



2442/01020218

2440/01022018

2439/01020218

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MIDAZOLAM SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg/ mL
MIDAZOLAM SOLUCIÓN INYECTABLE 15 mg/3 mL
MIDAZOLAM SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/10 mL
(Midazolam)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Midazolam.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Solución inyectable conteniendo:

Midazolam (como hidrocloreuro) 5 mg/1 mL

Midazolam (como hidrocloreuro) 15 mg/3 mL

Midazolam (como hidrocloreuro) 50 mg/10 mL

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Hipnoinductor de corto efecto para la premedicación y la inducción y mantenimiento de la anestesia.

Usos:

Midazolam inyectable está indicado como un depresor de acción corta del sistema nervioso central que induce sedación, hipnosis, amnesia y anestesia.

Se utiliza en forma intravenosa para la sedación consciente previo a procedimientos quirúrgicos breves, para la sedación en unidades de cuidado intensivo y para la inducción de anestesia antes de la administración de otros agentes anestésicos, e intramuscularmente para la sedación previa a una intervención. Con el uso de un premedicamento opioide, la inducción de la anestesia puede obtenerse con un rango de dosis más estrecho y en un período de tiempo más corto.

LLD_ Chi_ Australia_28Sep2017_v1



2442/01020218

2440/01022018

2439/01020218

4.2 Posología y método de administración

La dosis debiera ser individualizada y la droga administrada de manera lenta.

Pueden requerirse dosis más bajas en pacientes ancianos o debilitados, o en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Debido a que se han reportado eventos adversos cardiorrespiratorios graves y potencialmente fatales, se deben llevar a cabo las acciones necesarias para el monitoreo, detección y corrección de estas reacciones en todos los pacientes a quienes se administra midazolam, sin tomar en cuenta la edad o estado de salud. La dosis administrada de midazolam debiera ajustarse de acuerdo al tipo y cantidad de premedicación usada.

Administración intravenosa:

Procedimientos endoscópicos o cardiovasculares: Para una sedación consciente, se puede utilizar midazolam solo o bien junto con un opioide inmediatamente antes del procedimiento con dosis suplementaria para mantener el nivel deseado de sedación a lo largo de todo el procedimiento.

Para procedimientos perorales, se recomienda el uso de un anestésico tópico apropiado. Para procedimientos broncoscópicos, se recomienda el uso de un premedicamento opioide. La respuesta variará con la edad, estado de salud y medicaciones concomitantes, pero puede también variar independientemente de estos factores.

Ajuste la dosis al punto final de sedación deseado, tal como lenguaje farfullado, con una administración lenta inmediatamente antes del procedimiento. La dosis inicial debiera administrarse durante un período de al menos 2 minutos. Espere unos 2 o más minutos adicionales para evaluar en su totalidad el efecto sedante. Cuando se ajuste la dosis, se debieran esperar 2 o más minutos luego de cada incremento.

En adultos sanos, la dosis inicial es de aproximadamente 2,5 mg. Algunos pacientes pueden responder a una dosis tan pequeña como 1 mg. Si es necesario pueden administrarse dosis adicionales de 1 mg. Generalmente, no es necesaria una dosis total mayor de 5 mg para alcanzar el punto final deseado.

En casos de enfermedad grave y en pacientes ancianos la dosis inicial debe reducirse a un valor entre 1 y 1,5 mg. Generalmente no es necesaria una dosis total mayor de 3,5 mg.

Si se utiliza un premedicamento opioide u otro depresor de SNC, la dosis de midazolam debiera reducirse en 25% o 30%.

Inducción de la anestesia: La dosis de midazolam debiera determinarse de acuerdo a la respuesta individual del paciente. La administración debiera realizarse mediante una inyección intravenosa lenta hasta pérdida de la conciencia, utilizando aproximadamente 0,15 -0,2 mg/kg (10 a 15 mg) administrados a una velocidad de aproximadamente 2,5 mg cada 10 segundos. Generalmente se alcanza una sedación máxima luego de 2- 3 minutos, pero si es



2442/01020218

2440/01022018

2439/01020218

necesario puede administrarse una dosis adicional hasta un total de 0,35 mg/kg. No se ha encontrado que la aparición de la sedación sea dependiente de la dosis, pero el tiempo para recuperarse está relacionado con la cantidad de droga administrada.

Midazolam debiera utilizarse con analgésicos opioides, ya que no posee propiedades analgésicas y los analgésicos opioides intensifican sus propiedades inductoras de anestesia.

Sedación intravenosa en UCI: Para sedación en UCI, se recomienda una velocidad de perfusión de 0,03-0,2 mg/kg/hora. La dosis debiera individualizarse y el midazolam ajustado al estado de sedación deseado, de acuerdo a la necesidad clínica, estado físico, edad y medicamentos concomitantes. Es posible reducir la dosis (velocidad de perfusión) una vez obtenido el efecto terapéutico.

La dosis debiera reducirse en pacientes con hipovolemia, vasocontraídos y pacientes hipotérmicos.

Después de la administración IV prolongada de midazolam, la interrupción abrupta del producto puede acompañarse de síntomas de suspensión. Por lo tanto, se recomienda una reducción gradual del midazolam. Midazolam puede utilizarse en pacientes neuroquirúrgicos con presión intracraneana aumentada.

