FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oroxelam 2,5 mg solución bucal
Oroxelam 5 mg solución bucal
Oroxelam 7,5 mg solución bucal
Oroxelam 10 mg solución bucal

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Oroxelam 2,5 mg solución bucal

Cada jeringa precargada para uso oral contiene midazolam hidrocloruro equivalente a 2,5 mg de midazolam en 0,5 ml de solución

Oroxelam 5 mg solución bucal

Cada jeringa precargada para uso oral contiene midazolam hidrocloruro equivalente a 5 mg de midazolam en 1 ml de solución

Oroxelam 7,5 mg solución bucal

Cada jeringa precargada para uso oral contiene midazolam hidrocloruro equivalente a 7,5 mg de midazolam en 1,5 ml de solución

Oroxelam 10 mg solución bucal

Cada jeringa precargada para uso oral contiene midazolam hidrocloruro equivalente a 10 mg de midazolam en 2 ml de solución

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución bucal
Solución transparente e incolora
pH 2,9 a 3,7

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de las crisis convulsivas agudas y prolongadas en lactantes, niños y adolescentes (de 3 meses a <18 años).

Oroxelam debe utilizarse únicamente por padres/cuidadores cuando se haya diagnosticado epilepsia al paciente.

En lactantes de entre 3-6 meses de edad, el tratamiento se debe administrar en un hospital en el que se pueda monitorizar al paciente y que cuente con equipo de reanimación. Ver sección 4.2.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las dosis normales se indican a continuación:

Intervalo de edad	Dosis	Color de la etiqueta
3 a 6 meses hospital	2,5 mg	Amarilla
>6 meses a <1 año	2,5 mg	Amarilla
1 año a <5 años	5 mg	Azul
5 años a <10 años	7,5 mg	Morada
10 años a <18 años	10 mg	Naranja

Los cuidadores deben administrar una sola dosis de midazolam. Si la crisis convulsiva no remite 10 minutos después de la administración de midazolam, deben solicitar ayuda médica urgente y entregar la jeringa vacía al médico para que sepa qué dosis ha recibido el paciente.

Si la crisis convulsiva recurre después de una respuesta inicial, no se debe administrar una segunda dosis o dosis repetida sin antes consultar con el médico (ver sección 5.2).

Poblaciones especiales

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de midazolam en niños de 0 a 3 meses. No se dispone de datos.

Insuficiencia renal
No se requiere un ajuste de la dosis, sin embargo, Oroxelam se debe utilizar con cautela en pacientes con insuficiencia renal crónica ya que puede retrasarse la eliminación del midazolam y prolongarse los efectos (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática
La insuficiencia hepática reduce el aclaramiento del midazolam con el posterior aumento de la semivida terminal. Por lo tanto, los efectos clínicos podrán ser más intensos y duraderos, por esto, se recomienda monitorizar los efectos clínicos y las constantes vitales tras la administración de midazolam en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

Oroxelam está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Forma de administración

Oroxelam se administra por vía bucal. Se debe introducir lentamente toda la solución en el espacio entre la encía y la mejilla. Se debe evitar la inserción laringotraqueal para evitar la aspiración accidental de la solución. En caso necesario (para volúmenes mayores y/o pacientes más pequeños), se debe administrar lentamente alrededor de la mitad de la dosis en un lado de la boca y, a continuación, se administrará lentamente la otra mitad en el otro lado.

Para consultar las instrucciones detalladas sobre cómo administrar el medicamento, ver sección 6.6.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

No se deben acoplar a la jeringa para uso oral agujas, cánulas intravenosas o cualquier otro dispositivo para administración parenteral.

Oroxelam no se debe administrar por vía intravenosa. Se debe retirar la cápsula de cierre de la jeringa para

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

uso oral antes del uso para evitar el riesgo de ahogamiento.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Miastenia grave
Insuficiencia respiratoria grave
Síndrome de apnea del sueño
Insuficiencia hepática grave

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia respiratoria

El midazolam se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica ya que el midazolam puede deprimir aún más la respiración.

