FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Midazolam Aguettant 1 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG
Midazolam Aguettant 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Midazolam Aguettant 1 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG
Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene 1 mg de midazolam.
Cada ampolla de 5 ml contiene 5 mg de midazolam.

Midazolam Aguettant 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG
Cada ml de solución inyectable y para perfusión contiene 5 mg de midazolam.
Cada ampolla de 1 ml contiene 5 mg de midazolam.
Cada ampolla de 2 ml contiene 10 mg de midazolam.
Cada ampolla de 3 ml contiene 15 mg de midazolam
Cada ampolla de 10 ml contiene 50 mg de midazolam.

Excipientes con efecto conocido:
Midazolam Aguettant 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG
Cada ml contiene 2,83 mg de sodio, equivalentes a 0,12 mmol de sodio.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión (inyectable/perfusión)
Solución transparente e incolora
pH: 3,0 - 3,6
Osmolalidad: 270-300 mOsm/kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Adultos
- SEDACIÓN CONSCIENTE antes y durante intervenciones diagnósticas o terapéuticas, con o sin anestesia local.
- ANESTESIA
  - Premedicación antes de la inducción de la anestesia
  - Inducción de la anestesia
  - Como componente sedante en la anestesia combinada
- SEDACIÓN EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

Población pediátrica
- SEDACIÓN CONSCIENTE antes y durante intervenciones diagnósticas o terapéuticas, con o sin anestesia local.
- ANESTESIA
  - Premedicación antes de la inducción de la anestesia

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

- SEDACIÓN EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

4.2 Posología y forma de administración

Posología habitual

El midazolam es un potente agente sedante que requiere ajuste de la dosis y una administración lenta. Se recomienda encarecidamente adaptar la dosis a fin de obtener de forma segura el nivel deseado de sedación según las necesidades clínicas, el estado físico, la edad y la medicación concomitante. En adultos mayores de 60 años, pacientes debilitados o con enfermedades crónicas y pacientes pediátricos, la dosis debe determinarse con precaución y deben tenerse en cuenta los factores de riesgo relacionados con cada paciente. En la tabla siguiente se indican las dosis estándar. En el texto que sigue a la tabla se ofrecen detalles adicionales.

Indicación	Adultos < 60 años	Adultos ≥ 60 años / pacientes debilitados o con enfermedades crónicas	Pacientes pediátricos
Sedación consciente	**Intravenosa** Dosis inicial: 2 – 2,5 mg Dosis de titulación: 1 mg **Dosis total: 3,5 – 7,5 mg**	**Intravenosa** Dosis inicial: 0,5 – 1 mg Dosis de titulación: 0,5 – 1 mg Dosis total: < 3,5 mg	**Intravenosa (6 meses – 5 años)** Dosis inicial: 0,05 – 0,1 mg/kg **Dosis total: <6 mg** **Intravenosa (6 – 12 años)** Dosis inicial: 0,025 – 0,05 mg/kg **Dosis total: <10 mg** **Rectal (> 6 meses):** 0,3 – 0,5 mg/kg **Intramuscular (1-15 años)** 0,05 – 0,15 mg/kg
Premedicación de la anestesia	**Intravenosa** 1 – 2 mg repetidos **Intramuscular** 0,07 – 0,1 mg/kg	**Intravenosa** Dosis inicial: 0,5 mg Aumento lento según sea necesario **Intramuscular** 0,025 – 0,05 mg/kg	**Rectal: >6 meses** 0,3 – 0,5 mg/kg **Intramuscular (1 – 11 años)** 0,08 – 0,2 mg/kg **Intramuscular (12 – 18 años)** 0,07 – 0,1 mg/kg
Inducción de la anestesia	**Intravenosa** 0,15 – 0,2 mg/kg (0,3 – 0,35 mg/kg sin premedicación)	**Intravenosa** 0,05 – 0,15 mg/kg (0,15 – 0,3 sin premedicación)	
Componente sedante en anestesia combinada	**Intravenosa** dosis intermitentes de 0,03 – 0,1 mg/kg o perfusión continua de 0,03 – 0,1 mg/kg/h	**Intravenosa** dosis inferiores a las recomendadas para adultos <60 años	
Sedación en UCI	**Intravenosa**		**Intravenosa (recién**

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Dosis de carga: 0,03 – 0,3 mg/kg en incrementos de 1 – 2,5 mg Dosis de mantenimiento: 0,03 – 0,2 mg/kg/h	**nacidos con ≤32 semanas de edad gestacional):** 0,03 mg/kg/h **Intravenosa (recién nacidos con >32 semanas de edad gestacional y niños de hasta 6 meses):** 0,06 mg/kg/h **Intravenosa (> 6 meses y hasta 11 años)**: Dosis de carga: 0,05 – 0,2 mg/kg Dosis de mantenimiento: 0,06 – 0,12 mg/kg/h **Intravenosa (≥12 de años):** Dosis de carga: 0,05 – 0,2 mg/kg Dosis de mantenimiento: 0,03 – 0,12 mg/kg/h

- POSOLOGÍA PARA LA SEDACIÓN CONSCIENTE

Para la sedación consciente antes de una intervención diagnóstica o quirúrgica, el midazolam se administra por vía intravenosa. La dosis se debe individualizar y ajustar, y no se debe administrar en una inyección rápida ni en un único bolo.
El inicio de la sedación puede variar individualmente, dependiendo del estado físico del paciente y las circunstancias concretas de la posología (por ejemplo, la velocidad de administración, la dosis). Si es necesario, se pueden administrar dosis adicionales según las necesidades individuales. El inicio del efecto se produce aproximadamente 2 minutos después de la inyección. El efecto máximo se obtiene aproximadamente en 5-10 minutos.

Adultos
La inyección intravenosa de midazolam debe administrarse lentamente, a una velocidad de aproximadamente 1 mg cada 30 segundos.

En los adultos menores de 60 años, la dosis inicial es de 2 a 2,5 mg administrada 5-10 minutos antes del comienzo de la intervención. Si es necesario, se pueden administrar dosis adicionales de 1 mg. Se ha observado que las dosis totales medias varían de 3,5 a 7,5 mg. Por lo general, no es necesaria una dosis superior a 5 mg.