Administración intramuscular:

Para la sedación previa a una intervención quirúrgica: (Inducción del sueño o somnolencia y alivio de la aprensión) y para impedir el recuerdo de los eventos perioperatorios.

Para un uso intramuscular, el midazolam debiera inyectarse en forma profunda en una masa muscular grande.

La dosis de midazolam recomendada como premedicación en pacientes adultos sin riesgo, menores de 60 años, es 0,07 a 0,08 mg/kg IM (aproximadamente 5 mg IM) administrados aproximadamente una hora antes de la cirugía.

La dosis debe ser individualizada y reducida cuando se administra midazolam IM a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, otros pacientes quirúrgicos de alto riesgo, pacientes de 60 años o más y pacientes que han recibido concomitantemente opioides u otros depresores del SNC (ver sección **4.8 Reacciones adversas**). En un estudio de pacientes de 60 años o más que no recibieron administración concomitante de opioides, de 2 a 3 mg (0,02 a 0,05 mg/kg) de midazolam produjeron una sedación adecuada durante el período previo a la operación.

En aproximadamente un 25% de los pacientes, 1 mg proporcionó una sedación satisfactoria. Como con cualquier potencial depresor respiratorio, estos pacientes requieren una observación especial en busca de signos de depresión cardiorespiratoria luego de recibir midazolam IM.



2442/01020218

2440/01022018

2439/01020218

La aparición ocurre dentro de los primeros 15 minutos y con un peak en los 30 a 60 minutos. Puede administrarse concomitantemente con atropina sulfato o con hioscina hidrobromuro y dosis reducidas de opioides.

Dosis pediátrica habitual:

Sedación preoperatoria y amnesia o sedación consciente menores de 6 meses: La dosis no está claramente establecida porque hay variabilidad en cuanto a la habilidad para tolerar, metabolizar y eliminar midazolam. Pacientes menores de 6 meses son especialmente vulnerables. Existen experiencias de obstrucción de la vía aérea e hipoventilación.

La dosis debe ser individualizada y titulada lentamente con monitoreo cuidadoso hasta alcanzar el nivel deseado, cuando es usado en pacientes menores a 6 meses de edad.

Mayores de 6 meses a 5 años:

IV por inyección intermitente, 50 a 10 mcg (0,05 a 0,1 mg) (base) por kilo de peso, algunas veces sobre 600 mcg (0,6 mg) por kg de peso pueden ser necesarias, pero usualmente no más de 6 mg es necesario para alcanzar el nivel deseado.

IM 100 a 150 mcg (0,1 a 0,15 mg) (base) por kg de peso, dosis sobre 500 mcg (0,5 mg) (base) por kg de peso han sido para sedación profunda.

Niños entre 6 a 12 años:

IV por inyección intermitente, 25 a 50 mcg (0,025 a 0,05 mg) (base) por kg de peso, algunas veces sobre 400 mcg (0,4 mg) por kg de peso pueden ser necesarios, pero usualmente no más de un total de 10 mg es necesario para alcanzar el nivel deseado.

IM 100 a 150 mcg (0,1 a 0,5 mg) (base) por kg de peso. Dosis sobre 500 mcg (0,5 mg) por kg de peso han sido para sedación profunda.

Adolescentes 12 a 16 años de edad:

Ver dosis de adultos.

Algunos adolescentes pueden requerir dosis más altas que adultos, pero usualmente no más de un total de 10 mg es necesario para alcanzar el nivel deseado.

En pacientes pediátricos obesos, la dosis debe ser calculada sobre el peso ideal.

Sedación en unidad de cuidado intensivo

- Neonatos con menor de 32 semanas de gestación:

perfusión IV en pacientes intubados 30 mcg (0,03 mg) (base) por kg de peso por hora.

Nota: No se debe administrar dosis de carga IV en pacientes neonatos.



2442/01020218

2440/01022018

2439/01020218

- Neonatos con más de 32 semanas de gestación:

perfusión IV en pacientes intubados 60 mcg (0,06 mg) (base) por kg de peso por hora.

Nota: No se debe administrar dosis de carga IV en pacientes neonatos.

- Infantes y niños:

perfusión IV en pacientes intubados, inicialmente 60 a 120 mcg (0,06 a 0,12 mg) (base) por kg de peso por hora, titulando hasta llegar al nivel deseado. Una dosis de carga IV de 50 a 200 mcg (0,05 a 0,2 mg) por kg de peso, puede ser administrada además 20 a 30 minutos antes de la iniciación de la infusión continua.

Coadyuvante de la anestesia general:

Niños menores a 6 meses:

La dosis no está claramente establecida, porque hay variabilidad en cuanto a la habilidad para tolerar, metabolizar y eliminar midazolam. Pacientes menores de 6 meses son especialmente vulnerables, existen experiencias de obstrucción de la vía aérea e hipoventilación.

La dosis debe ser individualizada y titulada lentamente con monitoreo cuidadoso hasta alcanzar el nivel deseado, cuando es usado en pacientes menores a 6 meses de edad.