Pacientes pediátricos de 3 a 6 meses

Dado que la proporción entre el metabolito y el medicamento original es más alta en niños más pequeños, no puede excluirse una depresión respiratoria tardía debida a las concentraciones altas del metabolito activo en el grupo de edad de 3-6 meses. Por lo tanto, el uso de Oroxelam en el grupo de edad de 3-6 meses se debe limitar al uso solo bajo supervisión médica cuando se cuente con un equipo de reanimación y se pueda monitorizar la función respiratoria y se cuente con soporte respiratorio por si fuera necesario.

Eliminación alterada del midazolam

El midazolam se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica, con insuficiencia hepática o con insuficiencia cardiaca. El midazolam se puede acumular en pacientes con insuficiencia renal crónica o con insuficiencia hepática, mientras que en los pacientes con insuficiencia cardiaca puede originar una reducción del aclaramiento del midazolam.

Uso concomitante con otras benzodiazepinas

Los pacientes debilitados son más propensos a sufrir los efectos de las benzodiazepinas en el sistema nervioso central (SNC) y, por lo tanto, podrá ser necesario administrar dosis más bajas.

Antecedentes de alcoholismo o toxicomanía

El midazolam se debe evitar en pacientes con antecedentes de alcoholismo o toxicomanía.

Amnesia

El midazolam puede causar amnesia anterógrada.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por unidad de dosis, esto es esencialmente "exento de sodio".

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El midazolam se metaboliza por CYP3A4. Los inhibidores e inductores de CYP3A4 pueden, respectivamente, aumentar y disminuir las concentraciones plasmáticas y, por consiguiente, los efectos del midazolam, por lo que es necesario ajustar la dosis según proceda. Las interacciones farmacocinéticas con inhibidores o inductores de CYP3A4 son más pronunciadas con la administración oral de midazolam que con la administración bucal o parenteral, ya que las enzimas de CYP3A4 también están presentes en el aparato digestivo alto. Después de la administración bucal, solo se verá afectado el aclaramiento sistémico. Tras una sola dosis de midazolam por vía bucal, la consecuencia en el efecto clínico máximo debida a la inhibición del CYP3A4 será menor, aunque la duración del efecto puede prolongarse. Por tanto, se recomienda monitorizar cuidadosamente los efectos clínicos y las constantes vitales durante el uso de midazolam con un inhibidor de CYP3A4, incluso después de una sola dosis.

Anestésicos y analgésicos narcóticos

El fentanilo puede reducir la eliminación del midazolam.

Antiepilépticos

La coadministración con midazolam puede potenciar la sedación o la depresión respiratoria o cardiovascular. El midazolam puede interactuar con otros medicamentos metabolizados por el hígado, p. ej.: la fenitoína, dando lugar a una potenciación.

Bloqueadores de los canales de calcio

Diltiazem y verapamilo han mostrado que reducen la eliminación del midazolam y de otras benzodiazepinas y pueden potenciar sus efectos.

Una dosis única de diltiazem incrementó la concentración plasmática de midazolam intravenoso alrededor de un 25% y la vida media terminal se prolongó un 43%.

Medicamentos para el tratamiento de las úlceras

Cimetidina, ranitidina y omeprazol han mostrado que reducen la eliminación del midazolam y de otras benzodiazepinas y pueden potenciar sus efectos.

Xantinas

Las xantinas aceleran el metabolismo del midazolam y de otras benzodiazepinas.

Medicamentos dopaminérgicos

El midazolam puede inhibir la levodopa.

Relajantes musculares

P. ej.: baclofeno. El midazolam puede potenciar el efecto de los relajantes musculares, aumentando los efectos depresores en el SNC.

Nabilona

La coadministración con midazolam puede potenciar la sedación o la depresión respiratoria o cardiovascular.

Medicamentos que inhiben el CYP3A4

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las interacciones medicamentosas tras la administración bucal del midazolam probablemente serán similares a las observadas tras la administración intravenosa del midazolam en vez de las observadas tras la administración oral.

Alimentos
El zumo de pomelo reduce la eliminación del midazolam y potencia su acción.

Antifúngicos azólicos
Con el ketoconazol, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron 5 veces mayores, mientras que la semivida terminal fue unas 3 veces mayor.

Con el voriconazol, la exposición al midazolam intravenoso fue 3 veces mayor, y la semivida de eliminación fue unas 3 veces mayor.