En los adultos mayores de 60 años o en pacientes debilitados o con enfermedad crónica, la dosis inicial será de 0,5 a 1 mg, administrada 5 – 10 minutos antes del comienzo de la intervención. Si es necesario, se pueden administrar dosis adicionales de 0,5 a 1 mg. Dado que en estos pacientes es posible que el efecto máximo se alcance menos rápidamente, la administración de dosis adicionales de midazolam debe ajustarse muy lenta y cuidadosamente. Por lo general, no es necesaria una dosis total superior a 3,5 mg.

Población pediátrica
Administración intravenosa: La dosis de midazolam se debe ajustar lentamente, hasta alcanzar el efecto clínico deseado. La dosis inicial de midazolam se debe administrar durante 2 -3 minutos. Antes de iniciar una intervención o de repetir una dosis, se deben esperar otros 2 -5 minutos para evaluar completamente el

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

efecto sedante. Si se precisa más sedación, continuar ajustando la dosis con pequeños incrementos, hasta que se alcance el grado adecuado de sedación. Los niños pequeños menores de 5 años de edad pueden necesitar dosis sustancialmente más altas (mg/kg) que los niños mayores y los adolescentes (ver sección 5.1).

- Pacientes pediátricos de menos de 6 meses de edad: los pacientes pediátricos de menos de 6 meses de edad son especialmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y a la hipoventilación. Por este motivo, no se recomienda el uso en sedación consciente en niños menores de 6 meses de edad (ver sección 4.4).
- Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad: la dosis inicial es de 0,05 a 0,1 mg/kg. Puede ser necesaria una dosis total de hasta 0,6 mg/kg para alcanzar el efecto deseado, pero la dosis total no debe exceder los 6 mg. La sedación prolongada y el riesgo de hipoventilación pueden estar asociados con dosis más altas.
- Pacientes pediátricos de 6 a 12 años de edad: la dosis inicial es de 0,025 a 0,05 mg/kg. Puede ser necesaria una dosis total de hasta 0,4 mg/kg, con un máximo de 10 mg. La sedación prolongada y el riesgo de hipoventilación pueden estar asociados con dosis más altas.
- Pacientes pediátricos de 12 a 18 años de edad: la misma posología que para los adultos.

Administración rectal: La administración rectal de la solución contenida en la ampolla se realiza por medio de un aplicador de plástico fijado al extremo de la jeringa. Si el volumen que se va a administrar es demasiado pequeño, se puede añadir agua hasta un volumen total de 10 ml. La dosis total debe administrarse de una sola vez y debe evitarse la administración rectal repetida.

- Pacientes pediátricos de menos de 6 meses de edad: no se recomienda el uso en niños menores de 6 meses de edad, ya que los datos disponibles en esta población son limitados (ver sección 4.4).
- Pacientes pediátricos a partir de 6 meses de edad: la dosis total de midazolam suele oscilar entre 0,3 a 0,5 mg/kg.

Administración por vía intramuscular: Esta vía se deberá emplear solo en casos excepcionales. Se debe preferir la administración rectal, ya que la inyección intramuscular es dolorosa.

- Pacientes pediátricos de 1 a 15 años de edad: el rango de dosis utilizada es entre 0,05 y 0,15 mg/kg. Por lo general, no es necesaria una dosis total superior a 10,0 mg.

En niños con un peso corporal menor de 15 kg, no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones superiores a 1 mg/ml. Las concentraciones más altas deben diluirse a 1 mg/ml. Para consultar las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

- POSOLOGÍA PARA LA ANESTESIA
  - Premedicación

La premedicación con midazolam, administrada poco antes de una intervención, produce sedación (inducción de sueño o somnolencia y alivio de la aprensión) y una alteración preoperatoria de la memoria. El midazolam también puede administrarse en combinación con anticolinérgicos. Para esta indicación, el midazolam deberá administrarse por vía intravenosa o intramuscular, en profundidad en una masa muscular grande, entre 20 y 60 minutos antes de la inducción de la anestesia o preferiblemente la vía de administración rectal en niños (ver más abajo). Es imprescindible la observación estrecha y continua 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 alterar la memoria de los sucesos preoperatorios, la dosis recomendada para los adultos de estado físico I y II según la ASA (*American Society of Anesthesiologists*) y los menores de 60 años es de 1 – 2 mg por vía intravenosa y repetida según sea necesario, o de 0,07 a 0,1 mg/kg administrados por vía intramuscular profunda. La dosis se debe reducir e individualizar si se administra midazolam a adultos mayores de 60 años, o a pacientes debilitados o con enfermedad crónica. La dosis intravenosa inicial recomendada es de 0,5 mg y debe ser ajustada lentamente según sea necesario.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Se recomienda una dosis de 0,025 a 0,05 mg/kg administrada por vía intramuscular. En caso de administración concomitante de narcóticos, la dosis de midazolam se debe reducir. La dosis habitual es de 2-3 mg.

Población pediátrica

Administración rectal: La administración rectal de la solución contenida en la ampolla se realiza por medio de un aplicador de plástico fijado al extremo de la jeringa. Si el volumen que se va a administrar es demasiado pequeño, se puede añadir agua hasta un volumen total de 10 ml.

- Recién nacidos y niños de hasta 6 meses de edad: no se recomienda el uso en niños menores de 6 meses de edad, ya que los datos disponibles son limitados (ver sección 4.4).
- Pacientes pediátricos de 6 meses de edad: la dosis total de midazolam suele oscilar entre 0,3 a 0,5 mg/kg y debe ser administrada de 15 a 30 minutos antes de la inducción de la anestesia.

Administración intramuscular*:* como la inyección intramuscular es dolorosa, esta vía solo se debe utilizar en casos excepcionales.
Debe preferirse la administración rectal. En niños de entre 1 y 15 años de edad, las dosis que se requieren son proporcionalmente más altas que en los adultos en relación a su peso corporal.

- Recién nacidos y niños de hasta 6 meses de edad: no se recomienda el uso en niños menores de 6 meses de edad, ya que los datos disponibles son limitados (ver sección 4.4).
- Pacientes pediátricos de 1 a 11 años de edad: Un rango de dosis de 0,08 a 0,2 mg/kg de midazolam administrado por vía intramuscular ha demostrado ser eficaz y seguro.
- Pacientes pediátricos de 12 a 18 años de edad: Un rango de dosis de 0,07 a 0,1 mg/kg de midazolam administrado por vía intramuscular ha demostrado ser eficaz y seguro.

