (imatinib, lapatinib) o in vivo (idelalisib). Después de la administración concomitante de idelalisib, la exposición de midazolam oral aumentó del orden de 5,4 veces.
Antagonistas del receptor NK1	<u>Información sobre midazolam oral</u> Los antagonistas del receptor NK1 (aprepitant, netupitant, casoprepitant) aumentaron las concentraciones plasmáticas de forma dosis dependiente de midazolam oral hasta 2,5-3,5 veces y aumentaron la semivida terminal en aproximadamente 1,5-2 veces.
Otros	<u>Información sobre midazolam oral</u> Para varios medicamentos o plantas medicinales, se observó una interacción débil con la eliminación del midazolam con cambios concomitantes en su exposición (cambio <2 veces en el AUC) (everolimus, ciclosporina, simeprevir, propiverina). Se espera que estas interacciones débiles se atenúen aún más después de i.v.

^a Para algunas interacciones, se proporciona información adicional sobre la utilización de midazolam administrado por vía oral. Las interacciones con los inhibidores de CYP3A son más pronunciadas por vía oral en comparación con midazolam i.v. Midazolam SUN no está indicado para administración por vía oral.

^b Si se administra midazolam de forma oral con un antifúngico azólico (en especial ketoconazol, itraconazol o voriconazol), su exposición se verá drásticamente incrementada en comparación con la administración intravenosa

^c En base a los datos de otros inhibidores de CYP3A4, las concentraciones plasmáticas de midazolam se espera que sean significativamente superiores cuando midazolam se administra de forma oral. Por

consiguiente, los inhibidores de la proteasa no deben administrarse de forma conjunta con midazolam administrado por vía oral.

Tabla 3: Interacciones entre midazolam y otros medicamentos que inducen CYP3A

Medicamento	Interacciones con Midazolam intravenoso^a
Rifampicina	<p>La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía intravenosa en aproximadamente un 60 % después de 7 días de tratamiento con rifampicina en dosis de 600 mg una vez al día. La semivida terminal disminuyó en aproximadamente el 50-60 %.</p> <p><i>Información sobre midazolam oral</i></p> <p>La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía oral en un 96 % en sujetos sanos, y sus efectos psicomotores se perdieron casi totalmente.</p>
Carbamazepina, fenitoína	<p><i>Información sobre midazolam oral</i></p> <p>La administración de dosis repetidas de carbamazepina o fenitoína produjo una disminución de las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía oral de hasta el 90 % y un acortamiento de la semivida terminal del 60 %.</p>
Mitotano, enzalutamida	<p><i>Información sobre midazolam oral</i></p> <p>La potente inducción del CYP3A4 observada con mitotano y enzalutamida produjo una disminución profunda y duradera de los niveles de midazolam en pacientes con cáncer. El AUC de midazolam administrado por vía oral se redujo en un 5% y 14% de los valores normales, respectivamente.</p>
Ticagrelor	<p>Ticagrelor es un débil inductor del CYP3A y tiene sólo pequeños efectos sobre las exposiciones al midazolam (-12%) y al 4-hidroximidazolam (-23%) administrados por vía intravenosa.</p>
Clobazam, efavirenz	<p><i>Información sobre midazolam oral</i></p> <p>Clobazam y efavirenz son débiles inductores del metabolismo de midazolam y reducen el AUC del fármaco inalterado en aproximadamente un 30%. Como resultado, se produce un incremento de 4-5 veces en la proporción de metabolito activo (1'-hydroxymidazolam) y del fármaco inalterado, pero cuya significancia clínica se desconoce.</p>
Vemurafenib	<p><i>Información sobre midazolam oral</i></p> <p>Vemurafenib modula los isoenzimas CYP e induce de forma media el CYP3A4: La administración de dosis repetidas resultó en una disminución media de la exposición oral al midazolam del 39% (hasta un 80% en individuos).</p>
Hierbas y comida	
Hierba de San Juan	<p>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.</p>
Quercetina	<p><i>Información sobre midazolam oral</i></p> <p>Quercetina (también contenida en ginkgo biloba) y panax ginseng, ambos tienen débiles efectos inductores sobre los enzimas, y reducen la exposición al midazolam después de su administración oral entre aproximadamente un 20-30%.</p>

^a Para algunas interacciones, se proporciona información adicional sobre la utilización de midazolam administrado por vía oral. Las interacciones con los inhibidores de CYP3A son más pronunciadas por vía oral en comparación con midazolam i.v. Midazolam SUN no está indicado para administración por vía oral.

