

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Midazolam B. Braun 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

|  |   |
|--|---|
| 1 ml de solución contiene:                         | 5 mg de midazolam<br>(como midazolam hidrocloreuro, 5,56 mg)  |
| <b>Cada ampolla de 1 ml</b> contiene:              | 5 mg de midazolam<br>(como midazolam hidrocloreuro, 5,56 mg)  |
| <b>Cada ampolla de 10 ml</b> de solución contiene: | 50 mg de midazolam<br>(como midazolam hidrocloreuro, 55,6 mg) |

Excipiente(s) con efecto conocido: sodio 2,2 mg/ml  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.  
Solución acuosa transparente, incolora.  
pH entre 2,9 y 3,7

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

##### *En los adultos*

- SEDACIÓN CONSCIENTE antes y durante intervenciones diagnósticas o terapéuticas, con o sin anestesia local.
- ANESTESIA GENERAL
  - premedicación antes de la inducción de la anestesia general.
  - inducción de la anestesia general.
  - como componente de sedación en la anestesia asociada.
- SEDACIÓN EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

##### *En los niños*

- SEDACIÓN CONSCIENTE antes y durante intervenciones diagnósticas o terapéuticas, con o sin anestesia local.
- ANESTESIA GENERAL
  - premedicación antes de la inducción de la anestesia general.

SEDACIÓN EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

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 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 enfermedad crónica 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 siguiente tabla se proporcionan las posologías habituales. Se facilitan más detalles en el texto situado a continuación de la tabla.

**Tabla 1: Posologías habituales**

| <b>Indicación</b>                               | <b>Adultos &lt;60 años</b>  | <b>Adultos ≥60 años / debilitados o con enfermedad crónica</b>   | <b>Niños</b>  |
|---|---|--|---|
| Sedación consciente                             | <b>IV</b><br>Dosis inicial: 2-2,5 mg<br>Dosis de ajuste: 1 mg<br>Dosis total: 3,5-7,5 mg                            | <b>IV</b><br>Dosis inicial: 0,5-1 mg<br>Dosis de ajuste: 0,5-1 mg<br>Dosis total: <3,5 mg              | <b>IV en pacientes de 6 meses -5 años</b><br>Dosis inicial: 0,05-0,1 mg/kg<br>Dosis total: <6 mg<br><b>IV en pacientes de 6-12 años</b><br>Dosis inicial: 0,025-0,05 mg/kg<br>Dosis total: <10 mg<br><b>rectal en pacientes &gt;6 meses</b><br>0,3-0,5 mg/kg<br><b>IM en pacientes 1-15 años</b><br>0,05-0,15 mg/kg |
| Premedicación de la anestesia                   | <b>IV</b><br>1-2 mg repetidos<br><b>IM</b><br>0,07-0,1 mg/kg  | <b>IV</b><br>Dosis inicial: 0,5 mg<br>Aumento lento en caso necesario<br><b>IM</b><br>0,025-0,05 mg/kg | <b>rectal en pacientes &gt;6 meses</b><br>0,3-0,5 mg/kg<br><b>IM en pacientes de 1-15 años</b><br>0,08-0,2 mg/kg  |
| Inducción de la anestesia                       | <b>IV</b><br>0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 mg/kg sin premedicación)  | <b>IV</b><br>0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 mg/kg sin premedicación)  |   |
| Componente de sedación en la anestesia asociada | <b>IV</b><br>Dosis intermitentes de 0,03-0,1 mg/kg o perfusión continua de 0,03-0,1 mg/kg/h                         | <b>IV</b><br>Dosis inferiores a las recomendadas para los adultos <60 años                             |   |
| Sedación en la UCI                              | <b>IV</b><br>Dosis de carga: 0,03-0,3 mg/kg, en incrementos de 1-2,5 mg<br>Dosis de mantenimiento: 0,03-0,2 mg/kg/h |  | <b>IV en recién nacidos &lt;32 semanas de edad gestacional</b><br>0,03 mg/kg/h<br><b>IV en recién nacidos &gt;32 semanas y niños hasta 6 meses</b><br>0,06 mg/kg/h<br><b>IV en pacientes &gt;6 meses de edad</b><br>Dosis de carga: 0,05  |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | -0,2 mg/kg Dosis de mantenimiento: 0,06<br>-0,12 mg/kg/h |
|--|--|--|

### *POSOLOGÍA PARA LA SEDACIÓN CONSCIENTE*

Para la sedación consciente antes de una intervención diagnóstica o quirúrgica, se administra midazolam por vía intravenosa. La dosis debe individualizarse y ajustarse no debe administrarse 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 detalladas de la posología (por ejemplo, la velocidad de administración, la cantidad de dosis). Si es necesario, posteriormente pueden administrarse dosis, según la necesidad individual. El inicio del efecto se produce aproximadamente 2 minutos después de la inyección. El efecto máximo se obtiene aproximadamente en 5 a 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 inicial es de 2 a 2,5 mg, administrada 5 a 10 minutos antes del comienzo de la intervención. Si es necesario, pueden administrarse dosis adicionales de 1 mg.

Se ha observado que las dosis totales medias varían de 3,5 a 7,5 mg. Por lo general, no es necesaria una dosis superior a 5 mg.

En los adultos mayores de 60 años, o en los pacientes debilitados o con enfermedad crónica, comenzar administrando una dosis de 0,5 a 1 mg entre 5 y 10 minutos antes del comienzo de la intervención. Si es necesario, pueden administrarse dosis adicionales de 0,5 a 1 mg. Dado que en estos pacientes el efecto máximo se puede alcanzar con menor rapidez, se deben ajustar las dosis adicionales de midazolam de forma muy lenta y con precaución. Por lo general, no es necesaria una dosis superior a 3,5 mg.

#### *Población pediátrica*

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

- Pacientes pediátricos menores de 6 meses: Los pacientes pediátricos menores de 6 meses son especialmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación. Por esta razón, no se recomienda el empleo para la 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 de hasta 0,6 mg/kg para alcanzar el criterio de valoración deseado, pero la dosis total no deberá ser superior a 6 mg. Con las dosis más altas puede asociarse una sedación prolongada y el riesgo de hipoventilación.
- Pacientes pediátricos de 6 a 12 años: Dosis inicial de 0,025 a 0,05 mg/kg. Puede ser necesaria una dosis total de hasta 0,4 mg/kg, hasta un máximo de 10 mg. Con las dosis más altas pueden asociarse sedación prolongada y riesgo de hipoventilación.
- Pacientes pediátricos de 12 a 16 años: Deberán dosificarse como los adultos.

Administración por vía rectal: La dosis total de midazolam varía generalmente entre 0,3 y 0,5 mg/kg. La administración rectal de la solución se realiza mediante un aplicador de plástico fijado en el extremo de la

jeringa. Si el volumen que se va a administrar es demasiado pequeño, puede añadirse agua hasta un volumen total de 10 ml. La dosis total deberá administrarse de una vez y debe evitarse la administración rectal repetida. No se recomienda el empleo en los 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. Por lo general, no es necesaria una dosis superior a 10,0 mg. Esta vía deberá emplearse solo en casos excepcionales. Deberá preferirse la administración por vía rectal a la inyección intramuscular, ya que esta vía de administración es dolorosa.

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

## POSOLOGÍA PARA LA PREMEDICACIÓN DE LA ANESTESIA GENERAL

La premedicación con midazolam, administrada poco antes de una intervención, produce sedación (inducción de sueño o somnolencia y alivio de la ansiedad), relajación muscular y amnesia anterógrada. Midazolam también puede administrarse asociado a anticolinérgicos. Para esta indicación, midazolam deberá administrarse por vía intravenosa o intramuscular, en la profundidad de una masa muscular grande, 20 a 60 minutos antes de la inducción de la anestesia o, preferiblemente, por medio de la vía rectal en los niños (véase más adelante). Es imprescindible la observación adecuada del paciente después de la administración de la premedicación, ya que la sensibilidad interindividual varía y pueden producirse síntomas de sobredosis.

### *Adultos*

Para la sedación preoperatoria y para inducir la amnesia de los sucesos preoperatorios, la dosis recomendada para los adultos de estado físico I y II de ASA y los menores de 60 años es de 1 a 2 mg por vía intravenosa repetida en caso necesario, o de 0,07 a 0,1 mg/kg, administrados por vía intramuscular. La dosis debe reducirse e individualizarse si se administra midazolam a adultos mayores de 60 años o a pacientes debilitados o con enfermedad crónica. La dosis intravenosa recomendada es de 0,5 mg y debe aumentarse lentamente en caso necesario. La dosis intramuscular recomendada es de 0,025 a 0,05 mg/kg, y 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*

#### *Recién nacidos y niños de hasta 6 meses de edad*

No se recomienda el uso en niños menores de 6 meses de edad debido a que los datos disponibles son limitados.

#### *Niños mayores de 6 meses de edad*

Administración por vía rectal: La dosis total de midazolam, que generalmente varía de 0,3 a 0,5 mg/kg, deberá administrarse 15 a 30 minutos antes de la inducción de la anestesia. La administración rectal de la solución se realiza mediante un aplicador de plástico fijado en el extremo de la jeringa. Si el volumen que se va a administrar es demasiado pequeño, puede añadirse agua hasta un volumen total de 10 ml.

Administración por vía intramuscular: Como la inyección intramuscular es dolorosa, esta vía solo deberá emplearse en casos excepcionales. Deberá preferirse la vía rectal. Sin embargo, se ha comprobado que una dosis de 0,08 a 0,2 mg/kg de midazolam, administrada por vía intramuscular, es 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 con un peso inferior a 15 kg, no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones superiores a 1 mg/ml. Las concentraciones más altas deberán diluirse a 1 mg/ml.

## INDUCCIÓN DE LA ANESTESIA GENERAL

### *Adultos*

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

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

- En los adultos premedicados menores de 60 años, por lo general, 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 más alta (0,3 a 0,35 mg/kg, por vía intravenosa.). Si es necesario para una inducción completa, pueden emplearse incrementos de aproximadamente el 25% de la dosis inicial del paciente. En cambio, la inducción puede completarse con anestésicos inhalados. En casos resistentes, para la inducción puede emplearse una dosis total de hasta 0,6 mg/kg; sin embargo, estas dosis más altas pueden prolongar la recuperación.
- En los adultos premedicados mayores de 60 años, o en los pacientes debilitados o con enfermedad crónica, la dosis se debe reducir de forma significativa, por ejemplo, a una dosis de 0,05 a 0,15 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 20 a 30 segundos, dejando 2 minutos para que haga efecto.
- Por lo general, los adultos no premedicados, mayores de 60 años, requieren una dosis más alta de midazolam para la inducción; se recomienda una dosis inicial de 0,15 a 0,3 mg/kg. Por lo general, los pacientes no premedicados, con una enfermedad sistémica grave o con otra condición debilitante, necesitan menos midazolam para la inducción. Habitualmente, una dosis inicial de 0,15 a 0,25 mg/kg será suficiente.

## COMPONENTE DE SEDACIÓN EN LA ANESTESIA COMBINADA

### *Adultos*

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

En adultos mayores de 60 años, o en los pacientes debilitados o con enfermedad crónica, se necesitarán dosis de mantenimiento menores.

### *SEDACIÓN EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS*

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

### *Adultos*

Dosis de carga por vía intravenosa: Deberán administrarse de 0,03 a 0,3 mg/kg con lentitud en incrementos. Cada incremento de 1 a 2,5 mg deberá inyectarse durante 20 a 30 segundos, permitiendo dos minutos entre un incremento y el siguiente. En los pacientes hipovolémicos, hipotérmicos o con vasoconstricción, la dosis

de carga deberá reducirse u omitirse. Si se administra midazolam con analgésicos potentes, estos deberán administrarse primero, para que los efectos de sedación de midazolam se puedan ajustar de manera inocua, por encima de la sedación causada por el analgésico.

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

#### *Niños mayores de 6 meses*

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

Si se inicia una perfusión con midazolam en pacientes con compromiso hemodinámico, la dosis de carga habitual deberá ajustarse en pequeños incrementos y se deberá vigilar la inestabilidad hemodinámica del paciente, por ejemplo, la hipotensión. Estos pacientes también son vulnerables a los efectos depresores respiratorios de midazolam, y requieren una vigilancia meticulosa de la frecuencia respiratoria y de la saturación de oxígeno.

#### *Recién nacidos y niños de hasta 6 meses*

Midazolam deberá administrarse como perfusión intravenosa continua, comenzando con 0,03 mg/kg/h (0,5 microgramos/kg/min) en los recién nacidos con una edad gestacional  $\leq$  32 semanas, o 0,06 mg/kg/h (1 microgramo/kg/min) en los recién nacidos con una edad gestacional  $>$  32 semanas y en los niños de hasta seis meses.

En los niños prematuros, los recién nacidos y los niños de hasta seis meses, no se recomiendan las dosis de carga por vía intravenosa; en cambio, la perfusión se puede administrar con mayor rapidez en las primeras horas, para establecer unas concentraciones terapéuticas en plasma. La velocidad de perfusión se deberá reevaluar meticulosamente y con frecuencia, sobre todo después de las primeras 24 horas, a fin de administrar la dosis eficaz más baja posible y reducir la posibilidad de acumulación del fármaco.

Se requiere una vigilancia cuidadosa de la frecuencia respiratoria y de la saturación de oxígeno.

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

#### *Uso en poblaciones especiales*

##### *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 debe ajustar su dosis para conseguir el efecto deseado (ver sección 4.4)

##### *Pacientes 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).

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a midazolam, benzodiazepinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Midazolam deberá ser administrado sólo por médicos con experiencia en un entorno totalmente equipado para la monitorización y el soporte de las funciones respiratoria y cardiovascular y por personas que específicamente hayan recibido formación en el reconocimiento y el tratamiento de las reacciones adversas previstas, incluida la reanimación cardiorrespiratoria. Se han notificado episodios cardiorrespiratorios graves, que han consistido en depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio y/o paro cardíaco. Es más probable que estos incidentes, que ponen en peligro la vida del paciente, se produzcan cuando la inyección se administra demasiado rápido o si se administra 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 insuficiencia 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 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 usa como premedicación, se requiere una observación adecuada del paciente tras la administración debido a que la sensibilidad interindividual varía y pueden producirse síntomas de sobredosis.

Deberá tenerse una precaución especial si se administra midazolam a pacientes de alto riesgo:

- Adultos mayores de 60 años.
- Pacientes con enfermedad crónica o debilitados, por ejemplo:
  - Pacientes con insuficiencia respiratoria crónica.
  - Pacientes con insuficiencia renal crónica
  - Pacientes con disfunción hepática (las benzodiazepinas pueden provocar o exacerbar una encefalopatía en pacientes con insuficiencia hepática grave).
  - Pacientes con disfunción cardíaca.
  - Pacientes pediátricos, especialmente los que padecen inestabilidad cardiovascular.

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

Como con cualquier sustancia con propiedades depresoras del SNC y/o de relajación muscular, debe tenerse una precaución especial si se administra midazolam a un paciente con miastenia grave.

#### Tolerancia

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

#### Dependencia

Si se emplea midazolam durante un tiempo prolongado en la UCI, deberá tenerse en cuenta que puede aparecer una dependencia física al fármaco. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración

del tratamiento; también es mayor en pacientes con antecedentes médicos de consumo de alcohol y/o sustancias ( ver sección 4.8).

### Síntomas de abstinencia

Durante el tratamiento prolongado con midazolam en la UCI, puede aparecer dependencia física. Por lo tanto, la finalización abrupta del tratamiento se acompañará de síntomas de abstinencia, que pueden ser los siguientes: cefaleas, diarrea, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, alteración del sueño, cambios de humor, alucinaciones y convulsiones. En los casos graves se pueden producir los siguientes síntomas: despersonalización, entumecimiento y hormigueo en las extremidades e hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico. Puesto que el riesgo de los síntomas de abstinencia es mayor después de la suspensión abrupta del tratamiento, se recomienda disminuir las dosis gradualmente.

### Amnesia

Se puede producir amnesia anterógrada con dosis terapéuticas (con frecuencia, este efecto es muy deseable en situaciones como antes de intervenciones quirúrgicas y de diagnóstico, o durante las mismas), cuya duración está directamente relacionada con la dosis administrada, con un riesgo mayor con dosis más altas. La amnesia prolongada puede plantear problemas en los pacientes ambulatorios, que son programados para el alta después de la intervención. Después de recibir midazolam por vía parenteral, se deberá dar de alta a los pacientes del hospital o del consultorio, sólo si van acompañados.

### Reacciones paradójicas

Con midazolam se ha comunicado la presentación de reacciones paradójicas, como inquietud, agitación, irritabilidad, movimientos involuntarios (incluso convulsiones tónico-clónicas y temblores musculares), hiperactividad, hostilidad, delirio, ira, agresividad, ansiedad, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre el comportamiento, excitación paroxística y ataques. Estas reacciones pueden producirse con dosis altas y/o si la inyección se administra rápidamente. La incidencia más alta de tales reacciones se ha descrito en los niños y ancianos. Si se producen estas reacciones, se debe considerar la posibilidad de interrumpir la administración del medicamento.

### 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.

### Eliminación alterada del midazolam

La eliminación de midazolam puede estar alterada en los pacientes que reciben compuestos que inhiben o inducen el CYP3A4 y puede ser necesario ajustar la dosis de midazolam en consonancia (ver sección 4.5). La eliminación de midazolam también puede estar retrasada en los pacientes con disfunción hepática, gasto cardíaco bajo y en recién nacidos (ver sección 5.2).

### Niños prematuros y recién nacidos

Debido a un mayor riesgo de apnea, se aconseja suma precaución al sedar a los pacientes prematuros no intubados o aquellos que lo han sido. Se requiere una vigilancia cuidadosa de la frecuencia respiratoria y de la saturación de oxígeno. En la población neonatal deberá evitarse la inyección rápida. Los recién nacidos tienen una función orgánica reducida o inmadura, y también son vulnerables a los efectos respiratorios profundos y/o prolongados del midazolam. Se han notificado reacciones hemodinámicas adversas en pacientes pediátricos con inestabilidad cardiovascular; en esta población se debe evitar la administración intravenosa rápida.

### Pacientes pediátricos menores de 6 meses

En esta población, el midazolam está indicado para sedación solo en la UCI. Los pacientes pediátricos menores de 6 meses de edad son especialmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y a la hipoventilación, por lo que la dosis debe aumentarse progresivamente en pequeños incrementos hasta conseguir el efecto clínico, y se requiere una monitorización meticulosa de la frecuencia respiratoria y de la saturación de oxígeno (ver también la sección “Niños prematuros y recién nacidos” anteriormente).



#### Uso concomitante de alcohol/depresores del SNC

Se debe evitar el uso concomitante de midazolam con alcohol y/o depresores del SNC. Dicho uso concomitante puede aumentar los efectos clínicos del midazolam, que pueden incluir sedación intensa que podría causar coma o la muerte, o depresión respiratoria clínicamente significativa (ver sección 4.5).

#### Antecedentes médicos de alcoholismo o abuso de sustancias

El midazolam, al igual que otras benzodiazepinas, se debe evitar en pacientes con antecedentes médicos de alcoholismo o abuso de sustancias.

#### Criterios para el alta

Después de recibir midazolam, los pacientes deben ser dados de alta del hospital o del consultorio solo cuando así lo recomiende el médico responsable del tratamiento y si van con un acompañante. Se recomienda que el paciente vaya acompañado cuando vuelva a casa tras el alta.

#### **Advertencias y precauciones especiales en relación con los excipientes**

Este medicamento contiene 2,19 mg de sodio por ampolla de 1 ml equivalente al 0,11 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 21,94 mg de sodio por ampolla de 10 ml equivalente al 1,01 % 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**

El midazolam es metabolizado casi exclusivamente por las isoenzimas del citocromo P450 3A4 (CYP3A4 y CYP3A5). Los inhibidores e inductores de las enzimas CYP3A pueden aumentar y disminuir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas y, consiguientemente, los efectos del midazolam, por lo que la dosis debe ajustarse en correspondencia.

Las interacciones farmacocinéticas con inhibidores o inductores de la enzima CYP3A4 son más pronunciadas con el midazolam por vía oral que con el midazolam por vía intravenosa, en particular debido a que la enzima CYP3A4 también existe en el tracto gastrointestinal superior. Esto se debe a que con la vía oral tanto el aclaramiento como la disponibilidad sistémicos estarán alterados, mientras que con la vía parenteral solo se produce un cambio en el aclaramiento sistémico. Tras una dosis única de midazolam por vía intravenosa, la consecuencia para el efecto clínico máximo debida a la inhibición de la isoenzima CYP3A4 será menor aunque la duración del efecto podría prolongarse. Sin embargo, tras la administración prolongada de midazolam, tanto la magnitud como la duración del efecto aumentarán en presencia de inhibición de la isoenzima CYP3A4.

No se dispone de estudios sobre la modulación de la isoenzima CYP3A4 en la farmacocinética de midazolam tras la administración por vía rectal e intramuscular. Se prevé que estas interacciones sean menos pronunciadas con la vía rectal que con la vía oral debido a que se evita el tracto gastrointestinal, mientras que tras la administración por vía intramuscular los efectos de la modulación de la isoenzima CYP3A4 no deberían ser sustancialmente diferentes de los observados con midazolam por vía intravenosa.

Por consiguiente, se recomienda una vigilancia estrecha del efecto clínico y de los parámetros vitales durante el uso del midazolam, y se debe tener en cuenta que el efecto puede ser más pronunciado y prolongado tras la administración concomitante de un inhibidor de la enzima CYP3A4 incluso después de una sola dosis. Se debe tener en cuenta que la administración de dosis altas o de perfusiones a largo plazo de midazolam a pacientes tratados con inhibidores potentes de la enzima CYP3A4 puede provocar efectos hipnóticos duraderos, un retraso en la recuperación y depresión respiratoria, que requieren el ajuste de la dosis.

Con respecto a la inducción, se debe tener en cuenta que el proceso de inducción requiere varios días para alcanzar su efecto máximo y también varios días para disiparse. A diferencia de un tratamiento de varios días con un inductor, se espera que un tratamiento a corto plazo produzca interacciones farmacológicas menos evidentes con el midazolam. Sin embargo, con los inductores potentes no se puede descartar una inducción importante, incluso después de un tratamiento a corto plazo.

No se ha observado que el midazolam altere la farmacocinética de otros fármacos.

**Tabla 2: Interacciones entre el midazolam y medicamentos que inhiben las enzimas CYP3A**

| <b>Medicamento</b>                       | <b>Interacción con el midazolam administrado por vía intravenosa<sup>a</sup></b>   |
|--|--|
| <b>Antifúngicos azólicos<sup>b</sup></b> |  |
| Ketoconazol, voriconazol                 | El ketoconazol y el voriconazol aumentaron las concentraciones plasmáticas del midazolam administrado por vía intravenosa en 5 y 3-4 veces, respectivamente, mientras que la semivida terminal aumentó en 3 veces. Si el midazolam parenteral se administra de forma concomitante con estos inhibidores potentes de las enzimas CYP3A, se debe hacer en una UCI o en un entorno similar que garantice una vigilancia clínica estrecha y el tratamiento médico apropiado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar la dosificación y el ajuste posológico escalonados, especialmente si se administra más de una dosis intravenosa única de midazolam. La misma recomendación puede ser aplicable también a otros antifúngicos azólicos, ya que se ha descrito un aumento de los efectos sedantes del midazolam administrado por vía intravenosa, aunque menor. |
| Fluconazol, itraconazol                  | Tanto el fluconazol como el itraconazol aumentaron las concentraciones plasmáticas del midazolam administrado por vía intravenosa en 2-3 veces junto con un aumento de la semivida terminal de 2,4 veces para el itraconazol y de 1,5 veces para el fluconazol.  |
| Posaconazol                              | El posaconazol aumentó las concentraciones plasmáticas del midazolam administrado por vía intravenosa en aproximadamente 2 veces.  |
| <b>Antibióticos macrólidos</b>           |  |
| Eritromicina                             | La eritromicina produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas del midazolam administrado por vía intravenosa en aproximadamente 1,6-2 veces junto con un aumento de la semivida terminal del midazolam de 1,5-1,8 veces.   |
| Claritromicina                           | La claritromicina aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam en hasta 2,5 veces junto con un aumento de la semivida terminal de 1,5-2 veces.   |
| Telitromicina, roxitromicina             | <p><i>Información relativa al midazolam oral</i></p> <p>La telitromicina aumentó las concentraciones plasmáticas del midazolam oral en 6 veces.</p> <p>Aunque no se dispone de información sobre la roxitromicina con midazolam administrado por vía intravenosa, el efecto leve sobre la semivida terminal del midazolam en comprimidos orales, con un aumento del 30 %, indica que los efectos de la roxitromicina sobre el midazolam administrado por vía intravenosa pueden ser leves.</p>   |
| <b>Anestésicos intravenosos</b>          |  |

|  |  |
|--|--|
| <u>Propofol</u>  | El propofol intravenoso aumentó el AUC y la semivida del midazolam administrado por vía intravenosa en 1,6 veces.  |
| <b>Inhibidores de la proteasa<sup>c</sup></b>  |  |
| Saquinavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) | La administración concomitante con inhibidores de la proteasa puede causar un aumento importante de la concentración de midazolam. Tras la administración concomitante con lopinavir potenciado con ritonavir, las concentraciones plasmáticas del midazolam administrado por vía intravenosa aumentaron en 5,4 veces, junto con un aumento similar de la semivida terminal.<br>Si se administra de forma concomitante midazolam parenteral con inhibidores de la proteasa del VIH, se debe seguir la recomendación dada anteriormente para los antifúngicos azólicos ketoconazol y voriconazol. |
| 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 prolongó su semivida de eliminación en 4 veces.  |
| <b>Antagonistas de los canales de calcio</b>   |  |
| 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.   |
| Verapamilo   | <i>Información relativa al midazolam oral</i><br>El verapamilo aumentó las concentraciones plasmáticas del midazolam oral en 3 veces. La semivida terminal del midazolam aumentó en un 41 %.   |
| <b>Diversos fármacos/plantas medicinales</b>   |  |
| Atorvastatina  | La atorvastatina produjo un aumento de 1,4 veces de las concentraciones plasmáticas del midazolam administrado por vía intravenosa en comparación con el grupo de control.   |
| Fentanilo  | 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 en presencia de fentanilo.  |
| Nefazodona   | <i>Información relativa al midazolam oral</i><br>La nefazodona aumentó las concentraciones plasmáticas del midazolam oral en 4,6 veces con un aumento de su semivida terminal de 1,6 veces.  |
| Aprepitant   | <i>Información relativa al midazolam oral</i><br>El aprepitant en dosis iguales o superiores a 80 mg/día aumentó de manera dependiente de la dosis las concentraciones plasmáticas del midazolam oral en aproximadamente 3,3 veces y aumentó la semivida terminal en aproximadamente 2 veces.  |
| Inhibidores de la tirosina-cinasa  | <i>Información relativa al midazolam oral</i><br>Se ha demostrado que los inhibidores de la tirosina-cinasa son potentes inhibidores de la enzima CYP3A4 in vitro (imatinib, lapatinib) o in vivo (idelalisib). Tras la administración concomitante de idelalisib, la exposición al midazolam oral aumentó en una media de 5,4 veces.  |
| Antagonistas de los receptores NK1   | <i>Información relativa al midazolam oral</i><br>Los antagonistas de los receptores NK1 (aprepitant, netupitant, casoprepitant) aumentaron de manera dependiente de la dosis las concentraciones plasmáticas del midazolam oral hasta en aproximadamente 2,5-3,5 veces y aumentaron la semivida terminal en  |

|       |   |
|-------|---|
|       | aproximadamente 1,5-2 veces.  |
| Otros | <i>Información relativa al midazolam oral</i><br>Para diversos fármacos o plantas medicinales, se observó una interacción débil con la eliminación del midazolam con cambios concomitantes en su exposición (cambio <2 veces en el AUC) (everólimus, ciclosporina, simeprevir, propiverina). Se espera que estas interacciones débiles se atenúen aún más tras la administración intravenosa. |

<sup>a</sup> Para algunas interacciones, se presenta información adicional relativa al midazolam administrado por vía oral. Las interacciones con los inhibidores de las enzimas CYP3A son más pronunciadas con el midazolam oral que con el midazolam administrado por vía intravenosa. Midazolam B. Braun no está indicado para administración por vía oral.

<sup>b</sup> Si el midazolam se administra por vía oral con un antifúngico azólico (en particular ketoconazol, itraconazol o voriconazol), su exposición será drásticamente mayor en comparación con la administración por vía intravenosa.

<sup>c</sup> Con arreglo a los datos sobre otros inhibidores de la enzima CYP3A4, se espera que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente más altas cuando el midazolam se administra por vía oral. Por consiguiente, no se deben administrar inhibidores de la proteasa de forma concomitante con midazolam administrado por vía oral.

**Tabla 3: Interacciones entre el midazolam y medicamentos que inducen las enzimas CYP3A**

| Medicamento              | Interacción con el midazolam administrado por vía intravenosa <sup>a</sup>   |
|--------------------------|--|
| Rifampicina              | La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas del midazolam administrado por vía intravenosa en aproximadamente un 60 % después de 7 días de tratamiento con rifampicina en dosis de 600 mg/día. La semivida terminal disminuyó en aproximadamente un 50-60 %.<br><i>Información relativa al midazolam oral</i><br>La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas del midazolam oral en un 96 % en sujetos sanos y sus efectos psicomotores prácticamente desaparecieron. |
| Carbamazepina, fenitoína | <i>Información relativa al midazolam oral</i><br>Dosis repetidas de carbamazepina o fenitoína produjeron una disminución de las concentraciones plasmáticas del midazolam oral de hasta un 90 % y un acortamiento de la semivida terminal del 60 %.  |
| Mitotano, enzalutamida   | <i>Información relativa al midazolam oral</i><br>La inducción muy potente de la enzima CYP3A4 observada tras la administración de mitotano o enzalutamida produjo una disminución profunda y duradera de las concentraciones de midazolam en pacientes oncológicos. El AUC del midazolam administrado por vía oral disminuyó al 5 % y al 14 % de los valores normales, respectivamente.  |
| Ticagrelor               | 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-hidroximidazolam (-23 %).   |
| Clobazam, efavirenz      | <i>Información relativa al midazolam oral</i><br>El clobazam y el 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 (1'-hidroximidazolam) y el compuesto original, pero se desconoce la importancia clínica de esto.   |
| Vemurafenib              | <i>Información relativa al midazolam oral</i><br>El 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).   |
| <b>Plantas medicinales y alimentos</b>   |   |
| Hipérico (hierba de san Juan)            | El hipérico disminuyó 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. |
| Quercetina                               | <i>Información relativa al midazolam oral</i><br>La quercetina (contenida también en 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 %.                   |
| <b>Desplazamiento agudo de proteínas</b> |   |
| Ácido valproico                          | No se puede descartar un aumento de las concentraciones de midazolam libre debido al desplazamiento de los sitios de unión de las proteínas plasmáticas por el ácido valproico. Se desconoce la importancia clínica de dicha interacción.   |

<sup>a</sup> Para algunas interacciones, se presenta información adicional relativa al midazolam administrado por vía oral. Las interacciones con los inhibidores de las enzimas CYP3A son más pronunciadas con el midazolam oral que con el midazolam administrado por vía intravenosa. Midazolam B. Braun no está indicado para administración por vía oral.

#### Interacciones farmacológicas farmacodinámicas

La administración concomitante de midazolam con otros sedantes/hipnóticos y depresores del SNC, incluido el alcohol, es probable que produzca una sedación mayor y depresión cardiorrespiratoria.

Algunos ejemplos son los derivados de los opiáceos (si se emplean como analgésicos, antitusivos o tratamientos sustitutivos), los antipsicóticos, otras benzodiazepinas usadas como ansiolíticos o hipnóticos, los barbitúricos, el propofol, la ketamina, el etomidato, los antidepresivos sedantes, los antihistamínicos H1 no recientes y antihipertensivos de acción central.

El alcohol puede potenciar de manera manifiesta el efecto sedante del midazolam. En caso de administración de midazolam, deberá evitarse rigurosamente la ingesta de alcohol.

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

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

##### **Embarazo**

Se dispone de datos insuficientes sobre el midazolam para valorar su seguridad durante el embarazo. Los estudios realizados en animales no indican un efecto teratógeno; sin embargo, se ha observado fetotoxicidad, como con otras benzodiazepinas.

No hay datos sobre embarazos expuestos correspondiente a los dos primeros trimestres de 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 comunicado que la administración de dosis altas de midazolam en el último trimestre del embarazo, durante el parto o si se emplea como agente de inducción de la anestesia para la intervención cesárea, produce reacciones adversas en la madre o en el feto (riesgo de aspiración en la madre, irregularidades en

la frecuencia cardíaca del feto, hipotonía, mala succión, hipotermia y depresión respiratoria en el recién nacido).

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

En consecuencia, se puede usar midazolam durante el embarazo, si es claramente necesario, pero es preferible evitar su empleo para la cesárea.

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

### **Lactancia**

Midazolam pasa en pequeñas cantidades a la leche materna. Se deberá aconsejar a las madres en periodo de lactancia que interrumpen la lactancia materna 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 alteración 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, deberá advertirse al paciente que no conduzca un vehículo ni utilice máquinas hasta que se haya recuperado completamente. El médico deberá decidir cuando estas actividades se pueden reanudar. Se recomienda que el paciente esté acompañado cuando vuelva a 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**

Las reacciones adversas se clasifican en relación a su frecuencia utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

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

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

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

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

### Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad, angioedema, shock anafiláctico.

### Trastornos psiquiátricos

Estado confusional, desorientación, trastornos emocionales y del estado de ánimo, y alteración de la libido.  
Dependencia física del fármaco y síndrome de abstinencia.  
Abuso.

#### Trastornos del sistema nervioso

Sedación (prolongada y posoperatoria), disminución del estado de alerta, somnolencia, cefalea, mareos, ataxia y amnesia anterógrada, cuya duración está relacionada directamente con la dosis administrada. La amnesia anterógrada puede continuar presente al final de la intervención y, en casos aislados, se ha descrito amnesia prolongada (ver sección 4.4).

Las convulsiones se han comunicado con mayor frecuencia en los niños prematuros y en los recién nacidos.  
Convulsiones de abstinencia.

Movimientos involuntarios (incluso convulsiones tonicoclónicas y temblores musculares\*), hiperactividad\*.

#### Trastornos cardíacos

Paro cardíaco, bradicardia, síndrome de Kounis\*\*.

#### Trastornos vasculares

Hipotensión, vasodilatación, tromboflebitis, trombosis.

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio, disnea, laringoespasma, hipo.

#### Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción cutánea, prurito, urticaria.

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Cansancio, eritema y dolor en el lugar de inyección.

#### Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Caídas, fracturas. El riesgo de caídas y fracturas óseas aumenta en los pacientes que toman sedantes de forma concomitante (incluidas bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.

#### Circunstancias sociales

Agresión\*

\*Se han notificado estas reacciones paradójicas al fármaco, especialmente en niños y personas de edad avanzada (ver sección 4.4).

\*\*especialmente tras la administración parenteral

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

*Dependencia:* El uso de midazolam (incluso en dosis terapéuticas) puede dar lugar al desarrollo de dependencia física. Tras la administración prolongada por vía intravenosa, la interrupción, especialmente la interrupción repentina, del medicamento puede acompañarse de síntomas de abstinencia tales como convulsiones de abstinencia (ver sección 4.4). Se han notificado casos de abuso.

Se han producido reacciones adversas cardiorrespiratorias graves. Es más probable que se produzcan incidentes potencialmente mortales en los adultos mayores de 60 años y en los que padecen previamente insuficiencia respiratoria 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](http://www.notificaRAM.es).

## **4.9. Sobredosis**

### Síntomas

Al igual que otras benzodiazepinas, el midazolam causa frecuentemente somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo.

La sobredosis de midazolam raras veces es potencialmente mortal si el fármaco se toma solo, pero puede provocar arreflexia, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria, apnea y en casos raros, coma. El coma, si se produce, suele durar varias horas. El efecto puede ser prolongado y clínicamente significativo, en especial en los pacientes de edad avanzada. Los efectos de las benzodiazepinas sobre la depresión respiratoria son mucho más graves en los pacientes que padecen enfermedades del aparato respiratorio.

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

### Tratamiento

En la mayoría de los casos, sólo se requiere la vigilancia de las constantes vitales. En el tratamiento de la sobredosis, en la unidad de cuidados intensivos, deberá prestarse atención especial a las funciones respiratoria y cardiovascular. El flumazenilo, un antagonista de las benzodiazepinas, está indicado en caso de intoxicación grave, acompañada de coma o depresión respiratoria. Tiene una semivida corta, por lo que los pacientes que reciban flumazenilo requieren vigilancia una vez que desaparezcan sus efectos.

Deberá tenerse precaución al usar flumazenilo en caso de sobredosis con varios medicamentos y en los pacientes con epilepsia que ya se han tratado con benzodiazepinas.

El flumazenilo no deberá emplearse en los pacientes tratados con medicamentos antidepresivos tricíclicos o con medicamentos epileptógenos, ni en los pacientes con anomalías en el ECG (prolongación del QRS o QT).



## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

#### Grupo farmacoterapéutico

Hipnóticos y sedantes derivados benzodiazepínicos,  
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 miorelajantes. 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 del tejido muscular es rápida y completa. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan en 30 minutos. La biodisponibilidad absoluta después de una inyección intramuscular es superior al 90%.

##### *después de la administración rectal*

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

#### Distribución

Si el midazolam se inyecta por vía intravenosa, la curva de concentración plasmática-tiempo muestra una o dos fases diferenciadas de distribución.

El volumen de distribución en el estado de equilibrio es de 0,7 a 1,2 l/kg.

El 96 al 98% del midazolam se fija a las proteínas plasmáticas. La principal fracción de la fijación a las proteínas plasmáticas se debe a la albúmina.

Existe un paso lento y no significativo de midazolam hacia el líquido cefalorraquídeo.

En los seres humanos, se ha comprobado que el midazolam atraviesa la placenta lentamente y entra en la circulación fetal.

En la leche humana se encuentran pequeñas cantidades de midazolam.

### Metabolismo o Biotransformación

El midazolam se elimina casi completamente mediante biotransformación.

Se ha calculado que la fracción de la dosis extraída por el hígado es del 30 al 60%.

El midazolam es hidroxilado por las isoenzimas del citocromo P450 CYP3A4 y CYP3A5, y el principal metabolito urinario y plasmático es el alfa-hidroimidazolam. Las concentraciones plasmáticas de alfa-hidroimidazolam son el 12% de las del compuesto original. El alfa-hidroimidazolam es farmacológicamente activo; sin embargo, contribuye solo de manera mínima (aproximadamente el 10%) a los efectos del midazolam por vía intravenosa.

### Eliminación

En voluntarios jóvenes sanos, la semivida de eliminación del midazolam varía entre 1,5 y 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 del midazolam es de 300 a 500 ml/min.

Los metabolitos del midazolam se excretan principalmente por el riñón del 60 al 80% de la dosis se excreta en la orina como alfa-hidroimidazolam glucuroconjugado.

Menos del 1 % de la dosis se recupera en la orina como fármaco inalterado.

Si se administra midazolam por perfusión intravenosa, su cinética de eliminación no es diferente a la que se produce después de una inyección en bolo. La administración repetida de midazolam no induce enzimas metabolizadoras del fármaco.

### Propiedades farmacocinéticas en poblaciones especiales

#### *Personas de edad avanzada*

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

#### *Niños*

La velocidad de absorción rectal en los niños es similar a la de los adultos, pero la biodisponibilidad es inferior (5-18 %). La semivida de eliminación tras la administración por vía intravenosa y rectal es más corta en los niños de 3-10 años de edad (1-1,5 horas) en comparación con la de los adultos. La diferencia es compatible con un aumento del aclaramiento metabólico en los niños.

### *Recién nacidos*

En los recién nacidos, la semivida de eliminación es, por término medio, de 12 horas, probablemente debido a la inmadurez del hígado y a un aclaramiento menor (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 superior en los pacientes obesos (5,9 horas) que en los no obesos (2,3 horas). Esto se debe a un aumento de aproximadamente el 50% del volumen de distribución corregido según el peso corporal total. El aclaramiento de midazolam no es significativamente diferente en los pacientes obesos y no obesos.

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

El aclaramiento en pacientes cirróticos puede ser menor y la eliminación puede ser más prolongada 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 glucurónido, 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 está hasta seis veces más prolongada en los pacientes en estado crítico.

### *Pacientes con insuficiencia cardíaca*

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

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Los estudios neonatales realizados en ratones sugieren que midazolam podría producir una neurodegeneración apoptótica en el cerebro del ratón en desarrollo, especialmente en combinación con otros anestésicos. No obstante, estos efectos no se han reproducido en seres humanos y la dosis empleada en ratones fue mayor que la dosis recomendada para midazolam en la población neonatal.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio,  
Ácido clorhídrico 10 %,   
Agua para preparaciones inyectables.

### 6.2. Incompatibilidades

Midazolam B. Braun puede ser incompatible con preparaciones parenterales alcalinas, incluidas las soluciones para nutrición parenteral con un pH alcalino. Midazolam no debe mezclarse con soluciones que contienen bicarbonato u otras soluciones alcalinas, aminoglucósidos, amoxicilina, aminofilina, fosfatos o fenotiazinas, a causa de incompatibilidad química y la aparición de precipitación.

Este medicamento no debe diluirse en soluciones de dextrano.

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

*En la bibliografía se ha comunicado la incompatibilidad de las preparaciones de midazolam con preparaciones inyectables de los siguientes principios activos:*

|   |                         |   |
|---|-------------------------|---|
| Aciclovir                                     | Acetato de flecainida   | Canrenoato de potasio                         |
| Albúmina                                      | Fluorouracilo           | Clorhidrato de ranitidina                     |
| Alteplasa (activador del plasminógeno humano) | Ácido fólico            | Hidrocortisona-21-hidrogenosuccinato de sodio |
| Amoxicilina sódica                            | Foscarnet sódico        | Sulbactam sódico / ampicilina sódica          |
| Acetazolamida sódica                          | Furosemida sódica       | Teofilina                                     |
| Bumetanida                                    | Imipenem                | Tiopental sódico                              |
| Dexametasona-21-dihidrogenofosfato            | Mezlocilina sódica      | Trimetoprima / sulfametoxazol                 |
| Diazepam                                      | Omeprazol sódico        | Trometamol                                    |
| Dimenhidrinato                                | Fenobarbitona sódica    | Urocinasa                                     |
| Metotrexato disódico                          | Fenitoína sódica        |   |
| Enoximona                                     | Enantato de perfenazina |   |

### 6.3. Periodo de validez

#### - Sin abrir

Ampollas de vidrio: 3 años  
Ampollas de polietileno: 2 años

#### - Tras la primera apertura del envase

Este medicamento debe utilizarse inmediatamente después de su apertura.

#### - Después de la dilución

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a temperatura ambiente y durante tres días a 5 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, las diluciones deberán emplearse inmediatamente después de su preparación. Si no se emplean inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones antes del empleo son responsabilidad del usuario y, normalmente, no serían más prolongadas de 24 horas a una temperatura de 2 a 8 °C, a menos que la dilución se haya producido en condiciones asépticas controladas y validadas.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar los envases en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Para consultar las condiciones de conservación tras la primera apertura y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

- Ampollas de vidrio incoloro tipo I. Contenido: 1 ml, Tamaños del envase: envases de 10 ampollas.
- Ampollas de vidrio incoloro tipo I. Contenido: 10 ml, Tamaños del envase: envases de 5 o 10 ampollas.
- Ampollas de polietileno transparente (polietileno de baja densidad, LDPE). Contenido: 10 ml, Tamaños del envase: envases de 4, 10 o 20 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **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.

El producto se suministra en envases unidos. El contenido sin usar de envases abiertos debe eliminarse inmediatamente.

Midazolam B. Braun puede diluirse en

- solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %),
- solución de glucosa 50 mg/ml (5 %),
- solución de Ringer y
- solución de Hartmann,

hasta una concentración resultante de 15 mg de midazolam por 100 a 1000 ml de solución para perfusión.

Debe comprobarse la compatibilidad con otras soluciones antes de mezclarlas.

Solo utilizar si la solución es transparente e incolora y el envase y su cierre de seguridad no están dañados.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Strasse 1  
34212 Melsungen, Alemania

*Dirección postal:*  
34209 Melsungen, Alemania  
Teléfono: +49/5661/71-0  
Fax: +49/5661/71-4567

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

68.903

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

06/ 2007

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

10/2023