En niños con un peso corporal menor de 15 kg, no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones superiores a 1 mg/ml. Las concentraciones más altas deben diluirse a 1 mg/ml.
Para consultar las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

- Inducción

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 en combinación con otros fármacos administrados por vía intravenosa o por inhalación para la inducción de la anestesia, la dosis inicial de cada fármaco deberá reducirse significativamente, en ocasiones hasta niveles tan bajos como el 25% de la dosis inicial habitual de cada uno de los agentes.

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, con incrementos graduales. Cada incremento no superior a 5 mg se debe administrar durante 20-30 segundos, dejando un intervalo de tiempo de 2 minutos entre un incremento y el siguiente.

- En adultos premedicados menores de 60 años, suele ser suficiente una dosis intravenosa de 0,15 a 0,2 mg/kg.
- En adultos no premedicados menores de 60 años la dosis puede ser mayor (0,3 a 0,35 mg/kg intravenosa). Si es necesario para una inducción completa, pueden emplearse incrementos de aproximadamente el 25% de la dosis inicial del paciente. En su lugar, la inducción puede completarse con anestésicos inhalatorios. En casos resistentes, puede utilizarse una dosis total de hasta 0,6 mg/kg para la inducción, pero dosis tan elevadas pueden prolongar la recuperación.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

- En adultos premedicados mayores de 60 años, pacientes debilitados o con enfermedades crónicas, la dosis debe reducirse significativamente, por ejemplo, hasta 0,05 - 0,15 mg/kg administrados por vía intravenosa durante 20 – 30 segundos y dejando transcurrir 2 minutos para que haga efecto.
- Los adultos no premedicados mayores de 60 años suelen necesitar más midazolam para la inducción; se recomienda una dosis inicial de 0,15 - 0,3 mg/kg. Los pacientes no premedicados con enfermedad sistémica grave u otro tipo de debilitamiento suelen necesitar menos midazolam para la inducción. Una dosis inicial de 0,15 a 0,25 mg/kg suele ser suficiente.

- Componente sedante en la anestesia combinada

Adultos

El midazolam se puede administrar como componente sedante en la anestesia combinada ya sea mediante dosis intravenosas bajas intermitentes (entre 0,03 y 0,1 mg/kg) o perfusión intravenosa continua de midazolam (rango entre 0,03 y 0,1 mg/kg/h) normalmente en combinación con analgésicos. La dosis y los intervalos entre las dosis varían según la reacción individual del paciente.
En adultos mayores de 60 años, o en 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 además 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 intravenosa: Se debe administrar de 0,03 a 0,3 mg/kg lentamente con incrementos graduales. Cada incremento de 1 a 2,5 mg se debe inyectar durante 20-30 segundos, dejando un intervalo de 2 minutos entre un incremento y el siguiente. En los pacientes hipovolémicos, hipotérmicos o con vasoconstricción, la dosis de carga se debe reducir u omitir.

Si se administra midazolam con analgésicos potentes, éstos deberán administrarse primero para que los efectos de sedación del midazolam se puedan ajustar de manera segura 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.

Población pediátrica

Recién nacidos y niños de hasta 6 meses de edad

Midazolam debe administrarse como perfusión intravenosa continua, iniciando a 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) en recién nacidos con ≤ 32 semanas de edad gestacional, o 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) en recién nacidos con > 32 semanas de edad gestacional y niños de hasta 6 meses.

No se recomiendan las dosis de carga intravenosa en niños prematuros, recién nacidos y niños de hasta 6 meses, ya que la perfusión puede administrarse a una velocidad más rápida durante las primeras horas para establecer los niveles plasmáticos terapeúticos. La velocidad de perfusión debe reevaluarse cuidadosamente y de forma frecuente, especialmente tras las primeras 24 horas, para administrar la dosis efectiva más baja posible y reducir la acumulación potencial del medicamento.

Se requiere una monitorización cuidadosa de la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno (ver sección 4.4).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Niños mayores de 6 meses de edad
Para establecer el efecto clínico deseado en pacientes pediátricos intubados y ventilados, se debe administrar una dosis de carga intravenosa de 0,05 a 0,2 mg/kg lentamente durante al menos 2 a 3 minutos. Midazolam no se debe administrar como una dosis intravenosa rápida. La dosis de carga va seguida de una perfusión intravenosa continua de 0,06 a 0,12 mg/ kg/h (1 a 2 µg/kg /min). La velocidad de administración se puede aumentar o disminuir (generalmente en un 25% de la velocidad de perfusión inicial o posterior) según se necesite, o se pueden administrar dosis complementarias de midazolam por vía intravenosa, para aumentar o mantener el efecto deseado.

Cuando se inicia una perfusión con midazolam en pacientes hemodinámicamente comprometidos, se debe ajustar la dosis de carga habitual en pequeños incrementos y se debe vigilar al paciente para detectar inestabilidad hemodinámica, por ejemplo, hipotensión. Estos pacientes también son vulnerables a los efectos depresores respiratorios de midazolam y requieren un control cuidadoso de la frecuencia respiratoria y de la saturación de oxígeno (ver sección 4.4).

En niños prematuros, recién nacidos y niños con un peso corporal menor de 15 kg, no se recomiendan las soluciones de midazolam con concentraciones superiores a 1 mg/ml. Las concentraciones más altas deben diluirse a 1 mg/ml. Para consultar las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Uso en poblaciones especiales

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) midazolam puede ir acompañado de una sedación más pronunciada y prolongada, posiblemente incluyendo depresión respiratoria y cardiovascular clínicamente relevante. Por lo tanto, midazolam se debe dosificar cuidadosamente en esta población de pacientes y valorarse para obtener el efecto deseado (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática
La insuficiencia hepática reduce el aclaramiento de midazolam intravenoso con un posterior aumento de la semivida terminal. Por lo tanto, los efectos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática pueden ser más potentes y prolongados. La dosis de midazolam puede que deba reducirse y debe establecerse un control adecuado de las constantes vitales. (Ver sección 4.4).