Niños de 6 meses a 5 años

IV por inyección intermitente, 50 a 100 mcg (0,05 a 0,1 mg) (base) por kg de peso, algunas veces hasta 600 mcg (0,6 mg) por kg de peso puede ser necesario, pero usualmente no más de un total de 6 mg es necesario para alcanzar el nivel deseado.

Niños entre 6 a 12 años

IV por inyección intermitente, 25 a 50 mcg (0,025 a 0,05 mg) (base) por kg de peso, algunas veces hasta 400 mcg (0,4 mg) por kg de peso puede ser necesario, pero usualmente no más de un total de 10 mg es necesario para alcanzar el nivel deseado.

Adolescentes 12 a 16 años de edad

Ver dosis usual de adultos.

Dilución y mezclas

Midazolam puede mezclarse en la misma jeringa con los premedicamentos frecuentemente utilizados: Morfina sulfato, petidina, atropina sulfato o hioscina. Midazolam es compatible con solución salina normal, glucosa al agua al 5% y 10%, perfusión intravenosa de fructosa (levulosa 5%), perfusión intravenosa de potasio cloruro, sodio cloruro y calcio cloruro (solución Ringer) e perfusión intravenosa de sodio lactato (solución de Hartmann).



2442/01020218

2440/01022018

2439/01020218

Las formulaciones de 15 mg/3 mL, 5 mg/mL y 50 mg/10 mL pueden diluirse para facilitar una inyección lenta.

Las ampollas de 50 mg/10 mL pueden agregarse a las soluciones de perfusión en una proporción de mezcla de 15 mg de midazolam por 100-1000 mL de solución de perfusión.

El producto y sus mezclas no contienen agentes antimicrobianos. Con el fin de reducir los peligros microbiológicos, se recomienda que las diluciones futuras se efectúen inmediatamente antes de usar y que la perfusión comience tan pronto como sea posible después de la preparación de la mezcla.

La perfusión debiera completarse dentro de las 24 horas desde la preparación y el residuo debe eliminarse. Cualquier almacenamiento de una solución diluida debiera realizarse a una temperatura entre 2 °C- 8 °C.

4.3 Contraindicaciones

- Pacientes con hipersensibilidad a las benzodiazepinas.
- Miastenia gravis.
- Pacientes en shock, coma o intoxicación alcohólica aguda con depresión de los signos vitales.
- Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho agudo. Las benzodiazepinas se pueden utilizar en pacientes con un glaucoma de ángulo abierto solamente si están recibiendo el tratamiento adecuado. Las mediciones de la presión intraocular en pacientes sin enfermedades oculares muestran una disminución moderada luego de la inducción con midazolam. Los pacientes con glaucoma no han sido estudiados.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso

Midazolam intravenoso solamente debe utilizarse cuando se cuenta con el equipo adecuado y el personal disponible para realizar un monitoreo continuo de la función cardiorrespiratoria y para el caso de procedimientos de reanimación.

- Midazolam nunca debe ser utilizado sin la individualización de la posología. Midazolam no debe administrarse mediante administración intravenosa rápida o de bolo único (ver sección **4.2 Posología y método de administración**). Se debe evitar la extravasación. Los peligros de inyección intraarterial de midazolam en humanos son desconocidos. Se deben tomar precauciones contra la administración accidental intraarterial.
- Los pacientes deben ser monitoreados continuamente para controlar los signos de hipoventilación o apnea. Se deben monitorear continuamente los signos vitales durante el

período de recuperación. Durante la aplicación intravenosa de midazolam, ha ocurrido depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio o cardíaco. En algunos casos, en los que esto no pudo ser reconocido y tratado a tiempo, se produjo la muerte o la encefalopatía hipóxica. Estos incidentes potencialmente mortales pueden suceder especialmente en pacientes de edad avanzada o pacientes con insuficiencia respiratoria preexistente, en especial si se suministró la inyección demasiado rápido o en dosis excesivas. Se debe tomar especial precaución al administrar el medicamento mediante vía intravenosa, en las personas de edad avanzada, pacientes muy enfermos, pacientes con cirugías de alto riesgo y en aquellos con un deterioro hepático importante, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva o con limitada reserva pulmonar, ya que existe la posibilidad de apnea o depresión respiratoria. Estos pacientes requieren dosis más bajas, hayan sido premedicados o no.

- Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica son inusualmente sensibles a los efectos de depresión respiratoria de midazolam.
- Con frecuencia, los pacientes de edad avanzada tienen una función ineficiente de uno o más de los sistemas orgánicos y se ha demostrado que con la edad se reducen los requerimientos de posología. Los pacientes con insuficiencia renal crónica o insuficiencia cardíaca congestiva eliminan midazolam más lentamente.
- Se descubrió que, en algunos pacientes de terapia intensiva o de edad avanzada a quienes se le suministró midazolam mediante perfusión IV para una sedación prolongada, la semivida de eliminación aumentó hasta seis veces. (Ver sección **5.2 Propiedades farmacocinéticas**).
- Se debe tener especial cuidado en el uso de midazolam intravenoso en pacientes con enfermedades agudas no compensadas, tales como alteraciones electrolíticas y de fluidos graves.
- Existieron reportes poco frecuentes de episodios hipotensivos que requirieron tratamiento durante o después del diagnóstico o manipulaciones quirúrgicas en pacientes que recibieron midazolam. La hipotensión ocurrió más frecuentemente en los estudios de sedación consciente en pacientes premedicados con un opiáceo.
- Se recomienda una reducción gradual de la dosis en los pacientes con dosis IV prolongada de midazolam. El cese abrupto del tratamiento puede producir síntomas de abstinencia.
- Se han informado reacciones tales como agitación, movimientos involuntarios (incluidos los movimientos tónicos o clónicos y temblores musculares), hiperactividad y agresividad. Estas reacciones se pueden deber a una administración incorrecta o dosificación excesiva de midazolam; sin embargo, se debe considerar la posibilidad de hipoxia cerebral o reacciones paradójicas verdaderas. En caso que ocurran estas reacciones, se debe evaluar la respuesta a cada dosis de midazolam y los demás medicamentos, incluida la anestesia local, antes del procedimiento.

- Se debe evitar la administración concomitante de midazolam con alcohol y/o depresores del SNC, incluidos opioides. Dicha administración concomitante tiene el potencial de aumentar los efectos clínicos de midazolam lo que posiblemente incluya la sedación severa o depresión respiratoria importante a nivel clínico, coma y muerte. Limite las dosis y las duraciones al mínimo requerido. La administración concomitante de barbitúricos o de otros depresores del sistema nervioso central aumenta el riesgo de hipoventilación o apnea o de depresión cardioventricular y esto puede contribuir a un efecto del medicamento profundo o prolongado. Cuando se utiliza midazolam con un analgésico opioide, se debe reducir la posología de los dos agentes. La premedicación con opioides también reduce la respuesta respiratoria a la estimulación del dióxido de carbono.
- Midazolam no protege contra el aumento de la presión intracraneal o contra el aumento del ritmo cardíaco o de la presión arterial relacionada con la intubación endotraqueal bajo anestesia leve general.
- Dado que puede ocurrir un aumento en laringoespasmos o reflejos de tos con los procedimientos endoscópicos perorales, se recomienda el uso de un agente anestésico tópico y la disponibilidad de realizar las contramedidas necesarias. Se recomienda el uso de una premedicación con opioides para la broncoscopías.
- A veces, puede ser necesaria la administración de un relajante muscular para superar los ataques de hipo asociados a midazolam.
- Al igual que con otras benzodiazepinas, midazolam puede tener la posibilidad de causar dependencia. Las benzodiazepinas se deben evitar en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. El riesgo de dependencia aumenta con la duración del tratamiento; también aumenta aún más en pacientes con antecedentes médicos de alcoholismo o drogadicción.

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de midazolam en niños menores de 8 años no han sido establecidas. La farmacocinética en niños no se ha establecido y puede ser diferente a la de los adultos.

Uso en personas de edad avanzada

Se ha registrado un riesgo mayor de caídas y fracturas en los usuarios de benzodiazepina de edad avanzada.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Midazolam puede mejorar el efecto sedativo central de fármacos neurolepticos, tranquilizantes, anti depresivos, inductores del sueño, analgésicos, anestésicos, antipsicóticos, ansiolíticos, medicamentos antiepilépticos y antihistamínicos sedativos. Muchas veces, esta potenciación del efecto puede ser clínicamente ventajosa.



2442/01020218

2440/01022018

2439/01020218

Existe una interacción potencialmente relevante entre midazolam y los compuestos que inhiben determinadas enzimas hepáticas (particularmente el citocromo CYP3A). Los datos indican claramente que estos compuestos ejercen una influencia sobre la farmacocinética de midazolam y puede llevar a una sedación prolongada. Actualmente, se sabe que esta reacción ocurre con rifampicina, carbamazepina, fenitoína, cimetidina, eritromicina, diltiazem, verapamilo, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, ritonavir y saquinavir.

Por lo tanto, se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes que reciban los componentes mencionados u otros que inhiban el CYP3A junto con midazolam, durante las primeras horas después de la administración de midazolam. (Estudios han demostrado que la ranitidina no influye en la farmacocinética de midazolam suministrado parenteralmente).

En algunos pacientes, la potenciación mutua del alcohol y midazolam puede producir reacciones impredecibles (no deben ingerirse bebidas alcohólicas durante al menos 12 horas después de la administración parenteral).

El efecto sedativo de midazolam intravenoso se acentúa mediante premedicación. Por consiguiente, se debe ajustar la posología de midazolam según el tipo y la cantidad de premedicación administrada.

Se ha demostrado que la concentración de plasmas de midazolam, luego de la administración oral, aumenta cuando se lo utiliza en combinación con eritromicina, esto resulta en una potenciación del efecto sedativo de midazolam. Se observó un cambio mucho menor en la concentración de plasma sin notarse potenciación de los efectos sedativos, después de la administración IV de midazolam; sin embargo, se recomienda tener precaución.

Se notó una reducción moderada en los requerimientos de posología para inducción de tiopental (aproximadamente el 15%) luego del uso de midazolam intramuscular para premedicación. Se informó que la administración simultánea de cimetidina (pero no ranitidina) reduce la depuración de midazolam. El desplazamiento de midazolam de sus sitios de unión de proteínas plasmáticas mediante valproato de sodio puede aumentar la respuesta a midazolam y por lo tanto, se debería tomar precauciones para ajustar la posología de midazolam en los pacientes con epilepsia.

La administración intravenosa de midazolam reduce la concentración alveolar mínima (MAC) de halotano requerido para la anestesia general. Esta disminución se correlaciona con la dosis de midazolam administrada. Los efectos de midazolam se pueden revertir mediante flumazenil antagonista de benzodiazepina.

Interacciones medicamentosas (DDI) farmacocinéticas

Los inhibidores e inductores de CYP3A tienen el potencial de aumentar y disminuir las concentraciones de plasma y posteriormente, los efectos farmacodinámicos de midazolam. Por lo tanto, se recomienda monitorizar cuidadosamente los efectos clínicos y los signos vitales durante la administración de midazolam cuando se lo coadministra con un medicamento que inhibe o induce el CYP3A.

Medicamentos que inhiben CYP3A

Los pacientes que reciben componentes que inhiben CYP3A no deben recibir midazolam en lo posible. Por otra parte, se debe ajustar la dosis de midazolam y mantener al paciente bajo una vigilancia cuidadosa. Existe una posible interacción con lo siguiente:

Antimicóticos azoles: Ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol.

Antibióticos macrólidos: Eritromicina, claritromicina.

Inhibidores de la proteasa del VIH: Saquinavir.

Antagonistas del receptor de la histamina 2: Cimetidina.

Bloqueadores del canal de calcio: Diltiazem.

Inhibidor HMG-CoA reductasa: Atorvastatina.

Medicamentos que inducen CYP3A

Rifampicina.

Hierbas y alimentos

Extracto de raíz de equinácea púrpura, hierba de San Juan.

Desplazamiento agudo de proteínas

Ácido valproico: Debido a la alta concentración clínica de plasma del ácido valproico, no se puede excluir el desplazamiento de proteínas de midazolam en dosis agudas, lo que resulta en un efecto clínico más observado de midazolam, cuando se lo utiliza de forma simultánea.

Interacciones medicamentosas (DDI) farmacodinámicas

Es probable que la coadministración de midazolam con otros agentes sedativos/hipnóticos, entre los que se incluye alcohol, resulte en efectos sedativos/hipnóticos aumentados. Los ejemplos incluyen medicamentos opiáceos/opioides (cuando se los utiliza como analgésicos, tratamientos antitusivos o sustitutivos), antiespasmódicos, otras benzodiazepinas (utilizadas como ansiolíticos o hipnóticos, barbitúricos, propofol, ketaminas, etomidato, antidepresivos sedativos, antihistamínicos y antihipertensivos que actúan centralmente.

Pueden ocurrir efectos mejorados de la sedación, respiración y hemodinámica cuando se coadministra midazolam con cualquier depresor que actúe centralmente, incluso el alcohol. Por lo tanto, se debe establecer un monitoreo adecuado de los signos vitales. Se debe evitar el consumo de alcohol en pacientes que reciben midazolam (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso** y sección **4.9 Sobredosis** para consultar las advertencias sobre otros depresores del SNC, incluso alcohol).

Es probable que el efecto sedativo de midazolam IV se potencie cuando se administra lignocaína o bupivacaína por vía IM.



2442/01020218

2440/01022018

2439/01020218

Fisostigmina: Puede revertir los efectos hipnóticos de midazolam.

Cafeína: Puede revertir los efectos sedativos de midazolam.

Efectos en ensayos de laboratorio

No se ha demostrado que midazolam interfiera con los resultados obtenidos en ensayos clínicos de laboratorio.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Efectos en la fertilidad

Un estudio de reproducción en ratas macho y hembra no demostró ningún deterioro de la fertilidad en dosis de hasta 10 veces la dosis IV humana de 0,35 mg/kg.

Uso en el embarazo: Categoría C

Midazolam atraviesa la placenta y las demás benzodiazepinas suministradas en las últimas semanas de embarazo resultaron en depresión neonatal del SNC, por lo cual se puede esperar que cause irregularidades en el ritmo cardíaco fetal, hipotermia, hipotonía, succión débil y depresión respiratoria moderada debido a la acción farmacológica del medicamento. Asimismo, los bebés nacidos de madres que han recibido benzodiazepinas de forma crónica durante la última etapa del embarazo pueden haber desarrollado dependencia física y podrían tener el riesgo de desarrollar síntomas de abstinencia durante el período posnatal. Por lo tanto, no se recomienda midazolam para uso obstétrico.

Estudios teratológicos con midazolam en una cantidad de especies animales no han demostrado relación entre la administración del medicamento y trastornos del desarrollo fetal, tampoco la experiencia clínica ha podido arrojar ninguna evidencia sobre dicha relación. Sin embargo, como con cualquier otro medicamento, midazolam no puede ser utilizado durante los primeros tres meses de embarazo, a menos que sea considerado absolutamente necesario por un médico.

Uso en la lactancia

Existe evidencia que indica que midazolam se excreta en la leche materna y sus efectos en el recién nacido son desconocidos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de midazolam en madres en período de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

Luego de la administración de midazolam, no se debe dar de alta a los pacientes por al menos tres horas y luego, si fuera posible, solamente si estuvieran acompañados de una persona responsable. Se debe individualizar la decisión de cuándo los pacientes pueden volver a



2442/01020218

2440/01022018

2439/01020218

comenzar a realizar tareas que requieran un estado de alerta mental completo, a operar maquinaria peligrosa o conducir vehículos. No se puede confiar completamente en las pruebas generales de recuperación de los efectos de midazolam para predecir el tiempo de reacción bajo estrés. Cuando se utiliza midazolam con otros medicamentos durante la anestesia, la contribución de estas puede variar y se debe considerar apropiadamente.

Se debe advertir a los pacientes que deben tener cuidado especial como peatones y que no deben conducir vehículos ni operar maquinarias hasta que los efectos tales como la somnolencia hayan disminuido o hasta el día después de la anestesia y cirugía, lo que dure más. El médico debe decidir cuándo el paciente puede volver a realizar actividades tales como conducir un vehículo u operar maquinarias. Los acompañantes del paciente deben saber que la amnesia anterógrada puede durar más tiempo que la sedación y por lo tanto, los pacientes pueden no seguir las instrucciones aunque parezca que las hayan entendido.

4.8 Reacciones adversas

Las fluctuaciones en los signos vitales que se han observado luego de la administración parenteral de midazolam incluyen:

- depresión respiratoria (22,9% luego de la administración IV y 10,8% de los pacientes luego de la administración IM).
- apnea (19% luego de la administración IV).
- variaciones en la presión arterial y el ritmo cardíaco.

Estas instancias comunes durante la anestesia y cirugía se ven afectadas por el mayor o menor grado de la anestesia, instrumentación, intubación y uso de medicamentos concomitantes. Se ha relacionado la administración de midazolam IM en pacientes de edad avanzada o en pacientes con cirugías de alto riesgo con algunos informes poco frecuentes de muerte bajo circunstancias compatibles con la depresión cardiorrespiratoria. En la mayoría de esos casos, los pacientes también recibieron otros depresores del sistema nervioso central capaces de disminuir la respiración, especialmente analgésicos opioides (ver sección **4.2 Posología y método de administración**).

Se informaron los siguientes eventos adversos luego de la administración intramuscular:

- efectos locales en la zona de la inyección intramuscular: Dolor (3,7%)
- dolor de cabeza (1,3%)
- induración (0,5%)

- enrojecimiento (0,5%)
- rigidez muscular (0,3%)

Se informaron los siguientes eventos adversos luego de la administración intravenosa:

- efectos locales en la zona de IV: Sensibilidad (7%)
- dolor durante la inyección (6,2%)
- ataque de hipo (5,5%)
- enrojecimiento (3,8%)
- náuseas (3%)
- vómitos (2,9%)
- tos (1,9%)
- induración (1,9%)
- somnolencia (1,3%)
- sobredosificación (1%)
- flebitis (0,5%)

Las siguientes son otras experiencias adversas, observadas principalmente luego de la inyección IV y con una incidencia de menos del 1%:

- **Respiratorias:** Laringoespasmos, broncoespasmos, disnea, hiperventilación, sibilancia, respiración acelerada, obstrucción de las vías aéreas, taquipnea.
- **Cardiovascular:** Bigeminismo, contracciones ventriculares prematuras, taquicardia, ritmo nodal, colapso cardiovascular, episodio vasovagal, paro cardíaco.
- **Gastrointestinal:** Acidez, salivación excesiva, arcadas.
- **SNC/neuromuscular:** Amnesia anterógrada, dolor de cabeza, euforia, confusión, disputas, nerviosismo, agitación, ansiedad, aturdimiento, irritabilidad, inquietud, delirio de emergencia o agitación, emergencia prolongada de la anestesia, sueños durante la emergencia, interrupción del sueño, insomnio, pesadillas, movimientos tónicos/clónicos, temblor muscular, movimientos involuntarios, movimientos atetoides, mareos, ataxia,

disforia, pronunciación inarticulada, disfonía, parestesia.

- **Oftálmicas:** Visión borrosa, diplopía, nistagmo, pupilas puntiformes, movimientos cíclicos de los párpados, dificultad para enfocar.
- **Tegumentarias:** Urticaria, inflamación en la zona de la inyección, hinchazón o sensación de ardor, calor o frío en la zona de la inyección, eritema, erupción, prurito.
- **Hipersensibilidad:** Se ha informado, en casos aislados, hipersensibilidad generalizada, como por ejemplo reacciones anafilácticas y cutáneas.
- **Misceláneas:** Bostezos, letargo, escalofríos, debilidad, fonación continua, oídos tapados, pérdida del equilibrio, vahídos leves, dolor de muelas, sensación de desmayo, hematomas.

Experiencia posterior a la comercialización

Se informaron las siguientes reacciones adversas, las cuales no se encuentran detalladas en la lista anterior:

Trastornos psiquiátricos: Alucinaciones.

Reacciones paradójicas: Se ha informado hiperactividad, hostilidad, reacción de ira, agresividad, tensión, cambios de humor, excitación y ataques paroxísticos, particularmente entre niños y personas de edad avanzada.

Dependencia: El consumo de midazolam, aun en dosis clínicas, puede conducir al desarrollo de dependencia física. Luego de una administración IV prolongada, la interrupción, especialmente la interrupción abrupta del medicamento, se puede ver acompañada de síntomas de abstinencia, entre los que se incluyen las convulsiones por abstinencia.

Trastornos del sistema nervioso central: Alerta disminuida. Se han informado convulsiones en bebés prematuros y neonatos.

Trastornos cardíacos: Hipotensión, bradicardia, efectos vasodilatantes.

Trastornos respiratorios: Depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio.

Trastornos del sistema gastrointestinal: Estreñimiento, sequedad bucal.

Trastornos en la piel y anexos: Urticaria.

Trastornos generales y en la zona de aplicación: Tromboflebitis, trombosis.



2442/01020218

2440/01022018

2439/01020218

Lesiones, intoxicación y complicaciones durante el procedimiento: Se ha registrado un riesgo mayor de caídas y fracturas en los usuarios de benzodiazepina de edad avanzada.

4.9 Sobredosis

Síntomas de la sobredosis

Las manifestaciones de la sobredosis de midazolam son similares a las observadas con las benzodiazepinas, que van desde la somnolencia al coma. Raramente la sobredosis de midazolam es mortal si el medicamento se toma solo, pero en casos leves puede provocar síntomas que incluyen la somnolencia, la confusión mental y el letargo. En casos más graves, los síntomas incluyen ataxia, areflexia, apnea, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, coma, perfusión cerebrovascular y muy raras veces la muerte. El coma puede ser prologando y cíclico, particularmente en pacientes de edad avanzada. Los efectos depresores de la respiración de benzodiazepina son más graves en pacientes con enfermedades respiratorias.

Las benzodiazepinas aumentan los efectos de otros depresores del sistema nervioso central, incluso el alcohol. Cuando se lo combina con otros depresores del SNC, es probable que los efectos de la sobredosis sean más graves y hasta mortales.

Tratamiento de sobredosis

El tratamiento de la sobredosis de midazolam es el mismo que el que se sigue para la sobredosis con otras benzodiazepinas. Se debe controlar la respiración, el ritmo cardíaco y la presión sanguínea y se deben emplear medidas de apoyo generales. En adultos o niños que han tomado una sobredosis de benzodiazepinas dentro de 1 a 2 horas, se debe considerar la administración de carbón activado con protección de las vías aéreas.

Se puede utilizar flumazenil para revertir los efectos de midazolam si la depresión del SNC es grave. Se deben administrar fluidos intravenosos y mantener una adecuada vía aérea. La hipotensión se puede combatir mediante el uso cuidadoso de otras medidas antihipotensivas aceptadas. No existe información si la diálisis peritoneal, la diuresis forzada o la hemodiálisis son de algún valor en el tratamiento de la sobredosis. Se debe controlar la función hepática.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Clase del medicamento: Benzodiazepina.

Midazolam es un depresor del sistema nervioso central de corta acción, que induce la sedación, la hipnosis, la amnesia y la anestesia. Como con todas las benzodiazepinas, Midazolam también induce la relajación muscular. Los datos farmacocinéticos y farmacodinámicos en uso intravenoso crónico no están disponibles por más de 15 días.

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

El mecanismo de acción de las benzodiazepinas se encuentra bajo continua investigación. Las benzodiazepinas parecen intensificar los mecanismos inhibitorios fisiológicos mediados por ácido gamma-aminobutírico (GABA), el neurotransmisor inhibitorio más común en el cerebro. Los efectos de midazolam en el SNC dependen de la dosis administrada, la vía de administración y la presencia o ausencia de otras premedicaciones. El tiempo de aparición de los efectos sedativos luego de la administración IM es de 15 minutos. El peak de sedación ocurre entre 30 a 60 minutos después de la inyección.

Cuando se lo utiliza de forma intravenosa (como un sedativo para procedimientos endoscópicos de diagnóstico o de otra forma clínica corta), el punto de valoración de la pronunciación inarticulada se puede obtener dentro de los 2,8 a 4,8 minutos, según la dosis total administrada y dependiendo de si ha sido precedida por premedicación con opioides. El tiempo de inducción de la anestesia para procedimientos quirúrgicos es variable, ocurre aproximadamente al 1,5 minuto (0,3 a 8 minutos) si se ha administrado un premedicamento con opioides y en 2 a 2,5 minutos sin la premedicación o con una premedicación sedativa.

Se requieren aproximadamente dos horas para la recuperación total de la anestesia inducida por midazolam. La duración del efecto depende de la dosis y de los otros medicamentos utilizados. La inducción de la anestesia fracasa en aproximadamente el 14% de los pacientes que reciben solamente midazolam, pero solamente en alrededor del 1% cuando se lo suministra con opioides.

En dosis suficientes para inducir la sedación, midazolam intravenoso reduce la sensibilidad de la respuesta respiratoria a la tensión elevada de CO₂ en pacientes normales y en los que padecen enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, los cuales tienen un riesgo especial de hipoxia. La sedación con midazolam no tiene efectos adversos en el funcionamiento pulmonar y no causa broncoconstricción ni afecta significativamente la capacidad residual funcional ni el volumen residual. Midazolam puede causar una disminución modesta de la presión arterial media. La respuesta de barorreceptores no se ve afectada y las disminuciones de la presión arterial se ve acompañada por aumentos del ritmo cardíaco. Midazolam intravenoso en dosis de 0,15 a 0,2 mg/kg no tuvo efectos perjudiciales sobre la hemodinámica cardíaca.

La administración intravenosa de midazolam no modifica la presión intracraneal a menos que el paciente se encuentre intubado. Como con tiopental, la presión intracraneal aumenta durante la intubación. El flujo sanguíneo cerebral se puede ver reducido hasta por un 35%, que es del mismo orden que el causado por dosis equivalentes de diazepam. El efecto sobre el metabolismo cerebral no está claramente establecido.

El midazolam reduce la presión intraocular al mismo grado que tiopental y diazepam. Sin embargo, midazolam, tiopental o diazepam no evitan el aumento de la presión intraocular luego de la administración de succinilcolina o de una intubación endotraqueal.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas



2442/01020218

2440/01022018

2439/01020218

El perfil farmacocinético de midazolam en un hombre es lineal, en el rango de dosis de 0,05 a 0,4 mg/kg. En sujetos normales, el medicamento demostró una semivida corta de eliminación (1 a 2,8 horas) con un volumen de distribución de gran tamaño (0,8 a 1,86 L/kg) y una rápida depuración plasmática (0,24 a 0,73 L/hr/kg).

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

Se descubrió que, en algunos pacientes de terapia intensiva o de edad avanzada a quienes se le suministró midazolam mediante perfusión IV para una sedación prolongada, la semivida de eliminación aumentó hasta seis veces. Los factores de riesgo particulares en las personas de edad avanzada incluyen patología abdominal, sepsis y mala función renal. En estos pacientes, la perfusión a un ritmo inalterado resultó en niveles más altos de plasma en estado de equilibrio. Consecuentemente, se debe disminuir el ritmo de perfusión una vez que se haya obtenido una respuesta clínica satisfactoria.

Biodisponibilidad

La biodisponibilidad absoluta media de midazolam seguido de la administración IM es mayor al 90%. El tiempo medio de las concentraciones máximas del plasma de midazolam seguido de una dosis IM ocurre dentro de los 45 minutos posteriores a la administración. Las concentraciones peak de midazolam, al igual que midazolam 1-hidroximetil, después de la administración IM son de alrededor la mitad de los logrados después de dosis equivalentes de IV.

Metabolismo

Menos del 0,03% se elimina en la orina inalterado. El medicamento se metaboliza rápidamente a midazolam 1-hidroximetil, que se conjuga con la eliminación subsiguiente en la orina. La semivida de eliminación del metabolito activo es similar al medicamento primario. La concentración de midazolam es de 10 a 30 veces mayor que midazolam 1-hidroximetil.

Unión de proteínas

El 97% de midazolam se une a las proteínas plasmáticas. La amplitud de la unión de proteínas no varía en la insuficiencia renal.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Carcinogénesis y mutagénesis

Se administró maleato de midazolam en la dieta de ratones y ratas durante dos años, en dosis de 1, 9 y 80 mg/kg/día. En los ratones hembra del grupo con dosis más alta, hubo un marcado aumento en la incidencia de tumores hepáticos. En las ratas macho del grupo de dosis alta, hubo un pequeño aumento, pero estadísticamente importante, en tumores celulares foliculares de tiroides benignos. Las dosis de 9 mg/kg/día de maleato de midazolam no aumenta la incidencia de tumores. La patogénesis de inducción de esos tumores es desconocida. Se



2442/01020218

2440/01022018

2439/01020218

encontraron esos tumores luego de una administración crónica, mientras que el consumo humano normalmente sería de una dosis única o de corta duración. Midazolam no tuvo actividad mutagénica en *Salmonella typhimurium* (5 cepas bacterianas), células pulmonares del hámster chino (V79), linfocitos humanos ni en exámenes de micronúcleos en ratones.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio para ajuste de pH, agua para inyectables c.s.p.

6.2 Incompatibilidades

Se ha encontrado que se forma un precipitado blanco con dimenhidrinato, pentobarbitona sódica, perfenazina, procloroperazina edisilato y ranitidina clorhidrato.

6.3 Período de eficacia

36 meses.

6.4 Condiciones de almacenamiento

Almacenar a no más de 25 °C, protegido de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina impreso que contiene ampolla de polietileno LLPDE contenidas en sachets de aluminio y polietileno de baja densidad o caja de cartón etiquetada que contiene ampolla de polietileno LLPDE contenidas en sachets de aluminio y polietileno de baja densidad.

Documento de referencia utilizado para la actualización Australia 28 de septiembre de 2017

Pfizer Chile S.A.

Departamento Médico

Fono: 2-22412035



2442/01020218

2440/01022018

2439/01020218