

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Midazolam Eignapharma 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución inyectable o para perfusión contiene 5 mg de midazolam.

Cada ampolla de 3 ml contiene 15 mg de midazolam.

Cada ampolla de 10 ml contiene 50 mg de midazolam.

Excipientes con efecto conocido:

Midazolam Eignapharma contiene 1,96 mg de sodio (como cloruro de sodio) por ml de solución inyectable o para perfusión. Cada ampolla de 3 ml o 10 ml contiene 5,88 mg o 19,6 mg de sodio, respectivamente.

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 a 3,7 y una osmolalidad entre 170 y 230 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Midazolam Eignapharma 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 se debe determinar con precaución y se deben tener en cuenta los factores de riesgo relacionados con cada paciente.

Las dosis estándar se proporcionan en la tabla siguiente. Los detalles adicionales se proporcionan en el texto que sigue a la tabla.

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

| | | |
|--|---|---|
| Sedación en la Unidad de Cuidados Intensivos | IV 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 | IV para recién nacidos < 32 semanas de edad de gestación 0,03 mg/kg/h IV para recién nacidos > 32 semanas y niños de hasta 6 meses 0,06 mg/kg/h IV para pacientes > 6 meses de edad Dosis inicial: 0,05-0,2 mg/kg Dosis de mantenimiento: 0,06-0,12 mg/kg/h |
|--|---|---|

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 bolo único. 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 debe administrarse 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, se pueden administrar 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, se pueden administrar 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.

Población pediátrica:

Administración intravenosa: la dosis de midazolam debe ajustarse con lentitud hasta obtener el efecto clínico deseado. La dosis inicial de midazolam debe administrarse durante 2 o 3 minutos.

Se deben esperar de 2 a 5 minutos más para comprobar con exactitud el efecto sedante antes de iniciar el procedimiento o repetir la dosis.

Si se necesita más sedación, hay que continuar ajustando la posología con pequeños incrementos hasta conseguir el grado de sedación apropiado.

Los lactantes y los niños menores de 5 años pueden necesitar dosis considerablemente mayores (mg/kg) que los niños mayores y los adolescentes.

- Pacientes pediátricos menores de 6 meses: los pacientes pediátricos menores de 6 meses son particularmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación. Por este motivo, no se recomienda el uso para sedación consciente en los niños menores de 6 meses.
- Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad: dosis inicial de 0,05 a 0,1 mg/kg. Puede ser necesaria una dosis total de hasta 0,6 mg/kg para conseguir la sedación deseada, pero la dosis total no debe exceder de 6 mg. Las dosis superiores pueden asociarse con sedación prolongada y riesgo de hipoventilación.
- Pacientes pediátricos de 6 a 12 años: dosis inicial de 0,025 a 0,05 mg/kg. Puede ser necesaria una dosis total de hasta 0,4 mg/kg que no exceda de 10 mg. Las dosis superiores pueden asociarse con sedación prolongada y riesgo de hipoventilación.
- Pacientes pediátricos de 12 a 16 años: la dosis debe ser la misma que para los adultos.

Administración por vía rectal: la dosis total de midazolam suele variar entre 0,3 y 0,5 mg/kg. La administración rectal de la solución de la ampolla se realiza mediante un aplicador de plástico fijado en el extremo de la jeringa. Si el volumen que se ha de administrar es demasiado pequeño, se puede añadir agua hasta un volumen total de 10 ml. La dosis total debe administrarse de una vez, y hay que evitar la administración rectal repetida.

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

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

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

Posología para la premedicación de anestesia

La premedicación con midazolam administrada poco antes de una intervención produce sedación (inducción al sueño o somnolencia y alivio de la ansiedad), relajación muscular y amnesia anterógrada.

Midazolam también se puede administrar en combinación con anticolinérgicos.

Para esta indicación, midazolam debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular, profunda en una gran masa muscular 20 a 60 minutos antes de la inducción de la anestesia, preferentemente por vía rectal en el caso de los niños (ver a continuación).

Es obligatorio observar atentamente al paciente después de administrar la premedicación, por la variabilidad de la sensibilidad interindividual y la posibilidad de síntomas de sobredosis.

Adultos:

Para la sedación prequirúrgica y para disminuir el recuerdo de los acontecimientos preoperatorios, la dosis recomendada para los adultos de estado físico I y II según la ASA y los menores de 60 años es de 1 a 2 mg por vía intravenosa repetida en caso necesario o 0,07 a 0,1 mg/kg administrados por vía intramuscular.

La dosis debe reducirse e individualizarse cuando midazolam se administra a adultos mayores de 60 años, o a pacientes debilitados o con enfermedades crónicas. La dosis intravenosa recomendada es de 0,5 mg y debe aumentarse lentamente en caso necesario. Se recomienda administrar una dosis intramuscular de 0,025 a 0,05 mg/kg. La dosis habitual es de 2 a 3 mg. En caso de administración concomitante de anestésicos, se debe reducir la dosis de midazolam.

Población pediátrica:

Neonatos y niños de hasta 6 meses de edad

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

Niños mayores de 6 meses de edad

Administración rectal: la dosis total de midazolam, que suele oscilar entre 0,3 y 0,5 mg/kg, debe administrarse entre 15 y 30 minutos antes de la inducción de la anestesia.