Pacientes pediátricos
Ver más arriba y la sección 4.4.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a las benzodiacepinas o 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

El midazolam debe ser administrado por médicos con experiencia en un entorno totalmente equipado para el control y soporte de la función respiratoria y cardiovascular, así como por personas formadas específicamente para el reconocimiento y tratamiento de acontecimientos adversos esperados, incluida la reanimación cardiopulmonar.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Se han notificado acontecimientos adversos cardiorrespiratorios graves, que han consistido en depresión respiratoria, apnea, parada respiratoria y/o parada cardiaca. Estos episodios potencialmente mortales son más probables cuando la inyección se administra demasiado rápido o cuando se administra una dosis alta (ver sección 4.8).

Las benzodiacepinas no se recomiendan para el tratamiento primario de enfermedades psicóticas.

Se procederá con especial precaución en la indicación de sedación consciente en pacientes con alteración de la función respiratoria.

Cuando el midazolam se emplea para la premedicación, es imprescindible la observación adecuada del paciente tras la administración, ya que la sensibilidad interindividual varía y pueden producirse síntomas de sobredosis.

Pacientes con alto riesgo
Deberá tenerse especial precaución cuando se administre el midazolam a pacientes de alto riesgo:

- Adultos mayores de 60 años.
- Pacientes con enfermedad crónica o debilitados.
    - Pacientes con insuficiencia respiratoria crónica.
    - Pacientes con insuficiencia renal crónica.
    - Pacientes con disfunción hepática (las benzodiacepinas pueden precipitar o exacerbar la encefalopatía en pacientes con insuficiencia hepática grave)
    - Pacientes con disfunción cardiaca.
- Pacientes pediátricos, especialmente los que padecen inestabilidad cardiovascular.

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

Miastenia gravis
Como con cualquier sustancia con propiedades depresoras del sistema nervioso central (SNC) y/o de relajación muscular, debe tenerse especial precaución cuando se administra midazolam a un paciente con *miastenia gravis.*

Tolerancia
Se ha comunicado cierta pérdida de la eficacia cuando se empleó midazolam como sedación prolongada en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Dependencia
Cuando el midazolam se utiliza para la sedación a largo plazo 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 los pacientes con antecedentes médicos de alcoholismo y/o abuso de fármacos (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, tales como: cefaleas, diarrea, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, intranquilidad, confusión, irritabilidad, insomnio, cambios del estado de ánimo, alucinaciones y convulsiones. En casos severos, pueden ocurrir los siguientes síntomas: despersonalización, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, el ruido y el contacto físico. Puesto que el riesgo de los síntomas de abstinencia es mayor después de la suspensión abrupta del tratamiento, se recomienda disminuir la dosis gradualmente.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Amnesia
La amnesia anterógrada puede ocurrir con dosis terapéuticas (con frecuencia, este efecto es muy deseable, por ejemplo, antes o durante intervenciones quirúrgicas y de diagnóstico), cuya duración está directamente relacionada con la dosis administrada, con el riesgo aumentando a dosis más altas. La amnesia prolongada puede plantear problemas en los pacientes ambulatorios, cuya alta está programada después de la intervención. Después de recibir midazolam por vía parenteral, sólo se deberá dar de alta a los pacientes si van acompañados de alguien que los atienda.

Reacciones paradójicas
Con el midazolam se ha comunicado la aparición 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 inapropiado y otros efectos adversos del comportamiento, excitación paroxística y violencia. 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 niños y pacientes de edad avanzada. En el caso de estas reacciones, se debe considerar la interrupción del medicamento.

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

La eliminación del midazolam también puede estar retrasada en pacientes con disfunción hepática, gasto cardiaco bajo y en recién nacidos (ver sección 5.2).

Apnea del sueño
Midazolam se deben usar con extrema precaución en pacientes con síndrome de apnea del sueño y los pacientes deben ser monitoreados regularmente.

Uso concomitante de alcohol y depresores del SNC
Debe evitarse el uso concomitante de midazolam con alcohol y/o depresores del SNC. Tal uso concomitante tiene el potencial de aumentar los efectos clínicos del midazolam, posiblemente causando sedación severa que podría resultar un coma o muerte o depresión respiratoria clínicamente relevante (ver sección 4.5).

Antecedentes médicos de alcoholismo o abuso de fármacos
El midazolam, al igual que otras benzodiazepinas, debe evitarse en pacientes con antecedentes médicos de abuso de alcoholismo o abuso de fármacos.

Criterios para el alta
Después de recibir midazolam, los pacientes sólo serán dados de alta cuando así lo recomiende el médico responsable del tratamiento y si van acompañados de una persona que los atienda. Se recomienda que el paciente regrese a casa acompañado después del alta.

Población pediátrica
Se han notificado acontecimientos hemodinámicos adversos en pacientes pediátricos con inestabilidad cardiovascular; debe evitarse la administración intravenosa rápida en esta población y serán requeridas dosis más bajas (ver sección 4.2).

Niños prematuros y recién nacidos
Debido al aumento del riesgo de apnea, se recomienda extremar la precaución al sedar a pacientes no intubados prematuros y aquellos que fueron prematuros. Se requiere una monitorización cuidadosa de la frecuencia respiratoria y de la saturación de oxígeno.
Se debe evitar la inyección rápida en la población neonatal.
Los recién nacidos tienen la función orgánica disminuida y/o inmadura, y también son vulnerables a los efectos respiratorios profundos y/o prolongados de midazolam.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Pacientes pediátricos menores de 6 meses
En esta población, midazolam está indicado exclusivamente para la sedación en 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 tanto, son esenciales la titulación con pequeños aumentos para el efecto clínico y una monitorización de la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno (ver también la sección "Niños prematuros y recién nacidos" más arriba).

Excipientes
Este medicamento contiene sodio.

Midazolam Aguettant 1 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ampolla de 5 ml; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Midazolam Aguettant 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ampolla de 1 ml, 2 ml o 3 ml; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Este medicamento contiene 28.3 mg de sodio por ampolla de 10 ml, equivalente al 1,4% de la ingesta diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas
El midazolam es metabolizado por el citocromo P450 3A4 CYP3A4 y CYP3A5).

Los inhibidores e inductores del CYP3A tienen el potencial de aumentar o disminuir, respectivamente, las concentraciones plasmáticas y, por tanto, los efectos del midazolam, por lo que se requiere realizar ajustes de dosis en consecuencia.

