



Midazolam B. Braun 1 mg/ml

Midazolam B. Braun 5 mg/ml

Midazolam

Solución Inyectable

Industria Española
Venta bajo receta archivada – PSI Lista IV
Uso Hospitalario Exclusivo

FÓRMULA CUALCANTITATIVA

1 ml de solución contiene:

Midazolam B. Braun 1 mg/ml Solución Inyectable	
Midazolam	1,0 mg
Cloruro de Sodio	9,000 mg
Ácido Clorhídrico 10%	1,110 mcl – 2,110 mcl
Agua para inyectables c.s.p.	1 ml
Midazolam B. Braun 5 mg/ml Solución Inyectable	
Midazolam	5,0 mg
Cloruro de Sodio	5,600 mg
Ácido Clorhídrico 10%	5,530 mcl – 7,530 mcl
Agua para inyectables c.s.p.	1 ml

FORMA FARMACÉUTICA

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipnótico. Clasificación ATC: N05CD08

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

- Premedicación antes de la inducción de la anestesia.
- Inducción de la anestesia.
- Como componente sedativo en anestesia combinada.

- 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

- Premedicación antes de la inducción de la anestesia.

- SEDACIÓN EN LAS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: Hipnóticos y sedantes – derivados benzodiazepínicos, Código ATC: N05C D08.

El midazolam tiene efectos hipnóticos y sedantes que se caracterizan por un inicio rápido y una duración breve. También tiene efectos ansiolíticos, anticonvulsivantes y mio-relajantes. 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 inhibitorias. En presencia de benzodiazepinas, la afinidad del receptor GABA por el neurotransmisor se potencia por medio de una modulación alésterica 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 imidazobenzodiazepínicos. 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 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).

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%.

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 albumina. 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 para entrar 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 hidrolizado por las isoenzimas del citocromo P450 CYP3A4 y CYP3A5, y el principal metabolito urinario y plasmático es el alfa-hidroxi-Midazolam. Las concentraciones plasmáticas de alfa-hidroxi-Midazolam son el 12% de las del compuesto original. El alfa-hidroxi-Midazolam es farmacológicamente activo; sin embargo, contribuye sólo 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 y se excreta en la orina como alfa-hidroxi-midazolam 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 vida media de eliminación puede prolongarse hasta el cuádruple.

Niños

La semivida de eliminación tras la administración por vía intravenosa es más corta en los niños de 3 - 10 años de edad (d1 - 1,5), en comparación con la de los adultos. Los efectos 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Los recién nacidos con insuficiencia renal y hepática relacionadas 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 no es significativamente diferente entre 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 glucuronido, 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

POSOLÓGIA

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

Indicación	Adultos < 60 años	Adultos ≥ 60 años / debilitados o con enfermedad crónica	Pacientes pediátricos
Sedación consciente	Intravenoso Dosis inicial: 2 - 2,5 mg Dosis de ajuste: 1 mg Dosis total: 3,5 - 7,5 mg	Intravenoso Dosis inicial: 0,5 - 1 mg Dosis de ajuste: 0,5 - 1 mg Dosis total: < 3,5 mg	intravenoso en pacientes de 6 meses - 5 años Dosis inicial: 0,05 - 0,1 mg/kg Dosis total: < 6 mg
Premedicación de la anestesia	intravenoso 1-2 mg repetidos intramuscular 0,07 - 0,1 mg/kg	intravenoso Dosis inicial: 0,5 mg Aumento lento en caso necesario intramuscular 0,025 - 0,05 mg/kg	intramuscular en pacientes 1 - 15 años 0,05 - 0,15 mg/kg
Inducción de la anestesia	intravenoso 0,15 - 0,2 mg/kg (0,3 - 0,35 mg/kg sin premedicación)	intravenoso 0,05 - 0,15 mg/kg (0,15 - 0,3 sin premedicación)	
Componente sedativo en anestesia combinada	intravenoso Dosis intermitentes de 0,03 - 0,1 mg/kg o perfusión continua de 0,03 - 0,1 mg/kg/h	intravenoso Dosis inferiores a las recomendadas para los adultos < 60 años	
Sedación en la UCI	Intravenoso 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		Intravenoso en recién nacidos < 32 semanas de edad gestacional 0,03 mg/kg/h intravenoso en recién nacidos >32 semanas y niños hasta 6 meses 0,06 mg/kg/h intravenoso en pacientes > 6 meses de edad Dosis de carga: 0,05 - 0,2 mg/kg Dosis de mantenimiento: 0,06 - 0,12 mg/kg/h

POSOLÓGIA 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, y 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.

Pacientes pediátricos

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 período 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 hiperventilación.

- 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, con un máximo de 10 mg. Con las dosis más altas pueden asociarse sedación prolongada y riesgo de hiperventilación.

- Pacientes pediátricos de 12 a 16 años: Deberán dosificarse como los adultos.

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 debe emplearse sólo en casos excepcionales.

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.

POSOLÓGIA 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 anticóncinergicos. 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. 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 1-2 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 inicial intravenosa recomendada es 0,5mg 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 seis meses de edad

Administración por vía intramuscular: Como la inyección intramuscular es dolorosa, esta vía sólo deberá emplearse en casos excepcionales. 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 sedativo en 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 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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 la 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 mcg/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 mcg/kg/min) en los recién nacidos con una edad gestacional ≤ 32 semanas, o 0,06 mg/kg/h (1 mcg/kg/min) en los recién nacidos con una edad gestacional de > 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 en 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Pacientes con insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática reduce la eliminación de 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a Midazolam, benzodiazepinas o a cualquiera de los excipientes
- Sedación consciente en pacientes con insuficiencia respiratoria grave o depresión respiratoria aguda.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Midazolam deberá ser administrado solo por médicos con experiencia en un entorno totalmente equipado para la monitorización y el soporte de las funciones respiratorias y cardiovasculares y por personas que específicamente hayan recibido formación en el reconocimiento y el tratamiento de las reacciones adversas previstas, incluida la reanimación cardiopulmonar.

Se han notificado episodios cardiopulmonares 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 Reacciones adversas).

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 Posología y forma de administración), y se les deberá vigilar continuamente para ver si hay signos precursores 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 sustancias (ver Reacciones adversas).

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.

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

Midazolam 1 mg/ml:

Este medicamento contiene 17,63 mg de sodio por ampolla de 5 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 176,33 mg de sodio por frasco de 50 ml equivalente al 8,81 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene 352,65 mg de sodio por frasco de 100 ml equivalente al 17,63 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

La dosis máxima diaria de este medicamento equivale al 69 % de la ingesta máxima diaria de sodio recomendada por la OMS.

Se considera que Midazolam B. Braun 1 mg/ml tiene un contenido alto de sodio. Esta circunstancia se debe tener especialmente en cuenta en las personas que sigan una dieta de bajo contenido de sal.

Midazolam 5 mg/ml:

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 6,58 mg de sodio por ampolla de 3 ml equivalente al 0,33 % 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.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

El Midazolam es metabolizado por enzimas del citocromo P450-3A4 (CYP3A4 y CYP3A5).

Los inhibidores e inductores de las enzimas CYP3A4 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 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 gastro-intestinal 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 sólo 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 del Midazolam tras la administración por vía intramuscular.

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 de Midazolam, y se debe tener en cuenta que el efecto puede ser más pronunciado y prolongado tras la administración concomitante de un inhibidor de 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 midazolam y medicamentos que inhiben las enzimas CYP3A

Medicamento	Interacción con el midazolam administrado por vía intravenosa ^a
Antifúngicos azólicos^a	
Ketconazol, voriconazol	El Ketconazol y el voriconazol aumentaron las concentraciones plasmáticas de 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 de 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.
Antibióticos macrólidos	
Eritromicina	La Eritromicina produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de Midazolam administrado por vía intravenosa de 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	Información relativa al Midazolam oral La telitromicina aumentó las concentraciones plasmáticas del midazolam oral en 6 veces. 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.
Anestésicos intravenosos	
Propofol	El propofol intravenoso aumentó el AUC y la semivida del midazolam administrado por vía intravenosa en 1,6 veces.
Inhibidores de la proteasa^a	
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. 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 Ketconazol y voriconazol.
Inhibidores de la proteasa del virus de la hepatitis C (VHC)	El bocoprevir 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.
Antagonistas de los canales de calcio.	
Diltiazem	Una dosis única de diltiazem administrada a pacientes sometidos a un injerto de revascularización coronaria aumentó las concentraciones plasmáticas de 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	Información relativa al Midazolam oral El Verapamilo aumentó las concentraciones plasmáticas del Midazolam oral en 3 veces. La semivida terminal del Midazolam aumentó en un 41%.
Diversos fármacos/plantas medicinales	
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	Información relativa al Midazolam oral 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	Información relativa al midazolam oral El Aprepitant en dosis iguales o superiores a 80 mg/día aumentó de manera dependiente de la dosis las concentraciones plasmáticas de Midazolam oral en aproximadamente 3,3 y aumentó la semivida terminal en aproximadamente 2 veces.
Inhibidores de la tirosina-cinasa	Información relativa al midazolam oral 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	Información relativa al midazolam oral 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 veces y aumentaron la semivida terminal en aproximadamente 1,5-2 veces.
Otros	Información relativa al midazolam oral 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) (everolimus, ciclosporina, simprevir, propiverina). Se espera que estas interacciones débiles se atenúen aun más tras la administración intravenosa.

^a 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.

^b Si el Midazolam se administra por vía oral con un antifúngico azólico (en particular Ketconazol, Itraconazol o Voriconazol), su exposición será drásticamente mayor en comparación con la administración por vía intravenosa.

^c 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 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 ^a
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 %. Información relativa al midazolam oral La rifampicina disminuyó las concentraciones plasmáticas del midazolam oral en un 96 % en sujetos sanos y sus efectos psicomotores prácticamente desaparecieron.
Carbamazepina, fenitoína	Información relativa al midazolam oral 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	Información relativa al midazolam oral 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-hidroxi-midazolam (~23 %).
Clobazam, efavirenz	Información relativa al midazolam oral 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 disminuye la importancia clínica de esto.
Vemurafenib	Información relativa al midazolam oral 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).
Plantas medicinales y alimentos	
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	Información relativa al midazolam oral 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 %.
Desplazamiento agudo de proteínas	
Ácido valproico	No se puede descartar un aumento de las concentraciones de midazolam libre debido al desplazamiento de los sitios de unión de las proteínas plasmáticas por el ácido valproico. Se desconoce la importancia clínica de dicha interacción.

^a 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 cardiorespiratoria.

Algunos ejemplos son los derivados de los opiáceos (si se emplean como analgésicos, antitúricos 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.

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 teratogénico; sin embargo, se ha observado fetotoxicidad, como con otras benzodiazepinas.

No se dispone de información 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 trabajo de 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 neonatos 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 e preferible evitar su empleo para la cesárea.

Deberá tenerse en cuenta el riesgo para el neonato 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 período de lactancia que interrumpan la lactancia materna durante 24 horas después de la administración de Midazolam.

Fertilidad

No se dispone de datos.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE 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 una máquina 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.

REACCIONES ADVERSAS

Las frecuencias de las reacciones adversas se definen de la siguiente forma:

Muy frecuentes (≥1/10)
Frecuentes (≥1/100 a <1/10)
Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)
Raras (≥1/10000 a <1/1000)
Muy raras (<1/10000)
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.

Agitación*, hostilidad*, ira*, agresividad* y excitación*.

Dependencia física del fármaco y síndrome de abstinencia.

Abuso

Trastornos del sistema nervioso

Sedación (prolongada y postoperatoria), disminución de la alerta, somnolencia, cefalea, mareos, ataxia, 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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

Convulsiones de abstinencia.

Movimientos involuntarios (incluso convulsiones tónico-clónicas y temblores musculares*), hiperactividad,*

Trastornos cardíacos

Paro cardíaco, bradicardia.

Trastornos vasculares

Hipotensión, vasodilatación, tromboflebitis, trombosis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio, disnea, laringoespasmo, 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

Caidas, 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Insuficiencia renal: Existe una probabilidad mayor de reacciones adversas al medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave (ver Posología y forma de administración).

Dependencia: El uso del 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se han notificado casos de abuso.

Se han producido reacciones adversas cardiorespiratorias graves. Es más probable que se produzcan incidentes potencialmente mortales en 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de 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.

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 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

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
Albumina	Fluorouracilo	Clorhidrato de ranitidina
Alteplasa (activador del plasminógeno humano)	Ácido fólico	Hidroxycortisona-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	

SOBREDOSI

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 areflexia, hipotensión, depresión cardiorespiratoria, 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 reciben 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 anti-depresivos tricíclicos o con medicamentos epileptógenos, ni en los pacientes con anomalias (en el ECG) (prolongación del QRS o QT).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con el Centro de Toxicología más cercano.

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA)

(011) 4961-8447

PERÍODO DE VALIDEZ

Sin abrir

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

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 Período de validez.

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 unidosis. 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 de perfusión.

Debe comprobarse la compatibilidad con otras soluciones antes de mezclarlas.

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

PRESENTACIONES