Con el fluconazol y el itraconazol, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron de 2 a 3 veces mayores, lo que se asoció a un aumento en la semivida terminal de 2,4 veces con el itraconazol y de 1,5 veces con el fluconazol.

Con el posaconazol, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron unas 2 veces mayores.

Antibióticos macrólidos
Con la eritromicina, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron de 1,6 a 2 veces mayores, lo que se asoció a un aumento en la semivida terminal del midazolam de 1,5 a 1,8 veces.

Con la claritromicina, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron hasta 2,5 veces mayores, lo que se asoció a un aumento en la semivida terminal de 1,5 a 2 veces.

Inhibidores de la proteasa para el VIH
La administración de midazolam junto con inhibidores de la proteasa (p. ej., saquinavir y otros inhibidores de la proteasa para el VIH) puede producir un gran aumento en la concentración del midazolam. Con la coadministración de lopinavir potenciado con ritonavir, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron 5,4 veces mayores, lo que se asoció a un aumento similar en la semivida terminal.

Otros medicamentos
Con la atorvastatina, las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso fueron 1,4 veces mayores, en comparación con el grupo de control.

<u>Medicamentos que inducen CYP3A4</u>

Rifampicina
600 mg una vez al día durante 7 días redujo las concentraciones plasmáticas del midazolam intravenoso en un 60% aproximadamente. La semivida terminal se redujo en un 50-60% aproximadamente.

Plantas medicinales
La hierba de San Juan disminuyó las concentraciones plasmáticas del midazolam alrededor del 20-40% que se asoció a una disminución en la semivida terminal del 15-17% aproximadamente. Dependiendo del extracto específico de hierba de San Juan, el efecto en la inducción de CYP3A4 puede variar.

<u>Interacciones medicamentosas farmacodinámicas</u>

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Es probable que la coadministración de midazolam con otros sedantes/hipnóticos y depresores del SNC, incluido el alcohol, potencie la sedación y la depresión respiratoria.

Entre estos medicamentos se encuentran los derivados opiáceos (utilizados como analgésicos, antitusivos o tratamientos de sustitución), los antipsicóticos, otras benzodiazepinas utilizadas como ansiolíticos o hipnóticos, los barbitúricos, el propofol, la ketamina, el etomidato; los antidepresivos sedantes, los antihistamínicos H1 no recientes y los antihipertensores de acción central.

El alcohol (incluidos los medicamentos que contienen alcohol) puede potenciar notablemente el efecto sedante del midazolam. En caso de administrarse midazolam, se deberá evitar totalmente la ingesta de alcohol (ver sección 4.4).

El midazolam reduce la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos inhalados.

El efecto de los inhibidores de CYP3A4 puede ser mayor en lactantes ya que probablemente traguen parte de la dosis bucal y se absorba en el aparato digestivo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de midazolam en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren un efecto teratogénico en términos de toxicidad para la reproducción; sin embargo, se ha observado fetotoxicidad en seres humanos, como con otras benzodiazepinas. No se dispone de datos sobre embarazos expuestos durante los dos primeros trimestres de embarazo.

Se ha notificado que la administración de dosis altas de midazolam en el último trimestre del embarazo o durante el parto produce reacciones adversas en la madre o en el feto (riesgo de aspiración de fluidos y contenido estomacal durante el parto en la madre, irregularidades en la frecuencia cardíaca del feto, hipotonía, mala succión, hipotermia y depresión respiratoria en el recién nacido).

Se puede utilizar midazolam durante el embarazo en casos claramente necesarios. Se debe tener en cuenta el riesgo para el recién nacido en caso de administrarse midazolam durante el tercer trimestre del embarazo.

Lactancia

El midazolam se excreta en pequeñas cantidades (0,6 %) en la leche materna. Como consecuencia, podría no ser necesario interrumpir la lactancia materna tras la administración de una sola dosis de midazolam.