Las interacciones farmacocinéticas con los inhibidores o inductores de CYP3A4 son más pronunciadas con la administración oral de midazolam en comparación con la administración intravenosa, concretamente porque CYP3A4 también está presente en la parte superior del tracto gastrointestinal. Esto se debe a que, para la vía oral, tanto el aclaramiento sistémico como la disponibilidad se ven alterados, mientras que con la vía parenteral sólo se altera el aclaramiento sistémico.
Después de la administración de una dosis única de midazolam intravenosa, la consecuencia sobre el efecto clínico máximo debida a la inhibición de CYP3A4 será menor, mientras que la duración del efecto puede prolongarse. Sin embargo, después de la administración prolongada de midazolam, tanto la magnitud como la duración del efecto estarán aumentados en presencia de inhibición de CYP3A4.

No hay estudios disponibles sobre la modulación de CYP3A4 en la farmacocinética del midazolam después de la administración rectal e intramuscular. Se espera que estas interacciones sean menos pronunciadas para la vía rectal que para la vía oral, porque se evita el tracto gastrointestinal, mientras que después de la administración intramuscular, los efectos de la modulación de CYP3A4 no deberían diferir sustancialmente de los observados con midazolam por vía intravenosa.

Cuando se administra conjuntamente con un inhibidor de CYP3A4, los efectos clínicos del midazolam pueden ser más fuertes y duraderos, y se puede requerir una dosis más baja. Por lo tanto, se recomienda controlar cuidadosamente los efectos clínicos y los signos vitales durante el uso de midazolam, teniendo en cuenta que pueden ser más intensos y prolongados después de la administración conjunta de un inhibidor del CYP3A4, incluso si se administra solo una vez. En particular, la administración de perfusiones de midazolam a dosis altas o a largo plazo a pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4, por

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

ejemplo, en cuidados intensivos, puede dar lugar a efectos hipnóticos prolongados, retraso en la recuperación y depresión respiratoria, por lo que requiere ajustes de dosis. El efecto del midazolam puede ser más débil y durar menos tiempo cuando se coadministra con un inductor del CYP3A y puede requerirse una dosis más alta.

Con respecto a la inducción se debe considerar que el proceso inductor precisa de varios días para alcanzar su efecto máximo, así como varios días para la disipación de dichos efectos. Contrariamente a un tratamiento de varios días con un inductor, con un tratamiento corto de éste se espera aparentemente una interacción farmacodinámica medicamentosa (DDI, por sus siglas en inglés) menor con midazolam. Sin embargo, para los inductores potentes no se puede excluir una inducción relevante, incluso tras un tratamiento corto.

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

<table>
<tr><td rowspan="3"><u>Medicamentos que inhiben CYP3A:</u></td><td colspan="2">Antifúngicos azólicos:
Debe tenerse en cuenta que si el midazolam se administra por vía oral, su exposición será drásticamente superior a las mencionadas anteriormente, sobre todo con ketoconazol, itraconazol, voriconazol.</td></tr>
<tr><td>Ketoconazol y voriconazol</td><td>El ketoconazol y el voriconazol aumentaron las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en 5 y 3-4 veces, respectivamente, mientras que la semivida terminal aumentó unas 3 veces. Si se coadministra midazolam parenteral con estos inhibidores potentes del CYP3A, debe hacerse en una UCI o en un entorno similar que garantice una estrecha vigilancia clínica y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse la dosificación escalonada y el ajuste de la dosis, especialmente si se administra más de una dosis única intravenosa de midazolam. La misma recomendación puede aplicarse también a otros antifúngicos azólicos (ver más adelante), ya que se ha informado de un aumento de los efectos sedantes del midazolam intravenoso, aunque menores.</td></tr>
<tr><td>Fluconazol e itraconazol</td><td>Tanto el fluconazol como el itraconazol aumentaron las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso entre 2 y 3 veces, asociado a un aumento de la semivida terminal de 2,4 veces para el itraconazol y de 1,5 veces para el fluconazol, respectivamente.</td></tr>
</table>

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Posaconazol	El posaconazol aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso unas 2 veces.
	Antibióticos macrólidos	
	Eritromicina	La eritromicina produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso de entre 1,6 y 2 veces, asociado a un aumento de la semivida terminal del midazolam de entre 1,5 y 1,8 veces.
	Claritromicina	La claritromicina aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam hasta 2,5 veces, asociado a un aumento de la semivida terminal de 1,5-2 veces.
	Información adicional de midazolam oral **La inyección de midazolam no está indicada para la administración oral.**	
	Telitromicina	La telitromicina aumentó 6 veces los niveles plasmáticos de midazolam oral.
	Roxitromicina	Roxitromicina: Aunque no se dispone de información sobre la roxitromicina con midazolam intravenoso, el efecto leve sobre la semivida terminal del midazolam oral en comprimidos, aumentando un 30%, indica que los efectos de la roxitromicina sobre el midazolam intravenoso pueden ser menores.
	Anestésicos intravenosos La disposición del midazolam intravenoso también se vio modificada por el propofol intravenoso (el AUC y la semivida aumentaron 1,6 veces).	
	Inhibidores de la proteasa Basándose en los datos de otros inhibidores de CYP3A4, se espera que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente mayores cuando se administra midazolam por vía oral. Por lo tanto, los inhibidores de la proteasa no deben coadminsitrarse con midazolam administrado por vía oral.	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Saquinavir y otros inhibidores de la proteasa VIH (virus de la inmunodeficiencia humana)	La coadministración con inhibidores de la proteasa puede causar un gran aumento de la concentración de midazolam. Tras la coadministración con lopinavir potenciado con ritonavir, las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso aumentaron 5,4 veces, asociado a un aumento similar de la semivida terminal. Si se coadministra midazolam parenteral con inhibidores de la proteasa del VIH, el ajuste del tratamiento debe seguir lo descrito en la sección anterior para los antifúngicos azólicos, ketoconazol.
	Inhibidores de la proteasa del virus de la Hepatitis C (VHC)	Boceprevir y telapravir reducen el aclaramiento de midazolam. Este efecto dio lugar a un aumento de 3,4 veces del AUC de midazolam tras la administración intravenosa y prolongó 4 veces su semivida de eliminación.
	Información adicional de midazolam oral	
	Bloqueadores de los canales de calcio	
	Diltiazem	Una dosis única de diltiazem administrada a pacientes sometidos a un *bypass* coronario aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en aproximadamente un 25% y la semivida terminal se prolongó en un 43%. Este aumento fue inferior a 4 veces el observado tras la administración oral de midazolam.
	Información adicional de midazolam oral	
	Verapamilo	El verapamilo aumentó en 3 veces las concentraciones plasmáticas de midazolam oral. La semivida terminal del midazolam aumentó un 41%.
	Medicamentos varios y plantas	
	Atorvastatina	La atorvastatina produjo un aumento de 1,4 veces en las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en comparación con el grupo de control.
	Fentanilo	El fentanilo intravenoso es un inhibidor débil de la eliminación del midazolam: El AUC y la semivida del midazolam intravenoso aumentaron 1,5 veces en presencia de fentanilo.
	Información adicional de midazolam oral	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Nefazodona	La nefazodona aumentó las concentraciones plasmáticas del midazolam oral en 4,6 veces, con un aumento de su semivida terminal de 1,6 veces.
Medicamentos que inducen CYP3A	Rifampicina	La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en aproximadamente un 60% tras 7 días de rifampicina 600 mg una vez al día. La semivida terminal disminuyó en aproximadamente un 50-60%.
	Ticagrelor	El ticagrelor es un inductor débil del CYP3A, pero sólo tiene pequeños efectos sobre la exposición al midazolam administrado por vía intravenosa (-12%) y al 4-hidroximidazolam (-23%).
	Información adicional de midazolam oral	
	Rifampicina	La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam oral en un 96% en sujetos sanos y sus efectos psicomotores se perdieron casi por completo.
	Carbamazepina / fenitoína	Dosis repetidas de carbamazepina o fenitoínas provocaron una disminución de las concentraciones plasmáticas de midazolam oral de hasta el 90% y un acortamiento de la semivida terminal de aproximadamente el 60%.
	Mitotano o enzalutamida	La fortísima inducción del CYP3A4 observada tras el mitotano o la enzalutamida dio lugar a una disminución profunda y duradera de los niveles de midazolam en los pacientes con cáncer. El AUC del midazolam administrado por vía oral se redujo al 5% y al 14% de los valores normales, respectivamente.
	Clobazam y Efavirenz	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 en la proporción del metabolito activo (1´-hidroximidazolam) con respecto al compuesto original, pero se desconoce la importancia clínica de este hecho.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

	Vemurafenib	El vemurafenib modula las isoenzimas del CYP e induce ligeramente el CYP3A4: La administración de dosis repetidas dio lugar a una disminución media de la exposición oral al midazolam del 39% (hasta el 80% en algunos individuos).
Alimentos y plantas	Hierba de San Juan	La hierba de San Juan disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam en aproximadamente un 20-40%, asociado a una disminución de la semivida terminal de aproximadamente un 15-17%. Dependiendo del extracto específico de Hierba de San Juan, el efecto inductor del CYP3A4 puede variar.
	Información adicional de midazolam oral	
	Quercetina	La quercetina (también contenida en el ginkgo biloba) y el panax ginseng tienen efectos inductores enzimáticos débiles y redujeron la exposición al midazolam tras su administración oral en aproximadamente un 20-30%.
Desplazamiento de proteínas agudo	Ácido valproico	No puede excluirse un aumento de la concentración de midazolam libre debido al desplazamiento de los sitios de unión a proteínas plasmáticas por el ácido valproico, aunque se desconoce la relevancia clínica de tal interacción.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Interacciones farmacodinámicas medicamentosas (DDI, por sus siglas en inglés)	Agentes sedantes/hipnóticos y depresores del SNC, incluido el alcohol	Es probable que la administración conjunta de midazolam con otros agentes sedantes/hipnóticos y depresores del SNC, incluido el alcohol, produzca una mayor sedación y depresión cardiorrespiratoria. Algunos ejemplos son los derivados opiáceos (ya se utilicen como analgésicos, antitusígenos o tratamientos sustitutivos), antipsicóticos, otras benzodiacepinas utilizadas como ansiolíticos o hipnóticos, barbitúricos, propofol, ketamina, etomidato; antidepresivos sedantes, antihistamínicos H1 de primera generación y fármacos antihipertensivos de acción central. El alcohol puede potenciar notablemente el efecto sedante del midazolam. Debe evitarse la ingesta de alcohol en caso de administración de midazolam (ver sección 4.4). Midazolam disminuye la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos inhalatorios.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de midazolam en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no indican un efecto teratogénico;sin embargo, se ha observado fetotoxicidad, como con otras benzodiacepinas.

Se han notificado anomalías congénitas en mujeres que habían tomado benzodiacepinas, incluido el midazolam, durante el primer trimestre. No se ha establecido la causa de estas anomalías.

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 inductor de la anestesia para la cesárea, produce reacciones adversas en la madre o el feto (riesgo de aspiración en la madre, irregularidades en la frecuencia cardiaca del feto, hipotonía, mala succión, hipotermia y depresión respiratoria en el recién nacido).

Además, los niños nacidos de madres que han recibido benzodiacepinas 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 postnatal.

En consecuencia, no deberá emplearse midazolam durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Es preferible evitar su empleo para la cesárea.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

Lactancia
El midazolam pasa en pequeñas cantidades a la leche materna. Se deberá aconsejar a las madres en período de lactancia que interrumpan la lactancia durante 24 horas después de la administración de midazolam.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento influye considerablemente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La sedación, amnesia, alteración de la atención y alteración de la función muscular pueden afectar de manera adversa a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Antes de administrar midazolam se debe advertir al paciente que no conduzca ni utilice máquinas hasta haberse recuperado por completo. El médico deberá decidir cuándo pueden reanudarse estas actividades. Se recomienda que el paciente esté acompañado cuando vuelva a casa después del alta.

Si no se duerme lo suficiente o se consume alcohol, la probabilidad de alteración del estado de alerta puede aumentar (ver sección 4.5).