Interacciones farmacodinámicas

La coadministración de midazolam con otros agentes sedantes/hipnóticos y depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol, puede resultar en un incremento de la sedación y depresión cardiorespiratoria.

Algunos ejemplos incluyen derivados opioides (pueden ser usados como analgésicos, antitusivos o tratamientos sustitutivos), antipsicóticos, otras benzodiazepinas usadas como ansiolíticos o hipnóticos, barbitúricos, propofol, ketamina, etomidato; antidepresivos sedantes, los anti-histamínicos H1 menos recientes y medicamentos antihipertensivos de acción central.

El alcohol puede potenciar considerablemente el efecto sedante de midazolam. Se debe evitar el consumo de alcohol cuando se administre midazolam (ver sección 4.4).

Midazolam disminuye la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos inhalados.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el midazolam para establecer su inocuidad durante el embarazo. Los estudios con animales no han indicado un efecto teratógeno, pero se ha observado toxicidad fetal igual que con otras benzodiazepinas. Se ha sugerido un mayor riesgo de malformaciones congénitas asociadas con el uso de benzodiazepinas durante el primer trimestre de embarazo.

Se ha descrito que la administración de dosis elevadas de midazolam en el último trimestre de la gestación, o durante el parto o como fármaco de inducción de la anestesia para la cesárea produce efectos adversos maternos y fetales (riesgo de aspiración en el caso de la madre, irregularidades de la frecuencia cardíaca fetal, hipotonía, succión deficiente, hipotermia y depresión respiratoria en el caso del recién nacido).

Además, los niños nacidos de madres tratadas con benzodiazepinas durante la última etapa del embarazo pueden experimentar dependencia física y presentar cierto riesgo de sufrir síntomas de abstinencia en el período postnatal.

Por consiguiente, midazolam puede ser usado durante el embarazo si se estima claramente necesario y es preferible no usarlo para la cesárea.

Se debe tener en cuenta el riesgo para los recién nacidos al administrar midazolam para cualquier intervención quirúrgica cerca del final del embarazo.

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

La sedación, la amnesia, la disminución de la atención y la alteración de la función muscular pueden afectar de manera adversa a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Antes de recibir midazolam se debe aconsejar al paciente que no conduzca ni utilice maquinaria hasta haberse recuperado por completo. El médico decidirá cuándo se pueden reanudar dichas actividades. Se recomienda que el paciente vaya acompañado al volver a su casa después del alta.

Si no duerme lo suficiente o consume alcohol, la probabilidad de que el estado de alerta se vea alterado puede incrementar (ver sección 4.5).

Este medicamento puede alterar la función cognitiva y puede afectar a la capacidad del paciente para conducir de forma segura. Al prescribir este medicamento, se debe informar a los pacientes:

- este medicamento es posible que afecte a su capacidad para conducir
- no conduzca hasta que sepa como le afecta este medicamento
- es un delito conducir bajo los efectos de este medicamento a menos que:
 - o le hayan prescrito este medicamento para tratar un problema médico o dental y
 - o lo haya tomado siguiendo las instrucciones dadas por su médico y la información proporcionada con este medicamento y
 - o no le afecte a su capacidad para conducir de forma segura.

4.8. Reacciones adversas

A continuación se incluyen las reacciones adversas clasificadas según el sistema de clasificación por órganos del sistema MedDRA y por grupos de frecuencia.

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)

Se han descrito las siguientes reacciones adversas cuando se administra midazolam por vía parenteral:

<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
frecuencia no conocida	Hipersensibilidad, angioedema, shock anafiláctico
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
frecuencia no conocida	Estados de confusión, desorientación, alteraciones emocionales y del estado de ánimo, cambios en la libido Dependencia física y síndrome de retirada Abuso del medicamento Reacciones paradójicas* incluyendo; inquietud, agitación, irritabilidad, nerviosismo, hostilidad, ira, agresividad, ansiedad, pesadillas, sueños anormales, alucinaciones, psicosis, comportamiento ofensivo y otros efectos adversos relativos al comportamiento, excitación paroxística
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
frecuencia no conocida	Movimientos involuntarios (incluyendo movimientos tónicos/clónicos y temblor muscular)*, 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 Convulsiones después de la retirada
<i>Trastornos cardiacos</i>	
frecuencia no conocida	Parada cardiaca, bradicardia, Síndrome de Kounis****
<i>Trastornos vasculares</i>	
frecuencia no conocida	Hipotensión, vasodilatación, tromboflebitis, trombosis
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
frecuencia no conocida	Depresión respiratoria, apnea, parada respiratoria, disnea, laringoespasmo, 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	Rash cutáneo, urticaria, 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, fracturas***
<i>Circunstancias sociales</i>	
frecuencia no conocida	Conducta agresiva*

*Este tipo de reacciones paroxísticas se han notificado principalmente entre 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).

***Se han observado casos de caídas y fracturas en pacientes que toman benzodiazepinas. El riesgo de caídas y fracturas es mayor en aquellos pacientes que tomen concomitante otros 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 medicamento 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 del medicamento.

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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Midazolam causa habitualmente somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo. Una sobredosis de midazolam rara vez pone en peligro la vida cuando se administra solo, pero puede causar arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria, y en casos raros coma.

El coma, si ocurre, normalmente se prolonga unas pocas horas, pero puede ser más prolongado y cíclico, particularmente en pacientes de avanzada edad. Los efectos de depresión respiratoria de las benzodiazepinas son más graves en pacientes con trastorno respiratorio.

Las benzodiazepinas aumentan los efectos de otros depresores del SNC, incluido el alcohol.

Tratamiento

Monitorización de los signos vitales del paciente y la instauración de las medidas de soporte según el estado clínico del paciente. En particular, los pacientes pueden requerir tratamiento sintomático para los efectos cardiorrespiratorios o los efectos del SNC.

Si se ha tomado por vía oral se puede prevenir la absorción utilizando un método apropiado, por ejemplo, el tratamiento dentro de las primeras 1-2 horas con carbón activo. Si se utiliza carbón activo, es necesaria la protección de las vías respiratorias en los pacientes somnolientos. En caso de ingestión mixta se recomienda el lavado gástrico, sin embargo no es una medida rutinaria.

Si la depresión del SNC es importante, se considerará el uso de flumazenil (antagonista de las benzodiazepinas). Debe administrarse exclusivamente bajo condiciones de estrecha monitorización. Tiene una vida media muy corta (una hora) por lo tanto a los pacientes a los que se les ha administrado flumazenil requieren monitorización hasta que los efectos hayan desaparecido. Flumazenil debe usarse con extrema precaución en presencia de medicamentos que reducen el umbral convulsivo (por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos). Remitirse a la información sobre prescripción de flumazenil para tener más información sobre el correcto uso de este medicamento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psicolépticos; 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 una modulación alostérica positiva que da como resultado un aumento de la acción del GABA liberado en el flujo de iones cloruro transmembrana postsináptica.

Químicamente midazolam es un derivado del grupo de las imidazobenzodiazepinas. 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. A pH fisiológico el anillo diazepina se cierra y se forma la base libre, dando lugar a una sustancia lipofílica con rápido inicio de acción. La transformación metabólica y redistribución rápidas son las razones clave de la corta duración de sus efectos.

Efectos farmacodinámicos

Midazolam tiene efectos hipnóticos y sedantes, que se caracterizan por una acción rápida y una corta duración de acción. También ejerce un efecto ansiolítico, anticonvulsivante y relajante muscular.

Midazolam altera la función psicomotora después de una dosis única y/o múltiples, pero provoca cambios hemodinámicos mínimos.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Cuando el midazolam se inyecta IV, la curva de concentración plasmática-tiempo se caracteriza por una o dos fases de disposición diferentes. El volumen de distribución en estado de equilibrio es de 0,7-1,2 l/kg. El 96-98% del midazolam se une a las proteínas plasmáticas. La principal proteína es la albúmina. Existe un paso lento e insignificante del midazolam al líquido cefalorraquídeo. En el caso de los seres humanos se ha demostrado que el midazolam atraviesa la placenta con lentitud y penetra en la circulación fetal. Se han encontrado pequeñas cantidades de midazolam en la leche humana. Midazolam no es sustrato de ninguno de los transportadores de fármacos que se han estudiado hasta la actualidad (transportador del flujo celular: P-glicoproteína; transportadores de la recaptación celular: OAT1, OAT2, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3.1, OATP1B3.2, OATP2B1 y rOatp1b2, que se encuentra únicamente en ratas).

Biotransformación

El midazolam se elimina casi por completo mediante biotransformación. Se ha calculado que la fracción de la dosis extraída por el hígado es del 30-60%. El midazolam es hidroxilado por la isoenzima del citocromo P450CYP3A4 y el principal metabolito urinario y plasmático es el 1'-hidroximidazolam (también conocido como alfa-hidroximidazolam). Las concentraciones plasmáticas de 1'-hidroximidazolam representan el 12% de las del compuesto original. El 1'-hidroximidazolam es farmacológicamente activo, pero contribuye solo en un grado mínimo (alrededor del 10%) a los efectos del midazolam por vía intravenosa.

Eliminación

En el caso de voluntarios sanos jóvenes, la semivida de eliminación del midazolam va de 1,5 a 2,5 horas. La semivida de eliminación del metabolito es inferior a 1 hora; por consiguiente, después de la administración de midazolam, la concentración del fármaco inalterado y la del principal metabolito descienden en paralelo. El aclaramiento plasmático de midazolam es de 300-500 ml/min. Los metabolitos de midazolam se eliminan fundamentalmente por vía renal (60-80% de la dosis inyectada) y se recupera como 1'-hidroximidazolam glucuroconjugado. Menos del 1% de la dosis se recupera en la orina como fármaco sin modificar. Cuando el midazolam se administra en perfusión IV, su cinética de eliminación no difiere de la correspondiente a la inyección en bolo. La administración repetida de midazolam no induce las enzimas metabolizadoras del fármaco.

Farmacocinética en el caso de poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

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

Obesos

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética del midazolam libre no se ve alterada en los pacientes con insuficiencia renal grave. El principal metabolito moderadamente activo farmacológicamente 1'-hidroximidazolam glucurónido, que se excreta a través del riñón, se acumula en pacientes con insuficiencia renal grave. Esta acumulación puede producir una prolongación de la sedación. Por consiguiente midazolam debe administrarse con cuidado, y dosificarse para el efecto deseado (ver sección 4.4).

Pacientes gravemente enfermos

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

Pacientes con insuficiencia cardíaca

La semivida de eliminación es más prolongada en el caso de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que entre las personas sanas (ver sección 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Ácido clorhídrico 0.5% (para ajustar el pH)
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Se debe evitar el uso de sets de administración de PVC. Cuando el uso de estos sets de administración de PVC sea inevitable, su uso debe limitarse a 24 horas.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada jeringa precargada de 50 ml está compuesta por un copolímero de olefina cíclica (COP) equipada con tapón de rosca de clorobutilo junto con un tapón de émbolo de bromobutilo.

Se incluye en el envase un sobre absorbente de oxígeno (mezcla patentada a base de hierro).

Cada envase contiene un blíster que contiene una jeringa precargada.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sun Pharmaceuticals Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2023

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