Fertilidad

Los estudios en animales no mostraron efectos perjudiciales en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

La sedación, la amnesia, la alteración de la atención y la alteración de la función muscular pueden afectar de manera adversa a la capacidad para conducir, montar en bicicleta o utilizar máquinas. Después de recibir midazolam, se debe advertir al paciente que no conduzca ni utilice máquinas hasta que se haya recuperado completamente.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los ensayos clínicos publicados muestran que se administró midazolam por vía bucal a aproximadamente 443 niños con crisis convulsivas. La depresión respiratoria se produce en un porcentaje de hasta el 5%, aunque se trata de una complicación conocida de las crisis convulsivas y está asociada también al uso de midazolam. Se atribuyó un episodio de prurito como posiblemente relacionado con el uso de midazolam bucal.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se relacionan las reacciones adversas notificadas cuando se administró midazolam por vía bucal a niños en los ensayos clínicos.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:
Frecuentes: ≥1/100 a <1/10
Poco frecuentes: ≥1/1.000 a <1/100
Muy raras: <1/10.000

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad:

Sistema de clasificación de órganos	**Frecuencia: Reacciones adversas al medicamento**
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica
Trastornos psiquiátricos	Muy raras: Agresión**, agitación**, ira**, confusión**, euforia**, alucinaciones**, hostilidad**, trastornos del movimiento**, reacciones paradójicas**
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Sedación, somnolencia, disminución del nivel de conciencia Depresión respiratoria Muy raras: Amnesia anterógrada**, ataxia**, mareos**, cefalea**, crisis convulsivas**, trastornos del movimiento**, fatiga**
Trastornos cardiacos	Muy raras: Bradicardia**, parada cardiaca**, hipotensión**, vasodilatación**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras: Apnea**, disnea**, espasmos laríngeos**, parada respiratoria**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Náuseas y vómitos Muy raras: Estreñimiento**, sequedad de boca**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: Prurito, exantema y urticaria No conocida: Angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy raras: Hipo**

***Cuando se inyecta midazolam en niños y/o adultos, se han notificado estas reacciones adversas, que pueden ser relevantes a la administración bucal.*

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha descrito un aumento del riesgo de caídas y fracturas en personas de edad avanzada que utilizan benzodiazepinas.

Es más probable que ocurran incidentes potencialmente mortales entre los pacientes con insuficiencias respiratorias o insuficiencias cardiacas previas, especialmente cuando 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 losprofesionales 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

La sobredosis de midazolam puede suponer una amenaza para la vida si el paciente tiene una insuficiencia respiratoria o cardiaca previa, o si se combina con depresores del SNC (incluido el alcohol).

La sobredosis de benzodiazepinas habitualmente se manifiesta por grados de depresión del sistema nervioso central que oscilan desde somnolencia hasta coma. En los casos leves, los síntomas incluyen somnolencia, confusión mental y letargo, y en los casos más graves los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, rara vez coma y muy rara vez la muerte.

Tratamiento

En el tratamiento de la sobredosis con cualquier medicamento, se debe tener en cuenta que se han podido tomar múltiples medicamentos.

Tras la sobredosis con midazolam oral, se debe inducir el vómito (en el plazo de una hora) si el paciente está consciente, o el lavado gástrico con las vías aéreas protegidas si el paciente está inconsciente. Si no se observa mejoría al vaciar el estómago, se debe administrar carbón activado para reducir la absorción. Se debe prestar especial atención a las funciones respiratoria y cardiovascular en cuidados intensivos.

El flumazenilo puede ser un antídoto útil.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicolépticos, derivados de la benzodiazepina, código ATC: N05CD08.

Mecanismo de acción

El midazolam es un derivado del grupo imidazobenzodiazepínico. 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 midazolam forme la sal clorhídrica con ácidos. Esta produce una solución estable adecuada para la administración bucal.

Efectos farmacodinámicos

La acción farmacológica del midazolam se caracteriza por una duración corta debida a una transformación metabólica rápida. El midazolam tiene un efecto anticonvulsivante. También ejerce un efecto sedante e inductor del sueño de intensidad pronunciada, así como un efecto ansiolítico y relajante muscular.