4.8 Reacciones adversas

Se han reportado los siguientes efectos adversos (frecuencia no conocida, no se puede estimar a partir de los datos disponibles) cuando se inyecta midazolam:

Tabla de reacciones adversas:
Las categorías de las frecuencias son las siguientes:
Muy frecuentes: ≥ 1/10
Frecuentes: ≥1/100 a <1/10
Poco frecuentes: ≥1/1.000 a <1/100
Raras: ≥1/10.000 a <1/1.000
Muy raras: <1/10.000
Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmunológico:	
frecuencia no conocida	Hipersensibilidad, angioedema, shock anafiláctico
Trastornos psiquiátricos:	
frecuencia no conocida	Estados de confusión, desorientación, trastornos emocionales y anímicos, cambios en la libido Agitación(1), hostilidad(1), ira(1), agresividad(1), excitación(1). Dependencia física y síndrome de retirada Abuso
Trastornos del sistema nervioso:	
frecuencia no conocida	Movimientos involuntarios (incluyendo movimientos tónicos/clónicos y temblor muscular)(1), hiperactividad(1) Sedación (prolongada y postquirúrgica), disminución de la alerta, somnolencia, cefalea, vértigos, ataxia, amnesia anterógrada(2), cuya duración está directamente relacionada con la dosis administrada. Se han notificado convulsiones en niños prematuros y recién nacidos. Convulsiones después de la retirada

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Trastornos cardiacos:	
frecuencia no conocida	Parada cardíaca, bradicardia, Síndrome de Kounis(4)
Trastornos vasculares:	
frecuencia no conocida	Hipotensión, vasodilatación, tromboflebitis, trombosis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
frecuencia no conocida	Depresión respiratoria, apnea, parada respiratoria, disnea, laringoespasmo, hipo
Trastornos gastrointestinales:	
frecuencia no conocida	Náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
frecuencia no conocida	Erupción cutánea, urticaria, prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
frecuencia no conocida	Fatiga, eritema y dolor en el lugar de inyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:	
frecuencia no conocida	Caídas, fracturas(3)
Circunstancias sociales:	
frecuencia no conocida	Conducta agresiva(1)

(1) Reacciones paradójicas a los medicamentos:
Este tipo de reacciones paroxísticas se han notificado principalmente entre los niños y los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).
(2) Amnesia anterógrada:
La amnesia anterógrada puede persistir al final del procedimiento y en casos aislados se ha descrito amnesia prolongada (ver sección 4.4).
(3) Caídas y fracturas:
El riesgo de caídas y fracturas es mayor en aquellos pacientes que tomen concomitantemente otros medicamentos sedantes (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.
(4) Síndrome de Kounis:
especialmente tras la administración parenteral

Dependencia:
El uso de midazolam, incluso en dosis terapéuticas, puede desarrollar dependencia física. Después de una administración intravenosa prolongada, la interrupción, especialmente si se realiza de forma brusca, puede ir acompañada de síndrome de retirada, incluyendo convulsiones (ver sección 4.4). Se han notificado casos de abuso.

Incidentes que ponen en peligro la vida:
Se han producido reacciones adversas cardiorrespiratorias graves. Los incidentes potencialmente mortales son más probables en el caso de los adultos mayores de 60 años y aquellos pacientes con insuficiencia respiratoria previa o alteración de la función cardíaca, particularmente cuando la inyección se administra con demasiada rapidez o cuando se aplica una dosis elevada (ver sección 4.4).

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

4.9 Sobredosis

Síntomas

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Al igual que otras benzodiazepinas, el midazolam causa somnolencia, ataxia, nistagmo y disartria. La sobredosis con midazolam rara vez pone en peligro la vida si el medicamento se toma solo, pero puede dar lugar a arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y, en raras ocasiones, coma. El coma, en caso de producirse, dura generalmente unas pocas horas, pero puede ser más prolongado y cíclico, en particular en pacientes de edad avanzada. Los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas son más graves en pacientes con enfermedades respiratorias.

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

Tratamiento
Controlar las constantes vitales del paciente e instaurar medidas de soporte según lo indicado por el estado clínico del paciente. En particular, los pacientes pueden necesitar tratamiento sintomático para los efectos cardiorrespiratorios o del sistema nervioso central.

Si se toma por vía oral, se debe evitar una mayor absorción mediante un método apropiado, por ejemplo, tratamiento en el plazo de 1-2 horas con carbón activado. Si se utiliza carbón activado, se deben proteger las vías respiratorias en los pacientes con somnolencia. En caso de ingestión mixta, puede considerarse el lavado gástrico, aunque no como una medida de rutina.

Si la depresión del SNC es intensa, se considerará el uso de flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas. Éste sólo debe ser administrado en condiciones de estrecha vigilancia. Tiene una semivida corta (alrededor de una hora), por lo tanto, los pacientes tratados con flumazenil deberán someterse a vigilancia después de que sus efectos hayan desaparecido. El flumazenil se utilizará con extrema precaución en presencia de fármacos que reducen el umbral convulsivo (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos).

Consulte la información de prescripción del flumazenil para obtener más información sobre el uso correcto de este fármaco.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hipnóticos y sedantes (derivados de las benzodiazepinas), código ATC: N05CD08.

Midazolam tiene efectos hipnóticos y sedantes caracterizados por un rápido inicio y una corta duración. También tiene efectos ansiolíticos, anticonvulsivantes u relajantes musculares. Midazolam impide la función psicomotora después de una y/o múltiples dosis, pero causa cambios hemodinámicos mínimos.

Las acciones centrales de las benzodiacepinas están mediadas por una mejora de la neurotransmisión GABAérgica en las sinapsis inhibitorias. En presencia de benzodiazepinas, la afinidad del receptor GABA por el neurotransmisor aumenta a través de la modulación alostérica positiva que resulta en una acción incrementada de GABA liberado en el flujo de iones de cloruro transmembrana postsináptico
Químicamente, el midazolam es un derivado del grupo imidazobenzodiazepina. A pesar de que la base libre es una sustancia lipofílica con baja solubilidad en agua, el nitrógeno básico en la posición 2 del sistema de anillo de imidazobenzodiazepina permite que el ingrediente activo del midazolam forme sales solubles en agua con ácidos. Esto produce una solución de inyección estable y bien tolerada. Esto junto con la rápida transformación metabólica son las razones del rápido efecto y la corta duración de los efectos. Debido a su baja toxicidad, midazolam tiene un amplio espectro terapéutico.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Después de la administración intravenosa o intramuscular tiene lugar la anestesia anterógrada (el paciente no recuerda lo ocurrido durante la máxima actividad del compuesto).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Absorción después de la inyección intramuscular

La absorción del midazolam del tejido muscular es rápida y completa. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 30 minutos. La biodisponibilidad absoluta después de una inyección intramuscular es superior al 90%.