La administración rectal de la solución de la ampolla se realizará mediante un aplicador de plástico fijado en el extremo de la jeringa. Si el volumen que se va a administrar es demasiado pequeño, puede añadirse agua hasta un volumen total de 10 ml.

Administración intramuscular: como la inyección intramuscular es dolorosa, esta vía sólo se utilizará en casos excepcionales. Se prefiere la administración rectal. Sin embargo, se ha demostrado que una dosis de 0,08 a 0,2 mg/kg de midazolam administrado por vía intramuscular resulta eficaz e inocua.

En los pacientes pediátricos de 1 a 15 años se requieren dosis proporcionalmente superiores a las de los adultos en relación con el peso corporal.

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

Inducción de la anestesia

Adultos:

Cuando se emplea midazolam para la inducción de la anestesia antes de haber administrado otros anestésicos, la respuesta del paciente es variable. La dosis debe adaptarse al efecto deseado con arreglo a la edad y el estado clínico del paciente.

Cuando se utiliza midazolam antes o en combinación con otros fármacos intravenosos o inhalados para la inducción de la anestesia, la dosis inicial de cada fármaco debe reducirse de forma significativa en ocasiones hasta un 25 % de la dosis inicial habitual de los fármacos individuales .

El nivel deseado de anestesia se alcanza mediante un ajuste gradual. La dosis de inducción por vía intravenosa de midazolam debe administrarse lentamente con incrementos graduales. Cada incremento de no más de 5 mg debe inyectarse durante 20 a 30 segundos, y deben transcurrir 2 minutos entre los sucesivos incrementos.

- Para los adultos premedicados menores de 60 años, una dosis intravenosa de 0,15 a 0,2 mg/kg suele ser suficiente.
- Para los adultos no premedicados menores de 60 años, la dosis puede ser mayor (0,3 a 0,35 mg/kg por vía intravenosa. Si es necesario para una inducción completa, pueden aplicarse incrementos de aproximadamente el 25 % de la dosis inicial del paciente. En vez de ello, la inducción puede completarse con anestésicos inhalados. En los casos resistentes puede emplearse una dosis total de hasta 0,6 mg/kg para la inducción, pero dosis tan elevadas pueden prolongar la recuperación.
- Para los adultos premedicados mayores de 60 años, pacientes debilitados o con enfermedades crónicas, la dosis debe reducirse de forma significativa, p. ej., hasta 0,05 a 0,15 mg/kg, administrada por vía intravenosa durante 20 a 30 segundos y dejando que surta efecto durante 2 minutos.
- Los adultos no premedicados mayores de 60 años suelen necesitar más midazolam para la inducción; se recomienda una dosis inicial de 0,15 a 0,3 mg/kg. Los pacientes no premedicados con enfermedades sistémicas graves u otros procesos debilitantes suelen requerir menos midazolam para la inducción. Habitualmente, una dosis inicial de 0,15 a 0,25 mg/kg será suficiente.

Componente sedante en la anestesia combinada

Adultos:

Midazolam se puede administrar como un componente sedante en anestesia combinada mediante dosis bajas intermitentes por vía intravenosa (entre 0,03 y 0,1 mg/kg) o perfusión intravenosa continua (entre 0,03 y 0,1 mg/kg/h), normalmente en combinación con analgésicos. La posología y los intervalos entre las dosis varían de acuerdo con la reacción individual de cada paciente.

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

Sedación en las unidades de cuidados intensivos

El grado deseado de sedación se alcanza mediante ajuste gradual de la dosis de midazolam, seguido de perfusión continua o bolo intermitente, según las necesidades clínicas, el estado físico, la edad y la medicación concomitante (ver sección 4.5).

Adultos:

Dosis de carga por vía intravenosa: 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 de carga.

Cuando midazolam se administra con analgésicos potentes, estos deben administrarse primero, de forma que los efectos sedantes de midazolam se puedan ajustar sin problemas al margen 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 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.

Neonatos y niños de hasta 6 meses de edad:

Midazolam debe administrarse en una perfusión intravenosa continua, empezando con 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) en el caso de neonatos con una edad de gestación < 32 semanas o 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) para neonatos con una edad de gestación > 32 semanas y niños de hasta 6 meses.

No se recomiendan dosis de carga intravenosas para lactantes prematuros, neonatos y niños de hasta 6 meses. La perfusión puede realizarse con mayor rapidez durante las primeras horas para establecer las concentraciones plasmáticas terapéuticas. Es necesario revisar atentamente y con frecuencia la velocidad de perfusión, sobre todo después de las primeras 24 horas, a fin de administrar la mínima dosis eficaz posible y reducir las posibilidades de acumulación del fármaco.

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

Niños mayores de 6 meses

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

Al iniciar la perfusión de midazolam a pacientes con afectación hemodinámica, hay que ajustar la dosis de carga 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 de midazolam y requieren una vigilancia cuidadosa de la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

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

Uso en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave, midazolam puede producir una sedación más pronunciada y prolongada, que pueda incluir depresión respiratoria y cardiovascular clínicamente relevante. Por lo tanto, midazolam debe administrarse con cuidado en dicha población de pacientes y ajustarse al nivel deseado de sedación (ver sección 4.4). En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <10 ml/min), la farmacocinética de midazolam libre después de una dosis intravenosa única es similar a la descrita en voluntarios sanos. Sin embargo, tras una 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, muy probablemente debido a la acumulación de glucurónido de 1'-hidroximidazolam (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática disminuye el aclaramiento de midazolam intravenoso con el consiguiente aumento de la semivida terminal. Por lo tanto, los efectos clínicos pueden ser más potentes y prolongados. La dosis necesaria de midazolam puede reducirse y los signos vitales deben controlarse en consecuencia (ver sección 4.4.).

Población pediátrica

Ver más arriba y sección 4.4.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía intravenosa, intramuscular y también por vía rectal, según las instrucciones indicadas más arriba.

Para obtener instrucciones sobre la dilución del medicamento con soluciones para perfusión antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Midazolam solo debe ser administrado por un médico con experiencia, que también disponga de instalaciones totalmente equipadas para el control y el soporte de la función respiratoria y cardiovascular, y por personas con formación específica en el reconocimiento y el tratamiento de los efectos adversos previstos, incluida la reanimación respiratoria y cardiaca.

Se han notificado efectos adversos cardiorrespiratorios graves, que comprenden depresión respiratoria, apnea, parada respiratoria y/o parada cardíaca. Es más probable que se produzcan estos eventos potencialmente mortales si la inyección se administra demasiado rápido o si se administra una dosis alta (ver sección 4.8).

No se recomienda el uso de benzodiazepinas como tratamiento primario de trastornos psicóticos.

Se requiere especial precaución cuando se utilizan como sedación analgésica en pacientes con deterioro 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 que resulta esencial el ajuste de la dosis con pequeños incrementos hasta obtener el efecto clínico, así como la vigilancia atenta de la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

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

Hay que tener precaución especial 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 disfunción hepática (las benzodiazepinas pueden provocar o agravar la encefalopatía en pacientes con insuficiencia hepática grave)
- pacientes con disfunción cardíaca.
- pacientes pediátricos, especialmente aquellos con inestabilidad cardiovascular.

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

Como ocurre con cualquier sustancia con propiedades miorrelajantes y depresoras del SNC, hay que tener especial precaución cuando se administre midazolam a pacientes con *miastenia gravis*.

Tolerancia:

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

Dependencia:

Cuando midazolam se utiliza para la sedación a largo plazo en la UCI, hay que tener en cuenta que puede provocar dependencia física. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; también es mayor en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol y/o 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: cefaleas, diarrea, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, insomnio de rebote, alteraciones 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 síntomas de abstinencia es mayor después de suspender bruscamente el tratamiento, se recomienda disminuir la dosis de modo gradual.

Amnesia:

La amnesia anterógrada puede ocurrir con dosis terapéuticas (con frecuencia este efecto es muy deseable en situaciones tales como antes y durante intervenciones quirúrgicas y procedimientos diagnósticos), cuya duración guarda una relación directa 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. Tras recibir midazolam por vía parenteral, solo se deberá dar de alta a los pacientes si van acompañados de otra persona.

Reacciones paradójicas:

Se han notificado reacciones paradójicas con midazolam, como nerviosismo, agitación, irritabilidad, movimientos involuntarios (que incluyen convulsiones tónicas/clónicas y temblores musculares), hiperactividad, hostilidad, delirio, ira, agresividad, ansiedad, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros trastornos de conducta, agitación paroxística y agresión. Estas reacciones pueden ocurrir con dosis altas o si la inyección se administra rápidamente. La incidencia más alta de tales reacciones se ha observado en niños y personas de edad avanzada. Si este es el caso, debe considerarse la interrupción de la administración del medicamento.

Eliminación alterada de midazolam

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

La eliminación de midazolam también puede estar retrasada en el caso de los pacientes con insuficiencia hepática o gasto cardíaco bajo y en recién nacidos (ver sección 5.2.).

Apnea del sueño

Las ampollas de midazolam deben utilizarse con extrema precaución en pacientes con síndrome de apnea del sueño. Debe realizarse un seguimiento exhaustivo de estos pacientes.

Prematuros y neonatos:

Dado el mayor riesgo de apnea, se aconseja una precaución extrema al sedar a pacientes no intubados prematuros o a aquellos que lo han sido. Hay que vigilar atentamente la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno. Se debe evitar la inyección rápida en el caso de la población neonatal.

Los neonatos se caracterizan por una función orgánica reducida o inmadura y son también vulnerables a los efectos respiratorios profundos y/o prolongados de midazolam.

Se han comunicado acontecimientos hemodinámicos adversos en el caso de los pacientes pediátricos con inestabilidad cardiovascular; se debe evitar la administración intravenosa rápida cuando se trata de esta población.

Pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad

En esta población, midazolam solo está indicado para la sedación en la UCI. Los bebés menores de 6 meses son especialmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación, por lo que el ajuste de la dosis hasta el efecto clínico debe realizarse en pequeños incrementos y es necesario un control minucioso de la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno (ver también la sección anterior « Prematuros y neonatos »).

Uso concomitante de alcohol/depresores del SNC

Debe evitarse el uso concomitante de midazolam con alcohol y/o depresores del sistema nervioso central. Este uso concomitante tiene el potencial de aumentar los efectos clínicos de midazolam, lo que podría provocar una sedación grave que podría resultar en coma o muerte, o depresión respiratoria clínicamente relevante (ver sección 4.5).

Antecedentes médicos de abuso de alcohol o drogas

Midazolam, al igual que otras benzodiazepinas, debe evitarse en pacientes con antecedentes médicos de abuso de alcohol o drogas.

Criterios para el alta

Después de la administración de midazolam, los pacientes no deben abandonar el hospital o la consulta, a menos que el médico responsable del tratamiento así lo recomiende, y deben hacerlo con un acompañante. Se recomienda que el paciente vaya acompañado cuando regrese a casa tras recibir el alta.

Advertencias/precauciones especiales respecto a los excipientes

Este medicamento contiene 5,88 mg de sodio por ampolla de 3 ml, equivalente al 0,3 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Este medicamento contiene 19,6 mg de sodio por ampolla de 10 ml, equivalente al 0,98 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Midazolam se metaboliza por el CYP3A4 y el CYP3A5. Los inhibidores y los inductores del CYP3A tienen el potencial de aumentar y disminuir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas, por lo que los efectos del midazolam requieren un ajuste adecuado de la dosis.

Las interacciones farmacocinéticas con inhibidores o inductores del CYP3A4 son más pronunciadas con la administración oral de midazolam que con la intravenosa, básicamente porque el CYP3A4 también está presente en el tubo digestivo superior. Esto se debe a que la vía oral modifica tanto el aclaramiento sistémico como la disponibilidad, mientras que la vía parenteral solo modifica el aclaramiento sistémico. Tras una única administración intravenosa de midazolam, las repercusiones en el efecto clínico máximo serán pequeñas debido a la inhibición del CYP3A4, mientras que la duración del efecto puede prolongarse. Sin embargo, tras un uso prolongado del midazolam, tanto la magnitud como la duración de los efectos aumentarán en presencia de inhibición de CYP3A4.

No hay estudios disponibles sobre la modulación del CYP3A4 de la farmacocinética de midazolam tras la administración rectal e intramuscular. Se prevé que estas interacciones sean menos pronunciadas por vía rectal que por vía oral, ya que se evita el tubo digestivo, mientras que los efectos de la modulación del CYP3A4 tras la administración IM no deberían diferir de forma significativa de los que se producen con el midazolam IV.

Por lo tanto, se recomienda realizar un seguimiento minucioso de los efectos clínicos y de las constantes vitales durante el uso del midazolam, teniendo en cuenta que pueden ser más pronunciados y durar más tiempo tras la administración concomitante de un inhibidor del CYP3A4, incluso si se administra una sola vez. Debe tenerse en cuenta que la administración de dosis altas o perfusiones continuas del midazolam en pacientes tratados, por ejemplo, en una unidad de cuidados intensivos con inhibidores potentes del CYP3A4, puede conllevar efectos hipnóticos duraderos, recuperación lenta y depresión respiratoria, por lo que es necesario ajustar la dosis.

Cabe señalar que el proceso de inducción de la anestesia tarda varios días en alcanzar el efecto máximo y varios días en desaparecer. A diferencia del tratamiento de varios días con un inductor, se prevé que el tratamiento a corto plazo dé lugar a interacciones medicamentosas menos significativas con midazolam. Sin embargo, con inductores potentes, no se puede descartar una inducción considerable incluso después de un tratamiento a corto plazo.

Según los conocimientos actuales, midazolam no altera la farmacocinética de otros medicamentos.

Interacciones entre midazolam y medicamentos que inhiben el CYP3A

Antifúngicos de tipo azol

- Ketoconazol aumentó cinco veces las concentraciones plasmáticas de midazolam administrado por vía intravenosa, a la vez que aumentó la semivida terminal aproximadamente tres veces. Cuando midazolam parenteral se administra de forma concomitante con el potente inhibidor del CYP3A ketoconazol, debe hacerse en una unidad de cuidados intensivos o un entorno similar, lo que garantiza que el paciente sea supervisado de cerca y se le preste la atención médica adecuada en caso de depresión respiratoria o sedación prolongada. Se debe considerar la posibilidad de escalonar las dosis y ajustarlas, sobre todo cuando se administra más de una dosis de midazolam por vía intravenosa. La misma recomendación puede hacerse para los otros antifúngicos azólicos (ver más

adelante), ya que se observa un aumento de los efectos sedantes de midazolam intravenoso, aunque menor.

El voriconazol aumentó de tres a cuatro veces las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso, a la vez que aumentó su semivida de eliminación aproximadamente tres veces.

- Fluconazol e itraconazol aumentaron entre dos y tres veces las concentraciones plasmáticas de midazolam administrado por vía intravenosa, con una prolongación concomitante de la semivida terminal de 2,4 veces (itraconazol) y 1,5 veces (fluconazol), respectivamente.
- Posaconazol aumentó aproximadamente dos veces las concentraciones plasmáticas de midazolam administrado por vía intravenosa.

Debe tenerse en cuenta que cuando midazolam se administra por vía oral, su disponibilidad supera con creces los valores indicados anteriormente, sobre todo con ketoconazol, itraconazol y voriconazol.

Las ampollas de midazolam no están indicadas para la administración por vía oral.

Antibióticos macrólidos

- Eritromicina aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso aproximadamente entre 1,6 y 2 veces, y aumentó la semivida terminal de midazolam entre 1,5 y 1,8 veces.
- Claritromicina aumentó los niveles plasmáticos de midazolam hasta 2,5 veces, y prolongó la semivida terminal entre 1,5 y 2 veces.

Información complementaria de la experiencia con midazolam por vía oral

- Telitromicina aumentó seis veces los niveles plasmáticos de midazolam administrado por vía oral.
- Roxitromicina: no existen datos sobre el uso concomitante de roxitromicina con midazolam IV. Sin embargo, el pequeño efecto observado en la semivida terminal de los comprimidos de midazolam ingeridos, un aumento del 30 %, sugiere que los efectos de la roxitromicina sobre el midazolam IV pueden ser menores.

Anestésicos intravenosos

- La administración de midazolam intravenoso también se vio alterada por el propofol intravenoso (el ABC y la semivida aumentaron 1,6 veces).

Inhibidores de la proteasa

- Saquinavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH: el uso concomitante de inhibidores de la proteasa puede provocar aumentos considerables en las concentraciones de midazolam. Cuando se administra de forma concomitante con el potenciador de ritonavir lopinavir, las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso aumentaron 5,4 veces y se produjo un aumento similar en la semivida terminal. Cuando se utiliza midazolam parenteral como medicamento concomitante con inhibidores de la proteasa del VIH, el tratamiento debe ser el descrito en la sección anterior para los antifúngicos de tipo azol, ketoconazol.
- Inhibidores de la proteasa del VHC: boceprevir y telaprevir reducen el aclaramiento de midazolam. Este efecto dio lugar a un aumento de 3,4 veces en el ABC de midazolam tras la administración IV y prolongó su semivida de eliminación en 4 veces.

Información complementaria de la experiencia con midazolam por vía oral

- Según los datos de otros inhibidores del CYP3A4, se prevé que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean mucho más elevadas tras la administración oral de este fármaco. Por lo tanto, los inhibidores de la proteasa no deben utilizarse de forma concomitante con midazolam administrado por vía oral.

Antagonistas del calcio

- Diltiazem: una dosis única de diltiazem en los pacientes a los que se les realizó un injerto de revascularización coronaria aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam IV en aproximadamente un 25 % y la semivida terminal se prolongó en un 43 %. Este aumento fue menor que el incremento de 4 veces observado tras la administración de midazolam por vía oral.

Información complementaria de la experiencia con el midazolam por vía oral

- Verapamilo aumentó las concentraciones plasmáticas del midazolam por vía oral en aproximadamente 3 veces. La semivida terminal de midazolam se prolongó en un 41 %.

Otros medicamentos/plantas medicinales

- Atorvastatina provocó un aumento de 1,4 veces en las concentraciones plasmáticas de midazolam IV en comparación con el grupo control.
- Fentanilo intravenoso es un inhibidor leve de la eliminación del midazolam: el ABC y la semivida del midazolam IV aumentaron 1,5 veces con este fármaco.

Información complementaria de la experiencia con midazolam por vía oral

- Nefazodona aumentó 4,6 veces las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía oral, e incrementó 1,6 veces su semivida terminal.
- Aprepitant aumentó de forma proporcional a la dosis las concentraciones plasmáticas de midazolam oral a 80 mg/día y por encima de 3,3 veces, lo que supuso un aumento de aproximadamente 2 veces en la semivida terminal.

Fármacos que inducen el CYP3A

- Rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam IV en aproximadamente un 60 % tras 7 días de tratamiento con 600 mg/día de rifampicina. La semivida terminal disminuyó aproximadamente entre un 50 y un 60 %.
- Ticagrelor es un inductor débil del CYP3A, pero tiene poco efecto sobre la exposición a midazolam IV (-12 %) y al 4-hidroximidazolam (-23 %).

Información complementaria de la experiencia con el midazolam por vía oral

- Rifampicina redujo las concentraciones plasmáticas de midazolam oral en voluntarios sanos en un 96 %; sus efectos psicomotores habían desaparecido casi por completo.
- Carbamazepina/fenitoína: las dosis repetidas de carbamazepina o fenitoína redujeron aproximadamente en un 90% las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía oral y en un 60 % la semivida.
- La inducción muy fuerte del CYP3A4 observada después del uso de mitotano o enzalutamida dio lugar a una disminución significativa y duradera de los niveles de midazolam en pacientes con cáncer. El ABC de midazolam oral se redujo al 5 % y al 14 % de los valores normales, respectivamente.
- Clobazam y efavirenz son inductores débiles del metabolismo de midazolam, y disminuyen el ABC del compuesto original en aproximadamente un 30 %. Como consecuencia, la proporción de metabolito activo (α -hidroximidazolam) respecto al compuesto original se multiplica por 4 o 5, pero se desconoce la relevancia clínica de esta circunstancia.
- Vemurafenib modula las isoenzimas del CYP e inhibe levemente el CYP3A4: la administración repetida dio lugar a una disminución media de la exposición oral a midazolam del 32 % (hasta el 80 % en casos aislados).

Plantas medicinales y alimentos

- La hierba de San Juan disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam en aproximadamente un 20-40 %, y la semivida terminal en un 15-17 %. En función del extracto específico de hierba de San Juan, los efectos inducidos por el CYP3A4 pueden variar.

Información complementaria de la experiencia con midazolam por vía oral

- Tanto quercetina (también un componente del Ginkgo biloba) como el panax ginseng tienen efectos inductores enzimáticos leves y reducen la exposición a midazolam por vía oral entre un 20 % y un 30 %.

Desplazamiento agudo de proteínas

- Ácido valproico: no se puede descartar una mayor concentración de midazolam libre debido al

desplazamiento por parte del ácido valproico de los puntos de unión a proteínas en el plasma, aunque se desconoce la relevancia clínica de dicha interacción.

Interacciones farmacodinámicas con otros medicamentos

El uso concomitante de midazolam con otros sedantes/hipnóticos y depresores del SNC, como el alcohol, puede aumentar la sedación y la depresión cardiorrespiratoria.

Los ejemplos comprenden derivados opiáceos (cuando se usan como analgésicos, antitusivos o en terapia de sustitución), antipsicóticos, otras benzodiazepinas (cuando se usan como ansiolíticos o hipnóticos), barbitúricos, propofol, ketamina, etomidato; antidepresivos sedantes, antihistamínicos H1 más antiguos y antihipertensivos de acción central.

El alcohol puede aumentar de forma significativa los efectos sedantes de midazolam. El consumo concomitante de alcohol está estrictamente prohibido durante el tratamiento con midazolam (ver sección 4.4).

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre midazolam para establecer su inocuidad durante el embarazo. Los estudios realizados en animales no han indicado un efecto teratógeno, pero se ha observado toxicidad fetal igual que con otras benzodiazepinas. No se dispone de datos sobre exposición durante los dos primeros trimestres del embarazo. Se cree que el uso de benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo aumenta el riesgo de que se produzcan anomalías congénitas.

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 que han recibido benzodiazepinas de manera crónica durante la última etapa del embarazo pueden haber desarrollado una dependencia física y pueden tener cierto riesgo de presentar síntomas de abstinencia en el período postnatal. Por consiguiente, no se debe utilizar el midazolam durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario. Es preferible no usarlo para la cesárea.

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

Lactancia

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

Fertilidad

No se dispone de datos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Midazolam afecta en gran medida a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La sedación, la amnesia, la disminución de la atención y la alteración de la función muscular pueden repercutir de forma negativa en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Antes de administrar midazolam a un paciente, se le debe advertir que no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que se haya recuperado por completo. El médico debe decidir cuándo se pueden reanudar estas actividades. Se recomienda que alguna persona acompañe al paciente a casa tras recibir el alta.

Si no se duerme lo suficiente o se consume alcohol, aumenta la probabilidad de que se altere la atención (ver sección 4.5).

4.8 Reacciones adversas

Se han notificado los siguientes efectos adversos tras la inyección de midazolam (*frecuencia no conocida; la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles*):

Las categorías de las frecuencias son las siguientes:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$)

Muy raras ($< 1/10\ 000$)

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

| | |
|--|--|
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i> | |
| Frecuencia no conocida | Hipersensibilidad, angioedema, choque anafiláctico |
| <i>Trastornos psiquiátricos</i> | |
| Frecuencia no conocida | Estados de confusión, desorientación, trastornos emocionales y del estado de ánimo, cambios en la libido Dependencia física de drogas y síntomas de abstinencia Abuso de drogas Reacciones paradójicas*, que incluyen: inquietud, agitación, irritabilidad, nerviosismo, hostilidad, ira, agresividad, ansiedad, pesadillas, sueños extraños, alucinaciones, psicosis, conducta inapropiada y otros efectos adversos del comportamiento, excitación paroxística |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | |
| Frecuencia no conocida | Movimientos involuntarios (que incluyen movimientos tónicos/clónicos y temblores musculares)*, hiperactividad* Sedación (prolongada y postoperatoria), disminución del estado de alerta, somnolencia, cefalea, mareos, ataxia, amnesia anterógrada**, cuya duración está directamente relacionada con la dosis administrada Se han notificado convulsiones en niños prematuros y neonatos Convulsiones por abstinencia de drogas |
| <i>Trastornos cardiacos</i> | |
| Frecuencia no conocida | Parada cardíaca, 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 | Erupción cutánea, urticaria, prurito |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | |
| Frecuencia no conocida | Fatiga, eritema y dolor en el lugar de la 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* |

* Estas reacciones paradójicas a los medicamentos se notificaron principalmente en niños y pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

** La amnesia anterógrada puede seguir presente al final del tratamiento y se han notificado casos raros de amnesia prolongada (ver sección 4.4).

*** El riesgo de caídas y fracturas aumenta en pacientes que toman sedantes o alcohol de forma concomitante y en personas de edad avanzada.

**** Especialmente tras la administración parenteral.

Dependencia: el uso de midazolam, incluso en dosis terapéuticas, puede generar dependencia física. Tras una administración intravenosa prolongada, la interrupción, sobre todo la interrupción brusca del producto puede ir acompañada de síntomas de abstinencia, que incluyen convulsiones de abstinencia (ver sección 4.4). Se han notificado casos de abuso de drogas.

Se han producido reacciones adversas cardiorrespiratorias graves. La probabilidad de que se produzcan reacciones potencialmente mortales aumenta en adultos mayores de 60 años y en pacientes con insuficiencia respiratoria previa o función cardíaca debilitada, particularmente si la inyección se administra demasiado rápido o la dosis es alta (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Síntomas:

Al igual que otras benzodiazepinas, midazolam suele causar somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo. La sobredosis de midazolam cuando se administra en monoterapia rara vez pone en peligro la vida, pero puede provocar arreflexia, apnea, hipotensión, depresión circulatoria y respiratoria y, en raras ocasiones, coma. Si se produce coma, suele durar unas horas, pero puede ser prolongado y cíclico, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas son más graves en pacientes con enfermedades respiratorias previas.

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

Tratamiento:

Deben controlarse las constantes vitales del paciente. En función del estado clínico del paciente, deben adoptarse medidas de soporte. Cabe la posibilidad de que sea necesario un tratamiento sintomático de los efectos cardiorrespiratorios o del sistema nervioso central.

Si se ha tomado midazolam por vía oral, se debe evitar una mayor absorción mediante medidas adecuadas, como la administración de carbón activado en las primeras 1-2 horas. Cuando se administra carbón activado, es imprescindible mantener las vías respiratorias permeables en pacientes somnolientos. En caso

de intoxicación por múltiples sustancias, se puede considerar el lavado gástrico, pero no debe ser una medida sistemática.

En casos de depresión grave del SNC, se debe considerar el uso de flumazenilo, un antagonista de las benzodiazepinas.

Flumazenilo solo debe utilizarse bajo estricta supervisión. Debido a su breve semivida de aproximadamente una hora, es necesario hacer un seguimiento de los pacientes una vez que los efectos de flumazenilo hayan desaparecido. Flumazenilo es seguro cuando se utiliza de forma concomitante con fármacos que reducen el umbral convulsivo (p. ej., antidepresivos tricíclicos), pero debe utilizarse con extrema precaución. Puede encontrar más información sobre el uso previsto de este medicamento en la información de prescripción de flumazenilo.

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 se producen a través de 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, lo que provoca un aumento de la acción del GABA que se libera en el flujo de iones de cloruro transmembrana postsináptico.

Desde el punto de vista químico, midazolam es un derivado del grupo de las imidazobenzodiazepinas. Aunque la base libre es una sustancia lipofílica con baja solubilidad en agua, el nitrógeno básico en la posición 2 del sistema de anillos de imidazobenzodiazepina permite que el principio activo de midazolam forme sales solubles en agua con ácidos, lo que genera una solución inyectable estable y bien tolerada. Con un pH fisiológico, el anillo de diazepina se cierra y se forma la base libre, lo que da lugar a una sustancia lipofílica con un inicio de acción rápido. La rápida transformación metabólica y la redistribución son las razones clave de la corta duración de los efectos.

Efectos farmacodinámicos

Midazolam tiene efectos hipnóticos y sedantes que se caracterizan por un inicio rápido y una corta duración. También tiene efectos ansiolíticos, anticonvulsivos y relajantes musculares. Midazolam afecta a la función psicomotora después de una o varias dosis, pero provoca pocos cambios hemodinámicos.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Absorción después de la inyección intramuscular:

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

Absorción después de la administración rectal:

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

Distribución

Cuando midazolam se inyecta IV, la curva de concentración plasmática-tiempo se caracteriza por una o dos fases de distribución diferentes. El volumen de distribución en estado de estacionario es de 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. Existe un paso lento e insignificante de midazolam al líquido cefalorraquídeo. En humanos, se ha demostrado que midazolam atraviesa la placenta con lentitud y penetra en la circulación fetal. Se han encontrado pequeñas cantidades de midazolam en la leche materna. Midazolam no es un sustrato para los transportadores de fármacos.

Biotransformación

Midazolam se elimina casi por completo por biotransformación. Se ha calculado que la fracción de la dosis extraída por el hígado es del 30-60 %. Midazolam es hidroxilado por las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5 del citocromo P450 y el principal metabolito urinario y plasmático es el 1'-hidroximidazolam (también llamado alfa-hidroximidazolam). Las concentraciones plasmáticas de 1'-hidroximidazolam representan el 12 % de las del compuesto original. El 1'-hidroximidazolam es farmacológicamente activo, pero contribuye sólo en un grado mínimo (alrededor del 10 %) a los efectos de midazolam por vía intravenosa.

Eliminación

En las personas jóvenes y sanas, la semivida de eliminación de midazolam es de 1,5 a 2,5 horas. La semivida de eliminación del metabolito es inferior a 1 hora. En consecuencia, las concentraciones del compuesto original y de los principales metabolitos disminuyen de forma paralela tras la administración de midazolam. El aclaramiento plasmático de midazolam es de 300 a 500 ml/min. Los metabolitos de midazolam se excretan principalmente por los riñones: el 60-80 % de la dosis se excreta en la orina como 1'-hidroximidazolam glucuroconjugado. Menos del 1 % de la dosis se recupera como fármaco inalterado en la orina.

La cinética de eliminación de midazolam por perfusión intravenosa es la misma que después de la inyección en bolo. La administración repetida de midazolam no induce las enzimas metabolizadoras de fármacos.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Personas de edad avanzada:

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

Población pediátrica:

La velocidad de absorción rectal de los niños es similar a la de los adultos, pero la biodisponibilidad es menor (5-18 %). La semivida de eliminación tras la administración IV y rectal es menor en el caso de los niños de 3-10 años (1-1,5 horas) en comparación con la de los adultos. La diferencia concuerda con un aumento del aclaramiento metabólico en niños.

Neonatos:

En el caso de los prematuros y neonatos la semivida de eliminación es, en promedio, de 6 a 12 horas, probablemente se debe a la inmadurez del hígado, además el aclaramiento está disminuido (ver sección 4.4). Los neonatos con insuficiencia hepática y renal debida a asfixia corren el riesgo de presentar concentraciones séricas inesperadamente altas de midazolam debido a la reducción significativa y variable del aclaramiento.

Obesos:

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

Pacientes con insuficiencia hepática:

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

Pacientes con insuficiencia renal:

La farmacocinética de midazolam libre no cambia en pacientes con insuficiencia renal grave. El metabolito principal de midazolam, el glucurónido de 1'-hidroximidazolam, que es ligeramente activo desde el punto de vista farmacocinético, se excreta por vía renal y se acumula en pacientes con insuficiencia renal grave. Esta acumulación provoca una sedación prolongada. Por lo tanto, midazolam debe administrarse con precaución y ajustarse hasta alcanzar el nivel deseado de sedación.

Pacientes gravemente enfermos:

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

Pacientes con insuficiencia cardíaca:

La semivida de eliminación es más prolongada en 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 de Ficha Técnica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio,
Ácido clorhídrico,
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH),
Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

La solución de Midazolam Eignapharma inyectable y para perfusión no debe diluirse en dextrano al 6 % p/v (con cloruro de sodio al 0,9 %) en glucosa ni mezclarse con inyecciones alcalinas. El midazolam precipita en el bicarbonato.

Midazolam no debe mezclarse con soluciones que contengan bicarbonato u otras soluciones alcalinas, aminoglucósidos, amoxicilina, aminofilina, fosfatos o fenotiazinas debido a la incompatibilidad química y a la aparición de precipitación.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Sin abrir

3 años

Tras la primera apertura/dilución

Se ha comprobado que midazolam 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión es físicamente compatible y químicamente estable durante 24 horas a temperatura ambiente (25 °C) o 3 días a 5 °C con los siguientes diluyentes (intervalo de dilución de 0,015 mg/ml a 0,15 mg/ml) cuando se conserva en un frasco de vidrio o PVC.

Diluyentes:

1. Perfusión intravenosa de cloruro de sodio al 0,9 % p/v
2. Perfusión intravenosa de dextrosa al 5 % p/v
3. Inyección de lactato de sodio compuesto/solución inyectable de lactato de Ringer
4. Perfusión intravenosa de dextrosa al 10 % p/v
5. Solución inyectable de Ringer

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. De no ser así, los tiempos y las condiciones de conservación del producto antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas a 5 °C (para la dilución, ver también sección 6.6).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar las ampollas en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ampolla de vidrio incoloro tipo I con un punto de rotura de color marrón.

Contenido: 3 ml

Tamaño del envase: 5 ampollas en una caja de cartón

Ampolla de vidrio incoloro tipo I con un punto de rotura de color marrón.

Contenido: 10 ml

Tamaño del envase: 5 ampollas en una caja de cartón

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Compatibilidad con las soluciones de perfusión (rango de dilución de 0,015 mg/ml a 0,15 mg/ml) cuando se conservan en un frasco de vidrio o PVC:

- Perfusión intravenosa de cloruro de sodio al 0,9 % p/v
- Perfusión intravenosa de dextrosa al 5 % p/v
- Inyección de lactato de sodio compuesto/solución inyectable de lactato de Ringer
- Perfusión intravenosa de dextrosa al 10 % p/v
- Solución inyectable de Ringer

Estas soluciones son estables durante 24 horas a temperatura ambiente (15-25 °C) o 3 días a 5 °C. Desde un punto de vista microbiológico, la solución preparada debe utilizarse inmediatamente. De no ser así, los tiempos y las condiciones de conservación en uso antes de su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C.

Para evitar incompatibilidades con otras soluciones, este medicamento no debe mezclarse con soluciones de perfusión distintas de las mencionadas anteriormente (ver sección 6.2- incompatibilidades).

Las ampollas de Midazolam Eignapharma son de un solo uso. Debe desecharse cualquier solución no utilizada.

La solución inyectable debe inspeccionarse visualmente antes de su uso. Solo deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas visibles.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Eignapharma S.L.

Avda. Ernest Lluch 32,
TCM Tower 2, 6th Floor
08302 Mataró, Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.993

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

Febrero 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2025

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/>.