Eficacia clínica y seguridad

En 4 estudios controlados de diazepam por vía rectal y un estudio frente a diazepam por vía intravenosa, en un total de 688 niños, se observó que los signos visibles de las crisis convulsivas cesaron en el plazo de 10 minutos en el 65 al 78% de los niños que recibieron midazolam por vía bucal. Además, en 2 de los estudios, se observó que los signos visibles de las crisis convulsivas cesaron en el plazo de 10 minutos sin que recurrieran en el plazo de 1 hora tras la administración en el

56 al 70% de los niños. La frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas medicamentosas notificadas con midazolam por vía bucal durante los ensayos clínicos publicados fueron similares a las reacciones adversas medicamentosas del grupo comparativo con diazepam por vía rectal.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En la siguiente tabla se presentan los parámetros farmacocinéticos simulados de la posología recomendada en niños de 3 meses a menos de 18 años, en base a un estudio farmacocinético de población:

Dosis	Edad	Parámetro	Media	DE
2,5 mg	3 m <1 año	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/ml)	168	98
		$C_{máx}$ (ng/ml)	104	46
5 mg	1 año <5 años	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/ml)	242	116
		$C_{máx}$ (ng/ml)	148	62
7,5 mg	5 años <10 años	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/ml)	254	136
		$C_{máx}$ (ng/ml)	140	60
10 mg	10 años <18 años	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/ml)	189	96
		$C_{máx}$ (ng/ml)	87	44

Absorción

Tras la administración por vía bucal, el midazolam se absorbe rápidamente. La concentración plasmática máxima se alcanza en el plazo de 30 minutos en niños. La biodisponibilidad absoluta del midazolam por vía bucal es aproximadamente del 75% en adultos. La biodisponibilidad del midazolam bucal se ha calculado en el 87% en niños con malaria grave y convulsiones.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Distribución

El midazolam es altamente lipofílico y se distribuye de forma extensa. Se estima que el volumen de distribución en estado estacionario tras la administración por vía bucal es de 5,3 l/kg.

Aproximadamente del 96 al 98% del midazolam se une a las proteínas plasmáticas. La principal fracción de la unión a las proteínas plasmáticas se debe a la albúmina. Existe un paso lento y no significativo del midazolam hacia el líquido cefalorraquídeo. En humanos, midazolam ha mostrado que atraviesa la placenta lentamente y entra en la circulación fetal. En la leche materna se encuentran pequeñas cantidades de midazolam.

Biotransformación

El midazolam se elimina casi por completo por biotransformación. Se estima que la fracción de la dosis extraída por el hígado es del 30 al 60%. El midazolam es hidroxilado por la isoenzima del citocromo P450 3A4, y el principal metabolito encontrado en la orina y en el plasma es el alfa- hidroximidazolam. Tras la administración por vía bucal en niños, la proporción del área bajo la curva de alfa-hidroximidazolam frente a midazolam es de 0,46.

En un estudio farmacocinético de población, los niveles de metabolitos muestran ser mayores en pacientes pediátricos más jóvenes que mayores y, por lo tanto, probablemente son más importantes en niños que en adultos.

Eliminación

El aclaramiento plasmático del midazolam en niños tras la administración por vía bucal es de 30 ml/kg/min. Las semividas de eliminación inicial y terminal son de 27 y 204 minutos, respectivamente. El midazolam se excreta principalmente por la vía renal (del 60 al 80% de la dosis inyectada) y se recupera como alfa-hidroximidazolam glucuroconjugado. Menos del 1% de la dosis se recupera en la orina como medicamento inalterado.

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

Insuficiencia hepática
La semivida de eliminación en pacientes cirróticos puede ser mayor y el aclaramiento menor en comparación con voluntarios sanos (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal
La semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia renal crónica es similar a la de los voluntarios sanos.

La semivida de eliminación del midazolam se prolonga hasta seis veces más en los pacientes en estado crítico.

Insuficiencia cardiaca
La semivida de eliminación es mayor en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva en comparación con los sujetos sanos (ver sección 4.4).

Exposición tras una segunda dosis durante el mismo episodio de crisis convulsiva
Los datos de exposición simulada muestran que el AUC total se duplica aproximadamente cuando se

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

administra una segunda dosis a los 10, 30 y 60 minutos de la primera dosis. Una segunda dosis a los 10 minutos produce un aumento significativo de 1,7 a 1,9 veces aproximadamente en la $C_{máx}$ media. A los 30 y 60 minutos, el midazolam ya se ha eliminado significativamente y, por lo tanto, el aumento en la $C_{máx}$ media es menos pronunciado; de 1,3 a 1,6 y de 1,2 a 1,5 veces respectivamente (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En un estudio de fertilidad en ratas, los animales recibieron dosis de hasta 10 veces la dosis clínica y no se observaron efectos adversos en la fertilidad.

No hay otros datos preclínicos relevantes para el médico prescriptor más allá de los ya incluidos en otras secciones de la ficha técnica o resumen de las características del producto.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Agua purificada
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH y convertir el midazolam en la sal clorhídrica)
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

24 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Mantener la jeringa para uso oral en el tubo de plástico protector. No conservar a temperatura superior a 30 ºC

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada para uso oral (polipropileno) sin aguja, de color ámbar con émbolo (polipropileno) y cápsula de cierre (polietileno de alta densidad) envasada en un tubo de plástico protector con tapón.

Concentración	Volumen de solución	Volumen de la jeringa	Intervalo de edad	Color de la etiqueta
2,5 mg	0,5 ml	1 ml	3 meses a <1 año	Amarilla
5 mg	1 ml	3 ml	1 año a <5 años	Azul
7,5 mg	1,5 ml	3 ml	5 años a <10 años	Morada
10 mg	2 ml	3 ml	10 años a <18 años	Naranja

Oroxelam se presenta en cajas de 2 y 4 jeringas precargadas.

Puede que solamente esten comercializados algunos tamaños de envase.

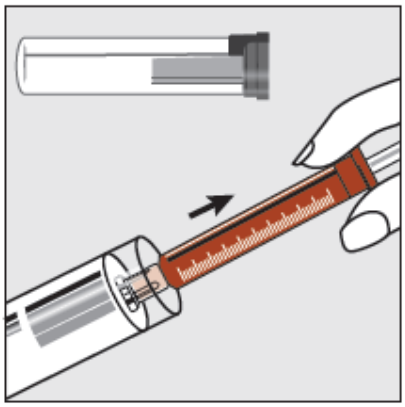
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

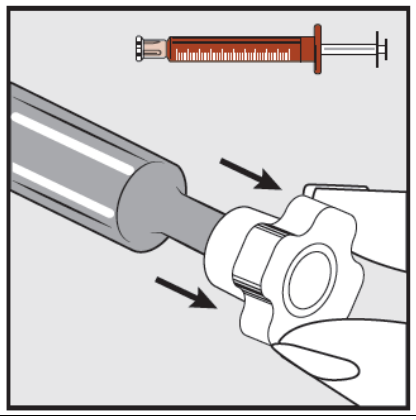
Administración de Oroxelam

Oroxelam no se debe administrar por vía intravenosa.

Paso 1

	Sujetar el tubo de plástico, romper el precinto por un extremo y retirar la cápsula de cierre. Sacar la jeringa del tubo.

Paso 2

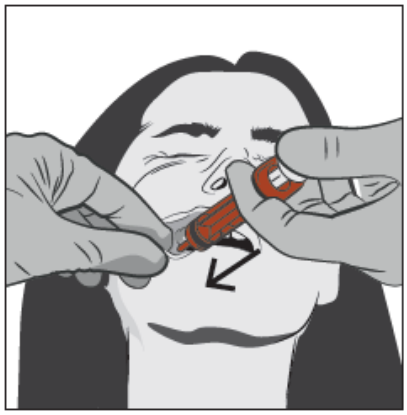
	Retirar la cápsula de cierre transparente de la punta de la jeringa y desecharla de forma segura.

Paso 3

	Con ayuda del dedo índice y el pulgar, pellizcar y tirar suavemente hacia atrás de la mejilla del niño. Colocar la punta de la jeringa en la parte posterior del espacio entre el interior de la mejilla y la encía inferior.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Paso 4

	Presionar lentamente el émbolo de la jeringa hasta que se detenga. Se debe introducir lentamente toda la solución en el espacio entre la encía y la mejilla (cavidad bucal). En caso necesario (para volúmenes grandes y/o pacientes más pequeños), se debe administrar lentamente aproximadamente la mitad de la dosis en un lado de la boca y, a continuación, se administrará lentamente la otra mitad en el otro lado.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Exeltis Healthcare, S.L
Avenida de Miralcampo, 7.
Polígono Industrial Miralcampo.
19200 Azuqueca de Henares. Guadalajara.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Febrero 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2023

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios