

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Midazolam Sala 5 mg / 5 ml solución inyectable y para perfusión EFG.
Midazolam Sala 15 mg / 3 ml solución inyectable y para perfusión EFG.
Midazolam Sala 50 mg / 10 ml solución inyectable y para perfusión EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Midazolam Sala 5 mg/5 ml:

1 ml de solución contiene 1 mg de midazolam (como midazolam hidrocloreto).
Cada ampolla de 5 ml contiene 5 mg de midazolam (como midazolam hidrocloreto).

Excipiente(s) con efecto conocido: Contiene 3,5 mg/ml de sodio (ver sección 4.4)

Midazolam Sala 5 mg/1 ml:

1 ml de solución contiene 5 mg de midazolam (como midazolam hidrocloreto)..
Cada ampolla de 3 ml contiene 15 mg de midazolam (como midazolam hidrocloreto).
Cada ampolla de 10 ml contiene 50 mg de midazolam (como midazolam hidrocloreto).

Excipiente(s) con efecto conocido: Contiene 2,0 mg/ml de sodio (ver sección 4.4)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.
Solución transparente incolora o ligeramente amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Midazolam Sala es un medicamento inductor del sueño de acción corta que está indicado:

Para los adultos:

- SEDACIÓN CONSCIENTE antes y durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos 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 UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

Para los niños:

- SEDACIÓN CONSCIENTE antes y durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos, con o sin anestesia local
- ANESTESIA

- Premedicación antes de la inducción de la anestesia

- SEDACIÓN EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El 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 la medicación concomitante. En los adultos mayores de 60 años, los pacientes debilitados o con enfermedades crónicas y los pacientes pediátricos la dosis deberá determinarse con precaución y deberán tenerse en cuenta los factores de riesgo relacionados con cada paciente. En la tabla siguiente se muestran las dosis habituales. En el texto situado a continuación de la tabla se facilitan más detalles.

| Indicación | Adultos <60 años | Adultos ≥60 años /debilitados o con enfermedades crónicas | Niños |
|--|---|---|--|
| Sedación consciente | IV Dosis inicial: 2-2,5 mg Dosis de ajuste: 1 mg Dosis total: 3,5-7,5 mg | IV Dosis inicial: 0,5-1 mg Dosis de ajuste: 0,5-1 mg Dosis total: < 3,5 mg | IV 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 repetidos IM 0,07-0,1 mg/kg | IV Dosis inicial: 0,5 mg Escalado de dosis lento, según necesidad 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 adultos <60 años | |

| | | |
|--------------------|--|---|
| Sedación en la UCI | 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 se administrará midazolam por vía intravenosa. La dosis debe individualizarse y adaptarse, y no debe administrarse en una inyección rápida en un bolo único. El inicio de la sedación puede variar individualmente según el estado físico del paciente y las circunstancias detalladas de la posología (por ejemplo, velocidad de administración, cantidad de dosis). Si es necesario, pueden administrarse dosis posteriores con arreglo a las necesidades individuales. El inicio del efecto se produce aproximadamente 2 minutos después de la inyección. Se obtiene un efecto máximo en un plazo de 5 a 10 minutos.

Adultos:

La inyección intravenosa de midazolam debe administrarse con lentitud a una velocidad de aproximadamente 1 mg en 30 segundos.

En el caso de los *adultos menores de 60 años*, la dosis inicial es de 2 a 2,5 mg, administrada 5 a 10 minutos antes de comenzar el procedimiento. Puede administrarse más dosis de 1 mg según las necesidades. Se ha observado que las dosis totales medias varían entre 3,5 y 7,5 mg. No suele ser necesaria una dosis total mayor de 5 mg.

En el caso de los *adultos mayores de 60 años*, o los pacientes debilitados o con enfermedades crónicas se debe empezar administrando una dosis de 0,5 a 1 mg entre 5 y 10 minutos antes del comienzo del procedimiento. Pueden administrarse más dosis de 0,5 a 1 mg según las necesidades. Dado que en estos pacientes el efecto máximo se puede alcanzar con menor rapidez, se deben ajustar las dosis adicionales de midazolam de forma muy lenta y con precaución. Habitualmente, 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 ó 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 niños 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 de 12 a 16 años: la dosis debe ser la misma que para los adultos.

Administración 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, pues apenas se dispone de datos de esta población.

Administración 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 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 ANESTESIA

PREMEDICACIÓN

La premedicación con midazolam administrado poco antes de un procedimiento produce sedación (inducción al sueño o letargo y disminución del miedo) y pérdida de memoria preoperatoria. El midazolam también se puede administrar en combinación con anticolinérgicos. Para esta indicación, el 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, o 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 de ASA y menores de 60 años es de 1-2 mg administrados por vía intravenosa repetidos en caso necesario o de 0,07 a 0,1 mg/kg administrados por vía intramuscular. La dosis debe reducirse e individualizarse cuando el midazolam se ha de administrar a adultos mayores de 60 años, debilitados o con enfermedades crónicas. La dosis intravenosa inicial recomendada es de 0,5 mg y debe ser ajustada lentamente según necesidad. Se recomienda administrar una dosis intramuscular de 0,025 a 0,05 mg/kg. La dosis habitual es de 2 a 3 mg.

Población pediátrica

Recién nacidos y niños de hasta 6 meses de edad:

El uso en niños menores de 6 meses no está recomendado debido a que los datos disponibles son limitados.

Niños de más de 6 meses de edad:

Administración rectal: La dosis total de midazolam, habitualmente de 0,3 a 0,5 mg/kg, debe administrarse de 15 a 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 ha de administrar es demasiado pequeño, puede añadirse agua hasta un volumen total de 10 ml.

Administración intramuscular: Como la inyección intramuscular es dolorosa, esta vía solo 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 el caso de los niños de 1 a 15 años se requieren dosis proporcionalmente superiores a las de los adultos en relación

con el peso corporal.

En el caso de los 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.

INDUCCIÓN

Adultos:

Cuando se emplea midazolam para la inducción de la anestesia antes de haber administrado otros anestésicos, la respuesta individual 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 por vía intravenosa o en inhalación para la inducción de la anestesia, se debe reducir significativamente la dosis inicial de cada medicamento, a veces a niveles tan bajos como el 25% de la dosis inicial usual. El nivel deseado de anestesia se consigue mediante un ajuste gradual. La dosis de inducción intravenosa de midazolam debe administrarse lentamente en incrementos. Hay que inyectar cada incremento de no más de 5 mg durante 20 a 30 segundos, dejando 2 minutos entre los incrementos sucesivos.

- En adultos menores de 60 años, una dosis intravenosa de 0,15 a 0,2 mg/kg suele ser suficiente.
- En adultos no premedicados menores de 60 años, la dosis puede ser mayor (0,3 a 0,35 mg/kg por vía intravenosa). Si es necesaria 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.
- En adultos mayores de 60 años premedicados, en pacientes debilitados o con enfermedades crónicas, la dosis debe reducirse significativamente, por ejemplo, por debajo de 0,05-0,15 mg/kg administrados por vía intravenosa, en más de 20-30 segundos y dejando 2 minutos para que haga efecto.
- 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 generales graves u otros procesos debilitantes suelen requerir menos midazolam para la inducción. Habitualmente, una dosis inicial de 0,15 a 0,25 mg/kg.

COMPONENTE SEDANTE EN LA ANESTESIA COMBINADA

Adultos:

El midazolam se puede administrar como un componente sedante en anestesia combinada mediante pequeñas dosis intravenosas intermitentes (entre 0,03 y 0,1 mg/kg) o perfusión continua intravenosa (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 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 del midazolam, seguido de perfusión continua o embolada intermitente, con arreglo a las necesidades clínicas, el estado físico, la edad y los fármacos concomitantes (véase 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Adultos:

Dosis de carga 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 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 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.

Recién nacidos y niños de hasta 6 meses de edad:

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

No se recomiendan dosis de choque intravenosas para los lactantes prematuros, los recién nacidos y los 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 inicial de 0,05 a 0,2 mg/kg IV durante al menos 2 ó 3 minutos para establecer el efecto clínico deseado. El midazolam no debe administrarse como una dosis intravenosa rápida. Tras la dosis inicial 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 intravenosa 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 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 vigilancia cuidadosa de la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

En el caso de los lactantes prematuros, los recién nacidos y los 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 el midazolam se puede acompañar de una sedación más pronunciada y prolongada que puede incluir una depresión respiratoria y cardiovascular importante. Por consiguiente, el midazolam se debe dosificar con precaución en esta población de pacientes y se deba ajustar su dosis para conseguir el efecto deseado (ver sección 4.4).

Paciente con insuficiencia hepática:

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

Población pediátrica:

Ver arriba y sección 4.4.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso de este medicamento para la sedación consciente de los pacientes con insuficiencia respiratoria grave o depresión respiratoria aguda.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 cardíaca y por personal específicamente entrenado en el reconocimiento y manejo de reacciones adversas incluida la resucitación cardiopulmonar. 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 recomienda el uso de benzodiazepinas para el tratamiento primario de la enfermedad psicótica. Se requiere especial precaución para la indicación de sedación consciente en pacientes con afectación de la función respiratoria.

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

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

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, alteración de la función hepática o alteración de la función 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 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, mialgias, ansiedad, tensión, inquietud, confusión, irritabilidad, insomnio de rebote, alteraciones del estado de ánimo, alucinaciones y convulsiones. Como el riesgo de síntomas de abstinencia es mayor después de suspender bruscamente el tratamiento, se recomienda disminuir las dosis de modo gradual.

Amnesia

El midazolam causa 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. 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 solo si van acompañados de otra persona.

Reacciones paradójicas

Se han descrito con el midazolam reacciones paradójicas, como agitación, movimientos involuntarios (convulsiones tónicas/clónicas y temblor muscular), hiperactividad, hostilidad, reacción de ira, agresividad, excitación paroxística y amenazas e insultos. 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 los niños y las personas de edad avanzada.

Apnea del sueño

El midazolam se debe usar con extrema precaución en pacientes con síndrome de apnea del sueño y se debe vigilar periódicamente a los pacientes.

Alteración de 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 y de los recién nacidos (ver sección 5.2).

Lactantes y recién nacidos prematuros

Dado el mayor riesgo de apnea, se aconseja una precaución extrema al sedar a recién nacidos y niños prematuros no intubados. 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 recién nacidos se caracterizan por una función orgánica reducida o inmadura y son también vulnerables a los efectos respiratorios profundos o prolongados del midazolam.

Se han descrito 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 de menos de 6 meses

En esta población, midazolam sólo se encuentra indicado para sedación en UCI.

Los pacientes pediátricos de menos de 6 meses de edad son particularmente vulnerables a la obstrucción

de las vías respiratorias y la hipoventilación, por lo tanto, es esencial el ajuste en función de los pequeños incrementos de los efectos clínicos y la vigilancia cuidadosa de la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno (ver también la sección recién nacidos prematuros).

Uso concomitante de alcohol/Depresores del SNC

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

Historial médico de abuso de alcohol o drogas

Midazolam como otras benzodiacepinas 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 y precauciones especiales en relación con los excipientes

Midazolam Sala 1 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG:

Este medicamento contiene 17,5 mg de sodio por ampolla de 5 ml equivalente al 0,9 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Midazolam Sala 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG:

Este medicamento contiene 6 mg de sodio por ampolla de 3 ml equivalente al 0,3 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 20 mg de sodio por ampolla de 10 ml equivalente al 1,0 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 intravenoso, 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 intramuscular los efectos de la modulación del CYP3A4 no deberían ser sustancialmente diferentes a los de midazolam intravenoso.

Se recomienda por tanto la vigilancia cuidadosa de los efectos clínicos y signos vitales durante el uso de midazolam, teniendo en cuenta que éstos podrán ser mayores y más prolongados, tras la coadministración una sola vez con un inhibidor CYP3A4. 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.

Con respecto a la inducción de 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 relevante, incluso después de un tratamiento corto.

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

Medicamentos que inhiben el CYP3A:

Antifúngicos azólicos:

- Ketoconazol aumenta en 5 veces las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso, mientras que la semivida de eliminación aumentó 3 veces su valor. Si se administra midazolam por vía parenteral junto con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A, debe hacerse en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o similar que permita una estrecha monitorización clínica y medidas adecuadas para actuar en caso de depresión respiratoria o sedación prolongada. La dosis inicial y demás dosis administradas deben ajustarse, especialmente si se administra más de una dosis de midazolam. La misma recomendación es aplicable para otros antifúngicos azólicos (ver más a continuación), ya que se han notificado incrementos del efecto sedativo del midazolam intravenoso.
- Voriconazol aumenta en 3 veces las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso, mientras que la semivida de eliminación aumentó también 3 veces.
- Fluconazol e itraconazol aumentan las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en 2 a 3 veces asociado con un incremento de la semivida de eliminación de 2,4 veces para el itraconazol y 1,5 veces para el fluconazol.
- Posaconazol aumentó al doble las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso.

Debe tenerse en cuenta que si se administra midazolam por vía oral, la exposición puede ser drásticamente mayor que en los casos anteriormente mencionados, fundamentalmente con ketoconazol, itraconazol o voriconazol.

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

Antibióticos macrólidos:

- La eritromicina provoca un incremento de las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso de 1,6 a 2 veces asociado con un incremento de la semivida de eliminación de midazolam de 1,5 a 1,8 veces.
- La claritromicina incrementa las concentraciones plasmáticas de midazolam 2,5 veces, asociado con un incremento de la semivida de eliminación de 1,5 a 2 veces.

Información adicional sobre midazolam oral:

- Telitromicina aumentó las concentraciones plasmáticas del midazolam oral en 6 veces.
- Roxitromicina: no existe información de roxitromicina con midazolam intravenosa, no obstante, el efecto medio de roxitromicina sobre la semivida de eliminación de midazolam comprimidos por vía oral, consistente en un incremento del 30% pudiera indicar que los efectos de roxitromicina

sobre midazolam intravenoso pudieran ser menores.

Anestésicos intravenosos:

- El propofol intravenoso aumentó el AUC y la semivida del midazolam administrado por vía intravenosa en 1,6 veces.

Inhibidores de la proteasa:

- Saquinavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana): la coadministración con inhibidores de la proteasa puede causar un incremento considerable en las concentraciones de midazolam. En la coadministración con ritonavir-lopinavir, la concentración plasmática de midazolam intravenoso incrementa 5,4 veces, asociado con un incremento similar de la semivida de eliminación. Si el midazolam parenteral es coadministrado con inhibidores de la proteasa del VIH, el tratamiento debe administrarse según lo descrito en la sección de antifúngicos azólicos, ketoconazol.
- Inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC): el boceprevir y el telaprevir reducen el aclaramiento del midazolam. Este efecto produjo un aumento de 3,4 veces del AUC del midazolam tras la administración intravenosa y eliminación en 4 veces.

Información adicional sobre midazolam oral:

- Basado en datos de otros inhibidores de CYP3A4, se espera que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente mayores cuando midazolam se administra por vía oral. Es por ello que los inhibidores de la proteasa no deben ser administrados con midazolam oral.

Bloqueantes de los canales de calcio:

- Diltiazem: una dosis única de diltiazem administrada a pacientes sometidos a un injerto de revascularización coronaria aumentó las concentraciones plasmáticas del midazolam administrado por vía intravenosa en aproximadamente un 25% y prolongó la semivida terminal en un 43%. Este efecto fue inferior al aumento de 4 veces observado tras la administración oral de midazolam.

Información adicional sobre midazolam oral:

- Verapamilo: aumentó las concentraciones plasmáticas del midazolam oral en 3 veces. La semivida terminal del midazolam aumentó en un 41%.

Varios medicamentos/hierbas:

- La atorvastatina mostró incrementos en las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso de 1,4 veces en comparación con el grupo control.
- El fentanilo administrado por vía intravenosa es un inhibidor débil de la eliminación del midazolam: el AUC y la semivida del midazolam administrado por vía intravenosa aumentaron en 1,5 veces la presencia de fentanilo.

Información adicional sobre midazolam oral:

- Nefazodona incrementó las concentraciones plasmáticas del midazolam oral 4,6 veces con un incremento de la semivida de eliminación de 1,6 veces.
- Aprepitant incrementó de forma dosis dependiente las concentraciones plasmáticas de midazolam oral 3,3 veces después de 80 mg/día asociado con un incremento de la semivida de eliminación de 2 veces.

- **Antibióticos macrólidos: eritromicina y claritromicina**
La administración simultánea de midazolam por vía oral y eritromicina o claritromicina aumentó significativamente el AUC del midazolam, casi en cuatro veces, e incrementó más de dos veces la semivida de eliminación del midazolam, dependiendo del estudio. Se observaron alteraciones importantes en las pruebas psicomotrices, por lo que se recomienda adaptar las dosis del midazolam, si se administra por vía oral, debido al retraso significativo de la recuperación.

Cuando se administró una sola dosis de midazolam en embolada para sedación a corto plazo, la eritromicina no potenció ni prolongó el efecto del midazolam en un grado clínicamente importante, si bien se registró una disminución significativa de la depuración plasmática. Se recomienda precaución cuando se administre concomitantemente el midazolam por vía intravenosa con eritromicina o claritromicina. No se han demostrado interacciones clínicamente importantes del midazolam con otros antibióticos macrólidos.

Medicamentos que inducen el CYP3A:

- La rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso alrededor del 60% después de 7 días en tratamiento con rifampicina 600 mg/día. La semivida de eliminación disminuye entre el 50 y 60 %.
- El ticagrelor es un inductor débil de las enzimas CYP3A y solo tuvo efectos leves sobre la exposición al midazolam administrado por vía intravenosa (-12%) y al 4-hidroimidazolam (-23%).

Información adicional sobre midazolam oral:

- La rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de midazolam en un 96% en sujetos sanos, perdiendo prácticamente en su totalidad sus efectos psicomotores.
- Carbamazepina/fenitoína: dosis repetidas de carbamazepina o fenitoína disminuyen las concentraciones en plasma de midazolam oral en un 90% y disminuyen la semivida de eliminación en un 60%.
- Clobazam y efavirenz son inductores débiles del metabolismo del midazolam y reducen el AUC del compuesto original en aproximadamente un 30%. Se produce un aumento de 4-5 veces del cociente entre el metabolito activo (α -hidroxi-midazolam) y el compuesto original, pero se desconoce la importancia clínica de esto.
- Vemurafenib modula las isoenzimas CYP e induce levemente la enzima CYP3A4: la administración en dosis repetidas produjo una disminución media de la exposición al midazolam oral del 39% (hasta el 80% en algunas personas).

Plantas medicinales y alimentos:

- Hipérico (hierba de san juan): disminuye las concentraciones plasmáticas de midazolam en aproximadamente un 20-40% junto con una disminución de su semivida terminal de aproximadamente el 15-17%. El efecto inductor de la enzima CYP3A4 puede variar en función del extracto de hipérico específico.

Información adicional sobre midazolam oral:

- Quercetina (contenida también el Ginkgo biloba) y Panax ginseng tienen efectos inductores enzimáticos débiles y redujeron la exposición al midazolam tras su administración oral en aproximadamente un 20-30%.

Desplazamiento agudo de proteínas:

- **Ácido valproico:** no se puede descartar un aumento de las concentraciones de midazolam libre debido al desplazamiento de los sitios de unión de la proteínas plasmáticas por el ácido valproico. Se desconoce la importancia clínica de dicha interacción.

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 cardiorrespiratoria.

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 del midazolam. Se debe evitar el consumo de alcohol cuando se administre midazolam (ver sección 4.4).

Otras interacciones

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de datos insuficientes sobre el midazolam para valorar su seguridad durante el embarazo. Los estudios con 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 presupone que el uso de benzodiazepinas durante el primer trimestre de embarazo se asocia a un aumento del riesgo de 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 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 posnatal.

Por consiguiente, no se debe utilizar el midazolam durante la gestación 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

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.

Fertilidad

No se dispone de datos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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.

En caso de sueño insuficiente o consumo de alcohol, aumenta la probabilidad de afectación del estado de alerta.

4.8. Reacciones adversas

Se ha descrito (frecuencia desconocida, no se puede estimar a partir de los datos disponibles) las siguientes reacciones adversas cuando se administra midazolam por vía parenteral:

Las categorías de las frecuencias son las siguientes:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

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

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

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

Muy raras: $< 1/10.000$

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

| | |
|---|--|
| <i>Trastornos del sistema inmunológico:</i> | |
| frecuencia no conocida | Hipersensibilidad, angioedema, shock anafiláctico |
| <i>Trastornos psiquiátricos:</i> | |
| frecuencia no conocida | Estado de confusión, euforia y alucinaciones. Agitación*, hostilidad*, ira*, agresividad*, excitación*. Dependencia física del fármaco y síndrome de abstinencia. Abuso del medicamento. |
| <i>Trastornos del sistema nervioso:</i> | |
| frecuencia no conocida | Movimientos involuntarios (incluyendo movimientos tónico/clónicos y temblor muscular*) e hiperactividad. Sedación (prolongada y post-quirúrgica), disminución de la alerta, somnolencia, cefalea, vértigos, ataxia, amnesia anterógrada** cuya duración está directamente relacionada con la dosis administrada. Se han notificado convulsiones en niños prematuros y en recién nacidos. Convulsiones después de la retirada. |
| <i>Trastornos cardíacos:</i> | |
| frecuencia no conocida | Parada cardíaca, bradicardia, síndrome de Kounis**** |

| | |
|--|---|
| <i>Trastornos vasculares:</i> | |
| frecuencia no conocida | Hipotensión, vasodilatación, tromboflebitis, trombosis. |
| <i>Trastornos respiratorios:</i> | |
| frecuencia no conocida | Depresión respiratoria, apnea, parada respiratoria, disnea, laringoespasma, hipo. |
| <i>Trastornos gastrointestinales:</i> | |
| frecuencia no conocida | Náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca. |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i> | |
| frecuencia no conocida | Rash cutáneo, urticaria y prurito. |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:</i> | |
| frecuencia no conocida | Fatiga, eritema y dolor en el lugar de inyección. |
| <i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:</i> | |
| frecuencia no conocida | Caídas y fracturas*** |
| <i>Circunstancias sociales:</i> | |
| frecuencia no conocida | Conducta agresiva* |

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

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

Dependencia: el uso de midazolam- incluso en dosis terapéuticas- puede desarrollar dependencia física. Después de una administración intravenosa 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.

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

****Especialmente tras la administración parenteral.

Se han producido reacciones adversas cardiorrespiratorias graves. Los incidentes potencialmente mortales son mas probables en el caso de los adultos mayores de 60 años y aquellos pcientes con insuficiencia respiratoria previa o alteración de la función cardíaca, especialmente si la inyección se administra demasiado rápido o si se administra una dosis alta (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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

Como otras benzodiazepinas, 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. Hipnóticos y sedantes: derivados de las benzodiazepinas, código ATC: N05CD08.

El midazolam tiene efectos hipnóticos y sedantes que se caracterizan por un inicio rápido y una duración breve. También tiene efectos ansiolíticos, anticonvulsivantes y miorrelajantes. El midazolam afecta a la función psicomotora después de dosis únicas y/o repetidas, pero causa cambios hemodinámicos mínimos.

Las acciones centrales de las benzodiazepinas están mediadas por una potenciación de la neurotransmisión GABAérgica en las sinapsis inhibitoras. En presencia de benzodiazepinas, la afinidad del receptor GABA por el neurotransmisor se potencia por medio de una modulación alostérica positiva que da lugar a un aumento de la acción del GABA liberado sobre el flujo transmembrana postsináptico de iones de cloruro.

Desde el punto de vista químico, el midazolam es un derivado del grupo imidazobenzodiazepínico. Aunque la base libre es una sustancia lipofílica con baja solubilidad en agua, el nitrógeno básico en posición 2 del sistema del anillo de imidazobenzodiazepina permite que el principio activo de midazolam forme sales solubles en agua con ácidos, lo cual da lugar a la formación de una solución inyectable estable y bien tolerada. Esto, junto con la transformación metabólica rápida, es la razón del inicio rápido y de la duración breve de los efectos. Debido a su baja toxicidad, el midazolam tiene un espectro terapéutico amplio.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción después de la inyección intramuscular

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

Absorción después de la administración rectal

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

Distribución

Cuando el midazolam se inyecta por vía intravenosa, la curva de concentración plasmática-tiempo se caracteriza por una o dos fases de distribución 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 fracción principal de la unión a las proteínas plasmáticas se debe a 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 un buen sustrato para los transportadores de medicamentos.

Metabolismo

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 las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5 del citocromo P450 y el principal metabolito urinario y plasmático es el alfa-hidroimidazolam. Las concentraciones plasmáticas de alfa-hidroimidazolam representan el 12% de las del compuesto original. El alfa-hidroimidazolam 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, la semivida de eliminación del midazolam es de 1,5 a 2,5 horas. La semivida de eliminación del metabolito es inferior a 1 hora; por consiguiente, tras la administración de midazolam, las concentraciones del compuesto original y del metabolito principal descienden en paralelo. El aclaramiento plasmático es de 300-500 ml/min. El midazolam se elimina fundamentalmente por vía renal (60-80% de la dosis inyectada) y se recupera como alfa-hidroimidazolam glucuroconjugado. Menos del 1% de la dosis se recupera en la orina como fármaco sin modificar. Cuando el midazolam se administra en perfusión intravenosa, su cinética de eliminación no difiere de la correspondiente a la inyección en bolo. La administración repetida de midazolam no induce 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.

Población pediátrica

La velocidad de absorción rectal de los niños es parecida a la de los adultos, pero la biodisponibilidad es menor (5-18%). La semivida de eliminación tras la administración por vía intravenosa y rectal es menor

en el caso de los niños de 3-10 años (1-1.5 horas) que en el caso de los adultos. La diferencia concuerda con un incremento de la depuración metabólica en el caso de los niños.

Recién nacidos

En el caso de los recién nacidos la semivida de eliminación es, en promedio, de 6-12 horas, probablemente por la inmadurez del hígado, y la depuración está disminuida (ver sección 4.4). Los recién nacidos con insuficiencia renal y hepática relacionada con asfixia tienen riesgo de generar concentraciones séricas inesperadamente altas de midazolam debido a un aclaramiento significativamente reducido y variable.

Obesidad

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

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

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética del midazolam libre no se ve alterada en pacientes con insuficiencia renal grave. El principal metabolito del midazolam, el 1'-hidroximidazolam glucurónico, ligeramente activo desde el punto de vista farmacológico y que se excreta a través del riñón, se acumula en pacientes con insuficiencia renal grave. Esta acumulación puede producir una sedación prolongada. Por consiguiente, el midazolam se debe administrar con precaución y se debe ajustar su dosis hasta alcanzar el efecto deseado (ver sección 4.4).

Pacientes en estado crítico

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 otros apartados de la ficha técnica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Ácido clorhídrico
Hidróxido de sodio
Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

No deben diluirse las ampollas con la solución de Midazolam Sala, con MacroDEX al 6% en glucosa.

No debe mezclarse la solución de Midazolam Sala en ampollas, con inyecciones de compuestos alcalinos.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Las ampollas de Midazolam Sala no deben congelarse, porque pueden estallar. Además, puede formarse un precipitado que se disuelve al agitar el contenido a temperatura ambiente.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Midazolam Sala 5 mg / 5 ml solución inyectable EFG.

Envase conteniendo 10 ampollas ó 50 ampollas (envase clínico) de vidrio tipo I de 5 ml con 1 mg/ml del principio activo.

Midazolam Sala 15 mg / 3 ml solución inyectable EFG.

Envase conteniendo 5 ampollas ó 50 ampollas (envase clínico) de vidrio tipo I de 3 ml con 5 mg/ml del principio activo.

Midazolam Sala 50 mg / 10 ml solución inyectable EFG.

Envase conteniendo 10 ampollas ó 50 ampollas (envase clínico) de vidrio tipo I de 10 ml con 5 mg/ml del principio activo.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Compatibilidad con las soluciones de perfusión: las soluciones de midazolam en ampollas se pueden diluir con cloruro sódico al 0,9%, glucosa al 5% y 10%, levulosa al 5%, solución de Ringer y de Hartmann en una mezcla de 15 mg de midazolam por 100 - 1.000 ml de solución de infusión. Estas soluciones se mantienen física y químicamente estables durante 24 horas a temperatura ambiente (o 3 días en el frigorífico a +2°C/+8°C). No se ha detectado adsorción de midazolam en las soluciones que contenían 15 mg en 250 ml de NaCl al 0,9%, conservados durante 24 horas a temperatura ambiente en bolsas de infusión de PVC y perfundidas a lo largo de 6 horas a través de un equipo de perfusión de PVC.

Las soluciones de midazolam para infusión, más concentradas, pueden provocar una precipitación de midazolam, sobre todo si el pH de la muestra excede de 4,5 - 5.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio Reig Jofre, S.A.

Gran Capitan, 10

08970 Sant Joan Despí (Barcelona), España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Midazolam Sala 5 mg/5ml solución inyectable

Nº Reg.: 65.374

Midazolam Sala 15mg/3ml solución inyectable
Midazolam Sala 50 mg/10 ml solución inyectable

Nº Reg.: 65.375
Nº Reg.: 65.415

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

Midazolam Sala 5mg/5ml solución inyectable: Fecha de la primera autorización: Mayo de 2003
Midazolam Sala 15mg/3ml solución inyectable: Fecha de la primera autorización: Mayo de 2003
Midazolam Sala 50mg/10ml solución inyectable: Fecha de la primera autorización: Junio de 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2023