Absorción después de la administración rectal

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

Distribución

Cuando se inyecta midazolam por vía intravenosa, la curva de concentración plasmática-tiempo muestra una o dos fases de disposición distintas. El volumen de distribución en estado estacionario es 0.7 – 1,2 l / kg. El 96 – 98% del midazolam se une a las proteínas plasmáticas. La principal proteína de unión es la albúmina. Hay un paso lento e insignificante de midazolam al líquido cefalorraquídeo. En humanos, se ha demostrado que el midazolam atraviesa la placenta lentamente y entra en la circulación fetal. Se encuentran pequeñas cantidades de midazolam en la leche humana. El midazolam no es un sustrato para transportadores de drogas.

Biotransformación

El midazolam se elimina casi por completo por biotransformación. Se ha estimado que la fracción de la dosis extraída por el hígado es del 30 – 60%. El midazolam es hidroxilado por las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5 del citocromo P450 y el principal metabolito urinario y plasmático es el 1'-hidroximidazolam (también conocido como alfa-hidroximidazolam). Las concentraciones plasmáticas de 1'-hidroximidazolam son el 12% de las del compuesto original. El 1'-hidroximidazolam es farmacológicamente activo, pero contribuye solo mínimamente (alrededor del 10%) a los efectos del midazolam intravenoso.

Eliminación

En sujetos de prueba jóvenes y sanos, la vida media de eliminación de midazolam varía de 1,5 a 2,5 horas. La vida media de eliminación del metabolito es inferior a 1 hora; por lo tanto, después de la administración de midazolam, la concentración del compuesto original y el metabolito principal disminuye en paralelo. El aclaramiento plasmático de midazolam es de 300 – 500 ml / min. Los metabolitos del midazolam se excretan principalmente por vía renal (60 – 80% de la dosis inyectada) y se recuperan como glucuroconjugado 1' - hidroximidazolam. Menos del 1% de la dosis se recupera en la orina como fármaco inalterado.
La semivida de eliminación del alfa-hidroximidazolam es inferior a 1 hora. Las administraciones repetidas de midazolam no inducen enzimas metabolizadoras de fármacos.

Farmacocinética en poblaciones especiales

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

Población pediátrica
La velocidad de absorción rectal en niños es similar a la de los adultos, pero la biodisponibilidad es menor (5 – 18 %). La semivida de eliminación después de la administración intravenosa y rectal es más corta en niños de 3 – 10 años (1 – 1,5 horas), en comparación con la de los adultos. La diferencia es consistente con un aumento del aclaramiento metabólico en los niños.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Recién nacidos
En recién nacidos prematuros y a término, la semivida de eliminación es de una media de 6 – 12 horas, probablemente debido a la inmadurez hepática, y el aclaramiento es reducido. Los recién nacidos con insuficiencia hepática y renal relacionada con asfixia tienen el riesgo de producir unas concentraciones séricas de midazolam inesperadamente altas debido a un aclaramiento significativamente disminuido y variable (ver sección 4.4).

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

Pacientes con insuficiencia hepática
El aclaramiento en pacientes cirróticos puede reducirse y la semivida de eliminación puede ser mayor en comparación con aquellos en voluntarios sanos (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal
La farmacocinética del midazolam no unido no se altera en pacientes con insuficiencia renal grave. El metabolito principal de midazolam farmacológicamente levemente activo, el glucurónido de 1'-hidroximidazolam, que se excreta a través del riñón, se acumula en pacientes con insuficiencia renal grave. Esta acumulación puede producir una sedación prolongada. Por lo tanto, el midazolam debe administrarse cuidadosamente y valorarse según el efecto deseado (ver sección 4.4).

Pacientes en estado crítico
La vida media de eliminación del midazolam se prolonga hasta seis veces en pacientes críticos.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No hay datos preclínicos de relevancia para el prescriptor que sean adicionales a los que ya están incluidos en otras secciones de la ficha técnica.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Hidróxido de sodio (para el ajuste de pH)
Ácido clorhídrico concentrado (para el ajuste de pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Midazolam Aguettant no debe diluirse con 6 % de Dextrano 70 en dextrosa.
Midazolam Aguettant no debe mezclarse con soluciones inyectables alcalinas. Midazolam precipita en bicarbonato de sodio.
Midazolam Aguettant no debe diluirse a 0,015 mg/ml en una jeringa de polipropileno de 10 ml con una de las soluciones mencionadas en la sección 6.6.
Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto aquellos mencionados en la sección 6.6

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6.3 Periodo de validez

3 años.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 25°C o durante 3 días a 2°C-8°C con cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%), glucosa 50 mg/ml (5%) o 100 mg/ml (10%), fructosa 50 mg/ml (5%), solución de Ringer o solución de Hartmann.
Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento durante el uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a 2°C-8ºC, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar las ampollas en el embalaje exterior para protegerlas de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Midazolam Aguettant 1 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG
Ampolla de vidrio de 5 ml (tipo I). Cada envase contiene 10 o 50 ampollas.

Midazolam Aguettant 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG
Ampolla de vidrio de 1 ml, 2 ml, 3 ml o 10 ml (tipo I). Cada envase contiene 10 o 50 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso.
La solución debe inspeccionarse visualmenteantes de su uso. Sólo deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas.

El medicamento es compatible con las siguientes soluciones para perfusión:

- Cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%)
- Glucosa 50 mg/ml (5%)
- Glucosa 100 mg/ml (10%)
- Fructosa 50 mg/ml (5%)
- Solución de Ringer
- Solución de Hartmann.

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.En caso de perfusión intravenosa, Midazolam Aguettant 1 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG o Midazolam Aguettant 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG pueden diluirse en el rango de 0,015 a 0,15 mg/ml con una de las soluciones mencionadas anteriormente.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratoire Aguettant

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Midazolam Aguettant 1 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG. 90.924
Midazolam Aguettant 5 mg/ml solución inyectable y para perfusión EFG. 90.923

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

Octubre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2025

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS