

Dormonid®

Midazolam

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo terapéutico / farmacológico

Grupo farmacoterapéutico: hipnóticos y sedantes: derivados benzodiacepínicos.

Código ATC: N05CD08.

1.2 Forma farmacéutica

Solución inyectable.

1.3 Vía de administración

Ampollas para infusión intravenosa, inyección intravenosa y administración intramuscular y rectal.

1.4 Declaración de esterilidad / radiactividad

Producto estéril.

1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: midazolam (en forma de clorhidrato de midazolam formado in situ).

Ampollas de Dormonid con 5 mg/1 ml, 15 mg/3 ml, 5 mg/5 ml, 50 mg/10 ml.

Excipientes: cloruro sódico, ácido clorhídrico, hidróxido sódico, agua para inyectables.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Dormonid es un inductor del sueño de corta acción, indicado de la siguiente manera:

En adultos

- Sedación consciente antes de y durante intervenciones diagnósticas o terapéuticas, con o sin anestesia local.
- Anestesia
 - Premedicación antes de inducir la anestesia
 - Inducción de la anestesia
 - Componente sedante en la anestesia balanceada
- Sedación en las unidades de cuidados intensivos (UCI)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

En niños

- Sedación consciente antes de y durante intervenciones diagnósticas o terapéuticas, con o sin anestesia local
- Anestesia
 - Premedicación antes de inducir la anestesia
- Sedación en las unidades de cuidados intensivos (UCI)

Para la dosis recomendada en determinados intervalos de edad, V. 2.2 Posología y forma de administración, tabla 1.

2.2 Posología y forma de administración

El midazolam es un potente sedante, que requiere una administración lenta y el ajuste individual de la dosis.

La dosis ha de ser individualizada. Se recomienda encarecidamente ajustar la dosis para obtener con seguridad el grado deseado de sedación, teniendo en cuenta las necesidades clínicas, el estado físico, la edad y la medicación concomitante.

En los adultos mayores de 60 años, pacientes en estado crítico, pacientes de alto riesgo y pacientes pediátricos, la dosis debería determinarse con precaución teniendo en cuenta los factores de riesgo asociados en cada paciente.

El efecto se manifiesta unos 2 minutos después de la inyección intravenosa. A los 5-10 minutos se alcanza el efecto máximo.

La siguiente tabla recoge las dosis habituales. El texto que sigue a la tabla contiene información más detallada.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Tabla 1 Pautas posológicas habituales

Indicación	Adultos < 60 años	Adultos ≥ 60 años / pacientes en estado crítico o de alto riesgo	Niños
Sedación consciente	i.v. Dosis inicial: 2 -2,5 mg Dosis de ajuste: 1 mg Dosis total: 3,5 -7,5 mg	i.v. Dosis inicial: 0,5 -1 mg Dosis de ajuste: 0,5 -1 mg Dosis total: < 3,5 mg	i.v., 6 meses-5 años: Dosis inicial: 0,05-0,1 mg/kg Dosis total: < 6 mg i.v., 6 años-12 años: Dosis inicial: 0,025-0,05 mg/kg Dosis total: < 10 mg 13-16 años: Como adultos rectal > 6 meses: 0,3-0,5 mg/kg i.m. 1-15 años: 0,1-0,15 mg/kg
Premedicación	i.v. <i>1-2 mg repetidos</i> i.m. 0,07-0,1 mg/kg	i.v. <i>Dosis inicial: 0,5 mg</i> <i>Aumento paulatino si es necesario</i> i.m. 0,025-0,05 mg/kg	rectal > 6 meses: 0,3-0,5 mg/kg i.m. 1-15 años: 0,08-0,2 mg/kg
Inducción de la anestesia	i.v. 0,2 mg/kg (0,2-0,35 mg/kg sin premedicación)	i.v. 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,2 mg/kg sin premedicación)	no indicado en niños
Componente sedante de la anestesia balanceada	i.v. Dosis intermitentes de 0,03-0,1 mg/kg o infusión continua de 0,03-0,1 mg/kg/h	i.v. Dosis inferiores a las recomendadas para los adultos < 60 años	no indicado en niños

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Sedación en UCI	i.v. Dosis inicial: 0,03-0,3 mg/kg en incrementos de 1-2,5 mg Dosis de mantenimiento: 0,03-0,2 mg/kg/h	i.v. < 32 semanas gestacionales: 0,03 mg/kg/h i.v. > 32 semanas gestacionales hasta 6 meses de edad: 0,06 mg/kg/h i.v. > 6 meses de edad: Dosis inicial: 0,05-0,2 mg/kg Dosis de mantenimiento: 0,06-0,12 mg/kg/h
-----------------	---	---

Sedación consciente

Para la sedación consciente (de base) antes de una intervención diagnóstica o quirúrgica, se administrará Dormonid por vía i.v. La dosis ha de ajustarse a las necesidades individuales y no debe administrarse en inyección rápida o embolada. El comienzo de la sedación puede variar de unos pacientes a otros según su estado físico y las características de la administración (p. ej.: velocidad, dosis utilizada). Si es necesario, pueden administrarse dosis suplementarias de acuerdo con las necesidades del paciente.

La indicación de sedación consciente en pacientes con insuficiencia respiratoria requiere especial precaución; v.2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Adultos

La inyección i.v. de Dormonid debe ser lenta, a una velocidad de aproximadamente 1 mg en 30 segundos.

Para los adultos menores de 60 años, la dosis inicial es de 2 a 2,5 mg, administrados 5-10 minutos antes de la intervención. Si es necesario, pueden administrarse dosis suplementarias de 1 mg. La dosis total media se sitúa entre 3,5 y 7,5 mg. Por lo general, no suelen necesitarse más de 5,0 mg en total.

En adultos mayores de 60 años, así como en pacientes en estado crítico o de alto riesgo, la dosis inicial puede reducirse a 0,5-1,0 mg, administrados 5-10 minutos antes de la intervención médica. Si es necesario, pueden administrarse dosis suplementarias de 0,5-1 mg. Dado que en estos pacientes puede transcurrir más tiempo hasta alcanzarse el efecto máximo, la administración suplementaria de Dormonid debe realizarse muy lentamente y con sumo cuidado.

Por lo general, no suele necesitarse una dosis mayor de 3,5 mg en total.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Niños

Administración i.v.:

Dormonid debe administrarse lentamente hasta obtenerse el efecto clínico deseado. La duración de la dosis inicial ha de ser de 2 a 3 minutos y se recomienda esperar de 2 a 5 minutos más para valorar adecuadamente el efecto sedante antes de comenzar la intervención o de repetir la dosis. Si es necesario continuar sedando al paciente, se incrementará poco a poco la dosis hasta alcanzar el grado de sedación requerido. Los lactantes y niños menores de 5 años pueden necesitar dosis sensiblemente mayores que los de mayor edad y los adolescentes.

- *Niños menores de 6 meses:* Los niños menores de 6 meses son especialmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación. Por ello, no se recomienda el uso del fármaco para la sedación consciente de menores de 6 meses, a no ser que los beneficios esperados sean mayores que los riesgos. En tal caso, tiene una importancia fundamental que los incrementos de la dosis hasta el efecto clínico deseado sean pequeños y que se vigile estrechamente al paciente.
- *Niños de más de 6 meses a 5 años:* La dosis inicial es de 0,05-0,1 mg/kg. Para alcanzar el efecto deseado, puede ser necesaria una dosis total de hasta 0,6 mg/kg, pero ésta no debe ser superior a 6 mg. Las dosis más altas pueden asociarse con sedación prolongada y el riesgo de hipoventilación (v. 2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- *Niños de 6 a 12 años:* La dosis inicial es de 0,025-0,05 mg/kg. Puede que sea necesario elevar la dosis total a 0,4 mg/kg, hasta un máximo de 10 mg. Las dosis más altas pueden asociarse con sedación prolongada y el riesgo de hipoventilación (v. 2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).
- *Niños de 13 a 16 años:* Las mismas dosis que en los adultos.

Administración rectal (niños > 6 meses):

La dosis total de Dormonid es de 0,3-0,5 mg/kg.

Por la vía rectal, la dosis total se ha de administrar de una vez, evitándose la administración repetida. No se recomienda su uso en niños menores de 6 meses, ya que apenas hay datos sobre esta población.

Para la administración rectal de Dormonid, v. 4.2 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación.

Administración i.m. (niños de 1 a 16 años):

La dosis recomendada es de 0,05-0,15 mg/kg, administrada 5-10 minutos antes de la intervención. Por lo general, no suelen necesitarse más de 10,0 mg en total. Esta vía debe utilizarse sólo en casos excepcionales. Es preferible la administración rectal, ya que la inyección i.m. puede resultar dolorosa.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

En niños con un peso inferior a 15 kg, no se recomienda el uso de soluciones de midazolam en concentraciones superiores a 1 mg/ml. Las concentraciones superiores han de diluirse hasta 1 mg/ml.

Premedicación

La premedicación con Dormonid poco antes de una intervención médica produce sedación (somnia y alivio de la aprensión) y alteración preoperatoria de la memoria. Dormonid también puede asociarse con anticolinérgicos. Para esta indicación, Dormonid debe administrarse por vía i.v. o i.m. (profundamente, en una masa muscular grande, 20-60 minutos antes de la inducción de la anestesia) o, en niños, preferiblemente por vía rectal (véase más abajo). Tras la administración es obligatorio vigilar adecuadamente al paciente, dado que cada persona tiene una sensibilidad distinta y pueden producirse síntomas de sobredosis.

Adultos

Para la sedación preoperatoria y la alteración de la memoria de los acontecimientos preoperatorios, la dosis recomendada en adultos con un estado físico I y II de la ASA y menores de 60 años es de 1-2 mg i.v., repetida si es necesario, o de 0,07-0,1 mg/kg i.m.

La dosis ha de reducirse y ajustarse individualmente cuando Dormonid se administre a personas mayores de 60 años o pacientes en estado crítico o de alto riesgo. La dosis i.v. inicial recomendada es de 0,5 mg y puede ir aumentándose paulatinamente, según las necesidades. Deben esperarse 2-3 minutos para poder valorar plenamente el efecto entre dosis. Se recomienda una dosis i.m. de 0,025-0,05 mg/kg si no se administran opiáceos concomitantemente. La dosis habitual es de 2-3 mg.

Niños

Administración rectal (> 6 meses):

La dosis total de Dormonid se sitúa entre 0,3 y 0,5 mg/kg (habitualmente 0,4 mg/kg), y debe administrarse 20-30 minutos antes de la inducción de la anestesia.

Para la administración rectal de Dormonid, véase el apartado 4.2 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación.

No se recomienda su uso en niños menores de 6 meses, ya que apenas existen datos sobre este grupo de edad.

Administración i.m. (de 1 a 15 años):

Dado que la inyección i.m. puede resultar dolorosa, esta vía de administración debe utilizarse sólo en casos excepcionales. Es preferible la administración rectal. Sin embargo, las dosis de Dormonid i.m. entre 0,08 y 0,2 mg/kg de peso han resultado eficaces y seguras.

En proporción con el peso corporal, los niños (1-15 años) requieren dosis más altas que los adultos. Se recomienda administrar Dormonid profundamente, en una masa muscular grande, 30-60 minutos antes de la inducción de la anestesia.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

En niños con un peso inferior a 15 kg, no se recomienda el uso de soluciones de midazolam en concentraciones superiores a 1 mg/ml. Las concentraciones superiores han de diluirse hasta 1 mg/ml.

Inducción de la anestesia

Adultos

Si se utiliza Dormonid para inducir la anestesia antes de administrarse otros anestésicos, la respuesta varía de unos pacientes a otros. Por ello, debe ajustarse la dosis al efecto deseado con arreglo a la edad y el estado clínico del paciente. Cuando se administra Dormonid antes de o en combinación con otros fármacos i.v. o inhalatorios para la inducción de la anestesia, puede reducirse significativamente la dosis inicial de cada preparado, a veces incluso hasta dejarla en un 25% de la dosis inicial habitual de cada uno de ellos.

El nivel deseado de anestesia se alcanza ajustando gradualmente la dosis. La dosis de Dormonid para la inducción i.v. se debe administrar lentamente y aumentar de manera progresiva. Cada incremento no debe sobrepasar los 5 mg y la inyección ha de tener una duración de 20-30 segundos e ir seguida de un intervalo de 2 minutos hasta el incremento siguiente.

Adultos menores de 60 años

- Normalmente basta una dosis i.v. de 0,2 mg/kg administrada en 20-30 segundos, seguida de unos 2 minutos para la instauración del efecto.
- A pacientes no premedicados puede administrárseles una dosis i.v. mayor (0,3-0,35 mg/kg), en 20-30 segundos, seguida de unos 2 minutos para la instauración del efecto. Si es preciso para completar la inducción, pueden administrarse dosis suplementarias de aproximadamente un 25% de la dosis inicial del paciente. Otra posibilidad consiste en completar la inducción con un anestésico inhalatorio volátil. En casos resistentes puede administrarse para la inducción una dosis total de hasta 0,6 mg/kg, pero es posible que dosis tan altas retarden la recuperación.

Adultos mayores de 60 años y/o pacientes en estado crítico y/o de alto riesgo

- En pacientes no premedicados se recomienda una dosis inicial mínima de 0,15-0,2 mg/kg.
- En pacientes premedicados normalmente basta una dosis i.v. de 0,05-0,15 mg/kg administrada en 20-30 segundos, seguida de unos 2 minutos para la instauración del efecto.

Niños

El uso de Dormonid para la inducción de la anestesia se limita exclusivamente a adultos, puesto que la experiencia en niños es muy limitada.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Componente sedante de la anestesia balanceada

Adultos

Dormonid puede utilizarse como componente sedante de la anestesia balanceada, bien en pequeñas dosis i.v. intermitentes (de 0,03 a 0,1 mg/kg), bien en infusión i.v. continua (de 0,03 a 0,1 mg/kg/h), por lo general asociado con analgésicos. La dosis y el intervalo entre dosis varían en función de la reacción de cada paciente.

En adultos mayores de 60 años, pacientes en estado crítico y/o de alto riesgo, se requieren dosis de mantenimiento más bajas.

Niños

El uso de Dormonid como componente sedante de la anestesia balanceada se limita exclusivamente a adultos, puesto que la experiencia en niños es muy reducida.

Sedación en las unidades de cuidados intensivos (UCI)

Para alcanzar el grado deseado de sedación, se debe ajustar gradualmente la dosis de Dormonid y proseguir con la administración en infusión continua o en inyección en bolo intermitente, de acuerdo con las necesidades clínicas, el estado físico, la edad y la medicación concomitante (v. 2.4.4 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Adultos

La dosis i.v. de carga es de 0,03-0,3 mg/kg y debe administrarse lentamente y aumentar de manera progresiva. Cada incremento debe ser de 1-2,5 mg, y la inyección ha de tener una duración de 20-30 segundos e ir seguida de un intervalo de 2 minutos hasta el incremento siguiente.

En pacientes con hipovolemia, vasoconstricción o hipotermia, debe reducirse u omitirse la dosis de carga.

Si se utiliza Dormonid junto con analgésicos potentes, éstos deben administrarse en primer lugar para poder ajustar más exactamente el efecto sedante de Dormonid sobre la base de la sedación que pueda causar el analgésico.

La dosis i.v. de mantenimiento se sitúa entre 0,03 y 0,2 mg/kg/h. En pacientes con hipovolemia, vasoconstricción o hipotermia, debe reducirse la dosis de mantenimiento. Si el estado del paciente lo permite, debe evaluarse el grado de sedación regularmente. En caso de sedación prolongada, es posible que se desarrolle tolerancia y que haya de incrementarse la dosis.

Niños

En niños prematuros, recién nacidos a término y niños con un peso inferior a 15 kg, no se recomienda el uso de soluciones de midazolam en concentraciones superiores a 1 mg/ml. Las concentraciones superiores han de diluirse hasta 1 mg/ml.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Niños hasta 6 meses

Dormonid debe administrarse como infusión i.v. continua:

- Niños < 32 semanas gestacionales: dosis inicial de 0,03 mg/kg/h (0,5 µ/kg/min)
- Niños > 32 semanas gestacionales hasta 6 meses de edad: dosis inicial de 0,06 mg/kg/h (1 µ/kg/min)

No deben utilizarse dosis de carga por vía i.v. En su lugar, puede aumentarse la velocidad de infusión durante las primeras horas, hasta alcanzar una concentración plasmática terapéutica. Es importante reevaluar cuidadosa y frecuentemente la velocidad de infusión, sobre todo después de las 24 horas primeras, con el fin de administrar la dosis eficaz más baja posible y reducir así el potencial de acumulación medicamentosa.

Es preciso vigilar estrechamente la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

Niños mayores de 6 meses

En pacientes intubados y ventilados debe administrarse una dosis de carga de 0,05 a 0,2 mg/kg por vía i.v. lentamente, como mínimo en 2-3 minutos, para hallar el efecto clínico deseado. Dormonid no debe administrarse en una dosis i.v. rápida. A la dosis de carga debe seguir una infusión i.v. continua 0,06-0,12 mg/kg/h (1-2 µ/kg/min). La velocidad de infusión se puede aumentar o disminuir (por lo general, en un 25% de la velocidad de infusión inicial o siguiente) según las necesidades. También pueden administrarse dosis suplementarias de Dormonid por vía i.v. para incrementar o mantener el efecto deseado.

Cuando se administre Dormonid en infusión a pacientes con trastornos hemodinámicos, la dosis de carga habitual debe ajustarse aumentándola en fracciones pequeñas y ha de vigilarse la estabilidad hemodinámica de los pacientes (riesgo de hipotensión, por ejemplo). Estos pacientes son también vulnerables a los efectos depresores de la respiración de Dormonid, por lo que requieren una vigilancia minuciosa de la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

V. 2.2. Posología y forma de administración y 2.5. Uso en poblaciones especiales.

2.3 Contraindicaciones

Antecedentes de hipersensibilidad a las benzodiacepinas o a algún componente del producto.

2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

2.4.1 Generales

El midazolam debe utilizarse solamente cuando se disponga de equipos de reanimación adecuados (edad del paciente, tamaño de los instrumentos), dado que su administración i.v. puede reducir la contractilidad del miocardio y provocar apnea. En raras ocasiones se han presentado graves efectos secundarios cardiorrespiratorios, consistentes en depresión de la respiración, apnea, parada respiratoria o parada cardíaca. Estas reacciones

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

potencialmente mortales son más probables cuando se administra el preparado en inyección demasiado rápida o en una dosis alta (v. 2.6 Reacciones adversas).

En caso de sedación consciente practicada por una persona no anestesista, se recomienda encarecidamente revisar las directrices más recientes.

Premedicación

Cuando se utiliza el midazolam como premedicación, es obligatorio vigilar adecuadamente al paciente, dado que cada persona tiene una sensibilidad distinta y pueden producirse síntomas de sobredosis.

Pacientes de alto riesgo

Especial precaución requiere la administración de midazolam a pacientes de alto riesgo:

- Adultos mayores de 60 años
- Pacientes en estado crítico
- Pacientes con alguna insuficiencia:
 - insuficiencia respiratoria
 - insuficiencia renal
 - insuficiencia hepática
 - insuficiencia cardíaca

Estos pacientes de riesgo elevado requieren dosis más bajas (véase 2.2 Posología y forma de administración) y deben permanecer en vigilancia continua para poder detectar todo signo precoz o alteración de las funciones vitales.

Criterios para el alta

Después de recibir Dormonid, los pacientes deben recibir el alta del hospital o consultorio sólo si lo recomienda el médico y siempre en compañía de otra persona. Es recomendable que, tras recibir el alta, el paciente vaya acompañado hasta su casa.

Tolerancia (habituación)

Se ha descrito cierta pérdida de la eficacia de Dormonid tras su uso para la sedación prolongada en las unidades de cuidados intensivos (UCI).

Síntomas de abstinencia

Dado que el riesgo de síntomas de abstinencia es mayor cuando se suspende bruscamente el tratamiento, especialmente tras una sedación prolongada (≥ 2 -3 días), se recomienda reducir la dosis gradualmente. Se han descrito los siguientes síntomas de abstinencia: cefalea, mialgia, ansiedad, tensión, inquietud, confusión, irritabilidad, insomnio de rebote, cambios del estado de ánimo, alucinaciones y convulsiones.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Amnesia

El midazolam causa amnesia anterógrada. La amnesia de larga duración puede originar problemas en los pacientes ambulatorios, que deben regresar a sus domicilios tras la intervención.

Reacciones paradójicas

Tras la administración de midazolam se han observado reacciones paradójicas como agitación, movimientos involuntarios (convulsiones tónicas o clónicas y temblor muscular), hiperactividad, hostilidad, arrebatos de ira, agresividad, excitación paroxística y agresiones. Estas reacciones pueden producirse con dosis altas y cuando la inyección se administra con rapidez. Se han notificado casos aislados de estas reacciones en niños y, con dosis i.v. altas, en ancianos.

Eliminación alterada del midazolam

La eliminación del midazolam puede estar alterada en los pacientes tratados con inhibidores o inductores de la CYP3A4, por lo que podría ser necesario ajustar en consonancia la dosis de midazolam (véase 2.4.4 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

La eliminación también puede experimentar un retardo en los pacientes con disfunción hepática o un gasto cardíaco reducido y en los neonatos (véase 2.5 Uso en poblaciones especiales).

Prematuros:

Dado el alto riesgo de apnea, se aconseja extremar las precauciones al sedar a prematuros de menos de 36 semanas gestacionales sin intubación traqueal. Debe evitarse la inyección rápida en prematuros de menos de 36 semanas gestacionales. Es preciso vigilar estrechamente la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

Niños menores de 6 meses:

Los niños menores de 6 meses son especialmente vulnerables a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación. Por ello, tiene una importancia fundamental que los incrementos de la dosis hasta el efecto clínico deseado sean pequeños y que se vigile estrechamente la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno (véase el apartado “Prematuros” más arriba).

Uso concomitante de alcohol o depresores del SNC

Evítese la administración concomitante de Dormonid con alcohol o depresores del SNC. Un uso concomitante tal podría incrementar los efectos clínicos de Dormonid, incluidos posiblemente sedación grave, así como depresión respiratoria o cardiovascular clínicamente importante (v. 2.4.4 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Antecedentes de alcoholismo o drogadicción

Debe evitarse el uso de Dormonid en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

Otros

El uso de benzodiacepinas en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción exige precaución.

Como con cualquier otro fármaco depresor del SNC o de acción miorrelajante, es preciso extremar las precauciones cuando se administre midazolam a pacientes con miastenia grave.

2.4.2 Dependencia y abuso farmacológico

Dependencia

Cuando el midazolam se utiliza para la sedación prolongada, se puede desarrollar dependencia física. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento también es mayor cuando existen antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La sedación, la amnesia, la disminución de la concentración y la alteración funcional muscular pueden afectar negativamente a la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. Se advertirá a los pacientes antes de recibir Dormonid que no deben conducir vehículos o utilizar máquinas hasta que se hayan recuperado completamente. El médico decidirá cuándo retomar estas actividades.

2.4.4 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

El midazolam se metaboliza casi exclusivamente por medio de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). Los inhibidores y los inductores de la CYP3A pueden incrementar y reducir las concentraciones plasmáticas y, consecuentemente, los efectos farmacodinámicos del midazolam. No se ha demostrado que otros mecanismos distintos a la modulación de la actividad de la CYP3A originen interacciones farmacocinéticas con el midazolam clínicamente importantes. Sin embargo, el desplazamiento agudo de la unión a la albúmina constituye una posibilidad teórica de interacción farmacológica con fármacos que alcancen concentraciones séricas terapéuticas considerablemente altas, como se ha conjeturado con el ácido valproico (véase más abajo). No se ha descrito ninguna alteración farmacocinética de otros fármacos por el midazolam.

Se recomienda vigilar estrechamente los efectos clínicos y las constantes vitales del paciente durante el uso del midazolam, teniendo en cuenta que sus efectos clínicos podrían ser mayores y más duraderos tras la coadministración de un inhibidor de la CYP3A. En función de la magnitud del efecto inhibidor de la CYP3A, la dosis de midazolam puede reducirse en gran medida. Por el contrario, la administración de un

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

inductor de la CYP3A puede requerir una dosis mayor de midazolam para obtener el efecto deseado.

En caso de inducción e inhibición irreversible de la CYP3A (denominada “inhibición suicida”), el efecto sobre la farmacocinética de midazolam podría persistir entre varios días y algunas semanas tras la administración del inhibidor de la CYP3A. Ejemplos de inhibidores suicidas de la CYP3A son: antibacterianos (p. ej. claritromicina, eritromicina, isoniacida), fármacos contra el VIH (p. ej. inhibidores de la proteasa, delavirdina), antihipertensivos (p. ej. verapamilo, diltiazem), esteroides sexuales y moduladores de los receptores de esteroides (p. ej. gestodeno, raloxifeno) y diversos constituyentes vegetales (p.ej. bergamota, pomelo [toronja]). Al contrario que otros inhibidores suicidas (véase listado más abajo), el etinilestradiol / norgestrel utilizado como anticonceptivo oral y el zumo de pomelo (200 ml) no alteraron de forma importante las concentraciones plasmáticas del midazolam administrado i.v.

La potencia inhibidora / inductora de los fármacos es variada. El antifúngico ketoconazol, un inhibidor muy potente de la CYP3A, incrementa unas 5 veces la concentración plasmática del midazolam i.v. El tuberculostático rifampicina pertenece a los inductores más potentes de la CYP3A y su coadministración con midazolam i.v. se traduce en un descenso de la concentración plasmática de éste en un 60%.

El modo de administración del midazolam también influye en la magnitud del cambio farmacocinético debido a modulación de la CYP3A:

- a) Con la administración intravenosa del midazolam cabe esperar una alteración de las concentraciones plasmáticas menor que tras la administración oral, dado que la modulación de la CYP3A no sólo afecta al aclaramiento sistémico, sino también a la biodisponibilidad oral del midazolam.
- b) No existen estudios que hayan evaluado el efecto de la modulación de la CYP3A sobre la farmacocinética del midazolam tras la administración rectal e intramuscular. Dado que tras la administración rectal el fármaco elude en parte el hígado y que la expresión de CYP3A en el colon es menor que en el tubo digestivo alto, se supone que la alteración de las concentraciones plasmáticas de midazolam por modulación de la CYP3A será menor con la administración rectal que con la oral. Dado que con la administración intramuscular el fármaco penetra directamente en la circulación sistémica, cabe prever que el efecto de la modulación de la CYP3A sea similar al del midazolam intravenoso.
- c) En consonancia con los principios farmacocinéticos, los estudios clínicos han puesto de manifiesto que, tras una dosis única i.v. de midazolam, el cambio en el efecto clínico máximo debido a la modulación CYP3A será leve, al tiempo que la duración del efecto podría prolongarse. Sin embargo, tras la administración prolongada de midazolam, tanto la magnitud como la duración del efecto aumentarán si existe inhibición de la CYP3A.

A continuación se expone una lista con ejemplos de interacciones farmacocinéticas entre medicamentos tras la administración intravenosa de midazolam. Es importante señalar que cualquier fármaco con efectos moduladores de la CYP3A in vitro e in vivo tiene el

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

potencial de alterar las concentraciones plasmáticas de midazolam y, por lo tanto, sus efectos. La lista recoge los datos de los estudios de interacciones farmacológicas con midazolam oral en el caso de que, para el fármaco coadministrado no existan datos sobre midazolam intravenoso. Sin embargo, como se mencionó más arriba, cabe esperar que la alteración de las concentraciones plasmáticas sea menor con el midazolam intravenoso que con la formulación oral.

Inhibidores de la CYP3A

Antifúngicos azólicos

- El ketoconazol elevó 5 veces la concentración plasmática del midazolam intravenoso, mientras que la semivida terminal se incrementó aproximadamente 3 veces. La coadministración de ketoconazol, fuerte inhibidor de la CYP3A, y midazolam parenteral debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos o un entorno similar que permita una estrecha vigilancia clínica y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria o sedación prolongada. Se considerará el escalonamiento y el ajuste posológicos, sobre todo si se administra más de una dosis i.v. única de midazolam.
- Tanto el fluconazol como el itraconazol elevaron 2-3 veces la concentración plasmática de midazolam intravenoso, a la vez que aumentó la semivida terminal del itraconazol y el fluconazol 2,4 y 1,5 veces, respectivamente.
- El posaconazol aumentó al doble, aproximadamente, la concentración plasmática de midazolam intravenoso.

Macrólidos

- La eritromicina incrementó la concentración plasmática de midazolam intravenoso de 1,6-2 veces, a la vez que aumentó 1,5-1,8 veces la semivida terminal del midazolam.
- La claritromicina elevó hasta 2,5 veces la concentración plasmática del midazolam, a la vez que aumentó 1,5-2 veces la semivida terminal.

Información adicional sobre midazolam oral

- Roxitromicina: Los efectos de la roxitromicina sobre la farmacocinética del midazolam son menores que los de la eritromicina y la claritromicina. Tras la administración oral, la concentración plasmática de midazolam aumentó alrededor de un 50% frente a 4,4 y 2,6 veces con eritromicina y claritromicina, respectivamente. El ligero efecto, alrededor del 30%, sobre la semivida terminal del midazolam indica que los efectos de la roxitromicina sobre el midazolam intravenoso podrían ser leves.

Inhibidores de la proteasa del VIH

Saquinavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH: En coadministración con lopinavir potenciado con ritonavir, la concentración plasmática de midazolam intravenoso aumentó 5,4 veces, a la vez que se incrementó en grado similar la semivida terminal. Si se

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

coadministra midazolam parenteral con inhibidores de la proteasa del VIH, el entorno del tratamiento debe corresponder a la descripción más arriba para el ketoconazol (bajo Antifúngicos azólicos).

Antagonistas del receptor 2 de histamina

- La cimetidina elevó en un 26% la concentración plasmática en equilibrio.

Bloqueadores del calcio

- Diltiazem: Una dosis única de diltiazem elevó alrededor de un 25% la concentración plasmática de midazolam intravenoso y la semivida terminal se prolongó alrededor de un 43%.

Información adicional sobre midazolam oral

- El verapamilo y el diltiazem incrementaron en 3 y 4 veces, respectivamente, la concentración plasmática de midazolam oral. La semivida terminal del midazolam aumentó en un 41% y un 49%, respectivamente.

Otros fármacos / Hierbas

- La atorvastatina presentó un aumento de la concentración plasmática de midazolam i.v. de, aproximadamente, 1,4 veces en comparación con el grupo de referencia.

Información adicional sobre midazolam oral

- La fluvoxamina supuso un ligero aumento de la concentración plasmática de midazolam oral (28%), mientras que la semivida terminal se duplicó.
- La nefazodona elevó 4,6 veces la concentración plasmática de midazolam oral, con un aumento de la semivida terminal de 1,6 veces.
- El aprepitant aumentó en función de la dosis la concentración plasmática de midazolam oral, con un incremento aproximado de 3,3 veces tras 80 mg/día, a la vez que elevó la semivida terminal cerca de 2 veces.
- La clorzoxazona disminuyó la proporción del metabolito α -hidroximidazolam generado por la CYP3A respecto del midazolam, lo que indica un efecto inhibidor de la CYP3A por parte de la clorzoxazona.
- La bicalutamida sólo tuvo efectos ligeros sobre el midazolam oral, es decir, un aumento del 27% de la concentración plasmática.
- El sello de oro (*Hydrastis canadensis*) disminuyó la proporción del metabolito α -hidroximidazolam generado por la CYP3A respecto del midazolam en un 40% aproximadamente, lo que indica un efecto inhibidor de la CYP3A.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Inductores de la CYP3A

- Tras 7 días con 600 mg/día de rifampicina, la concentración plasmática de midazolam intravenoso disminuyó en un 60%. La semivida terminal se redujo en un 50-60%.

Información adicional sobre midazolam oral

- Carbamazepina y fenitoína: La administración repetida de carbamazepina o fenitoína se tradujo en un descenso de la concentración plasmática de midazolam oral de hasta un 90% y un recorte de la semivida terminal de alrededor del 60%.
- Efavirenz: El aumento de 5 veces de la proporción del metabolito α -hidroximidazolam generado por CYP3A respecto del midazolam confirma el efecto inductor de la CYP3A del efavirenz.

Hierbas y alimentos

- El extracto de raíz de equinacea púrpura redujo la concentración plasmática de midazolam i.v. en un 20%, y la semivida, en un 42% aproximadamente.
- El hipérico (hierba de San Juan) disminuyó la concentración plasmática de midazolam en un 20-40%, y la semivida terminal, en un 15-17%.

Desplazamiento agudo de la unión a proteínas

- Ácido valproico: En una de las publicaciones se expone el desplazamiento de la unión a proteínas del midazolam por el ácido valproico como posible mecanismo de interacción farmacológica. La importancia clínica de este estudio se considera limitada por cuestiones metodológicas. Sin embargo, debido a la alta concentración plasmática terapéutica del ácido valproico, no puede excluirse el desplazamiento de la unión a proteínas del midazolam en la administración de dosis únicas, lo que se traduce en un efecto clínico del midazolam más patente.

Interacciones farmacodinámicas

La coadministración de midazolam con otros sedantes / hipnóticos, como el alcohol, probablemente se traduzca en mayores efectos sedantes / hipnóticos. Entre los ejemplos se cuentan los opiáceos/opioides (utilizados como analgésicos, antitusivos o tratamientos sustitutivos), antipsicóticos, otras benzodiazepinas utilizadas como ansiolíticos o hipnóticos, barbitúricos, propofol, ketamina, etomidato; antidrepresivos sedantes, antihistamínicos y antihipertensivos de acción central. El midazolam disminuye la concentración alveolar mínima de los anestésicos inhalatorios.

La coadministración de midazolam con depresores del SNC, el alcohol inclusive, puede conllevar una potenciación de los efectos sobre la sedación, la respiración y la hemodinámica; por ello, han de vigilarse adecuadamente las constantes vitales. El alcohol ha de evitarse totalmente en los pacientes tratados con midazolam (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones especiales de empleo generales).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

V. 2.7 Sobredosis las advertencias acerca de otros depresores del SNC, incluido el alcohol.

Se ha demostrado que la anestesia intradural puede incrementar el efecto sedante del midazolam i.v., por lo que debería reducirse la dosis de este fármaco. Asimismo, cuando se administró lidocaína o bupivacaína por vía intramuscular, la dosis de midazolam i.v. requerida para la sedación fue menor.

Los fármacos que potencian la vigilancia/memoria, como la fisostigmina (inhibidor de la AChE), invirtieron los efectos hipnóticos del midazolam. De forma similar, 250 mg de cafeína invirtieron en parte los efectos sedantes del midazolam.

2.5 Uso en poblaciones especiales

2.5.1 Embarazo

Los datos disponibles sobre el midazolam no permiten valorar su seguridad toxicológica en las embarazadas. En general, las benzodiacepinas deben evitarse durante el embarazo, salvo que no exista otra alternativa terapéutica más inocua. Tras la administración de midazolam en el tercer trimestre del embarazo o en altas dosis durante el parto, se han descrito irregularidades en la frecuencia cardíaca del feto, así como hipotonía, mala lactación, hipotermia y depresión respiratoria moderada en el neonato. Por otro lado, los hijos de madres que hayan tomado repetida y frecuentemente benzodiacepinas durante la última fase del embarazo, pueden haber nacido con dependencia física y, por tanto, correr algún riesgo de presentar síntomas de abstinencia durante el puerperio.

2.5.2 Lactancia

El midazolam pasa en pequeñas cantidades a la leche materna. Debe aconsejarse a las madres lactantes la interrupción de la lactancia materna durante 24 horas después de la administración de midazolam.

2.5.3 Niños

V. 2.2 Posología y forma de administración y 2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

- En prematuros, recién nacidos a término y niños con un peso inferior a 15 kg, no se recomienda el uso de soluciones de midazolam en concentraciones superiores a 1 mg/ml. Las concentraciones superiores han de diluirse hasta 1 mg/ml.
- No se recomienda la administración i.v. y rectal en niños menores de 6 meses —a no ser que se encuentren en la UCI— debido a su vulnerabilidad a la obstrucción de las vías respiratorias y la hipoventilación.
- Dormonid no está indicado en niños para la inducción de la anestesia ni como componente sedante de la anestesia balanceada, ya que los datos al respecto son limitados.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

2.5.4 Ancianos

Los pacientes ancianos (≥ 60 años) requieren dosis más bajas y deben permanecer en vigilancia continua, para poder detectar todo signo precoz de alteración de las funciones vitales (v. 2.2 Posología y forma de administración y 2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

2.5.5 Insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal, la farmacocinética del midazolam no ligado es similar a la observada en los voluntarios sanos.

En los pacientes con nefropatía crónica, sin embargo, se ha puesto de manifiesto una acumulación de α -hidroximidazolam, que podría contribuir al efecto clínico del midazolam prolongando la sedación.

Tabla 2 Tiempo hasta el despertar (h) tras la suspensión de la infusión de midazolam

		Tiempo hasta el despertar (min)	
	Número de pacientes	Media $\pm$ DE	Intervalo
Todos los pacientes	37	27,8 $\pm$ 37,2	0-140
Pacientes sin insuficiencia renal o hepática	24	13,6 $\pm$ 16,4	0-58
Pacientes con insuficiencia renal y sin insuficiencia hepática	9	44,6 $\pm$ 42,5	2-120
Pacientes con insuficiencia renal y hepatopatía	2	-	124-140

2.5.6 Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática reduce el aclaramiento del midazolam i.v. y, consecuentemente, aumenta la semivida terminal. Por ello, los efectos clínicos pueden ser más intensos y prolongados. Puede reducirse la dosis necesaria de midazolam, y deben vigilarse las constantes vitales adecuadamente (v. 2.2 Posología y forma de administración y 2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

2.6 Reacciones adversas

2.6.1 Poscomercialización

Se han reportado los siguientes efectos adversos tras la administración de Dormonid:

Trastornos del sistema inmunitario: Reacciones de hipersensibilidad generalizada (reacciones cutáneas, reacciones cardiovasculares, broncoespasmo), angioedema, shock anafiláctico.

Trastornos psíquicos: Estado confusional, humor eufórico, alucinaciones.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Se han descrito reacciones paradójicas como agitación, movimientos involuntarios (convulsiones tónicas o clónicas y temblor muscular), hiperactividad, hostilidad, arrebatos de ira, agresividad, excitación paroxística y agresiones, especialmente entre niños y ancianos.

Dependencia:

Dormomid, incluso en dosis terapéuticas, puede originar dependencia física. La retirada abrupta de Dormomid tras su administración i.v. prolongada puede acompañarse de síntomas de abstinencia, incluidas convulsiones.

Trastornos del sistema nervioso: Sedación prolongada, disminución de la atención, cefalea, mareos, ataxia, sedación postoperatoria y amnesia anterógrada, con una duración directamente proporcional a la dosis administrada. Al final de la intervención puede persistir aún la amnesia anterógrada; ocasionalmente, se ha notificado amnesia de larga duración.

Se han notificado convulsiones en prematuros y neonatos.

Trastornos cardíacos: En raras ocasiones se han presentado graves efectos secundarios cardíacos consistentes en parada cardíaca, hipotensión, bradicardia o efectos vasodilatadores. Reacciones potencialmente mortales son más probables en los adultos de más de 60 años de edad y en pacientes con antecedentes de insuficiencia respiratoria o disfunción cardíaca, sobre todo si se administra el preparado en inyección demasiado rápida o en una dosis alta (v. 2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Trastornos respiratorios: En raras ocasiones se han presentado graves efectos secundarios respiratorios, consistentes en depresión respiratoria, apnea, parada respiratoria, disnea o laringoespasma. Reacciones potencialmente mortales son más probables en los adultos de más de 60 años de edad y en pacientes con antecedentes de insuficiencia respiratoria o disfunción cardíaca, sobre todo si se administra el preparado en inyección demasiado rápida o en una dosis alta (v. 2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Singulto.

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca.

Piel y faneras: Exantema, urticaria, prurito.

Trastornos generales y en el lugar de administración: Eritema y dolor en el sitio de inyección, tromboflebitis, trombosis.

Lesiones, envenenamientos y complicaciones del procedimiento: Se han notificado casos de caídas y fracturas en usuarios de benzodiacepinas. Este riesgo es mayor en las personas que toman concomitantemente sedantes (incluidas las bebidas alcohólicas) y los ancianos.

2.7 Sobredosis

Síntomas

Las benzodiacepinas suelen causar somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo. Una sobredosis de Dormomid rara vez implica riesgo de muerte si es administrado solo, pero

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

puede dar lugar a arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y, en casos excepcionales, coma. Cuando se produce, el coma suele durar unas breves horas, pero puede prolongarse y ser cíclico, sobre todo en los ancianos. El efecto depresor respiratorio de las benzodiacepinas es más grave en presencia de una enfermedad respiratoria.

Las benzodiacepinas potencian el efecto de otras sustancias depresoras del SNC, el alcohol inclusive.

Tratamiento

Se vigilarán las constantes vitales del paciente y se aplicarán las medidas de apoyo que requiera su estado clínico. En particular, los pacientes pueden requerir tratamiento sintomático de los efectos cardiorrespiratorios o centrales.

En caso de ingestión oral, debe prevenirse que prosiga la absorción aplicando un método adecuado, por ejemplo mediante el tratamiento con carbón activado en el plazo de 1-2 horas. Si se utiliza carbón activado, es absolutamente necesario proteger las vías respiratorias en los pacientes somnolientos. Si se hayan ingerido varias sustancias, puede considerarse el lavado gástrico, pero no como medida rutinaria.

Si la depresión del SNC es intensa, puede considerarse la administración de flumazenil (Lanexat[®]), antagonista de las benzodiacepinas. Este medicamento sólo debe administrarse bajo estrecha vigilancia del paciente. Dado que su semivida de eliminación es corta (aproximadamente una hora), los pacientes tratados con flumazenil han de mantenerse bajo vigilancia tras la desaparición de su efecto. El flumazenil está contraindicado en presencia de fármacos que reduzcan el umbral epileptógeno (por ejemplo: antidepresivos tricíclicos). Para más información sobre la utilización correcta de este medicamento, véase la información para el prescriptor sobre el flumazenil (Lanexat[®]).

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

3.1.1 Mecanismo de acción

El midazolam, principio activo de Dormonid, es un derivado imidazobenzodiacepínico. La base libre es una sustancia lipófila poco hidrosoluble.

El midazolam tiene un nitrógeno básico en la posición 2 del anillo imidazobenzodiacepínico que le permite formar sales hidrosolubles con ácidos. Farmacológicamente, el midazolam se caracteriza por el pronto comienzo de la acción y, dada su rápida metabolización, la brevedad de la misma. El midazolam tiene un amplio margen terapéutico, toda vez que su toxicidad es baja.

Dormonid ejerce un efecto sedante e inductor del sueño muy rápido y de gran intensidad. También tiene una acción ansiolítica, anticonvulsiva y relajante muscular.

Tras la administración i.m. o i.v., se produce amnesia anterógrada de corta duración (el paciente no recuerda lo ocurrido durante las fases de máxima actividad del compuesto).

3.2 Propiedades farmacocinéticas

3.2.1 Absorción

Absorción tras inyección i.m.

La absorción del midazolam en el tejido muscular es rápida y completa. La concentración plasmática máxima se alcanza dentro de los 30 minutos siguientes a la inyección. Su biodisponibilidad absoluta después de una inyección i.m. sobrepasa el 90%.

Absorción tras administración rectal

El midazolam se absorbe rápidamente después de su administración rectal. La concentración plasmática máxima se alcanza al cabo de 30 minutos, aproximadamente. Su biodisponibilidad absoluta se sitúa en torno al 50%.

3.2.2 Distribución

Cuando el midazolam se inyecta i.v., la curva de concentraciones plasmáticas presenta dos claras fases de distribución. El volumen de distribución en equilibrio estacionario es de 0,7-1,2 l/kg. El 96-98% del midazolam se une a las proteínas plasmáticas, en su mayor parte a la albúmina. El midazolam pasa lentamente al líquido cefalorraquídeo, pero en cantidad insignificante. Se ha observado que el midazolam atraviesa poco a poco la barrera placentaria y entra en la circulación fetal. En la leche materna humana son detectables pequeñas cantidades de midazolam.

3.2.3 Metabolismo

Casi todo el midazolam se elimina metabolizado. El midazolam es hidroxilado por la isoenzima 3A4 del citocromo P450, y su principal metabolito en la orina y el plasma es el α -hidroximidazolam. La concentración plasmática de α -hidroximidazolam alcanza el 12% del fármaco original. El α -hidroximidazolam posee actividad farmacológica, pero sólo contribuye en grado mínimo (alrededor del 10%) a los efectos del midazolam i.v.

No se ha detectado ningún signo de polimorfismo genético en el metabolismo oxidativo del midazolam.

3.2.4 Eliminación

En voluntarios sanos, la semivida de eliminación oscila entre 1,5 y 2,5 horas. El aclaramiento plasmático es de 300-500 ml/min.

El midazolam se excreta principalmente por la vía renal: el 60-80% de la dosis se excreta por la orina como α -hidroximidazolam glucuroconjugado. Menos del 1% de la dosis se elimina inalterada por la orina. La semivida de eliminación del metabolito es inferior a 1 hora.

Cuando el midazolam se administra en infusión i.v., la cinética de eliminación no difiere de la observada tras una inyección en bolo.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Ancianos

En los adultos de más de 60 años, la semivida de eliminación puede tener una duración hasta cuatro veces mayor. V. 2.4.1 Reacciones adversas generales (Advertencias y precauciones especiales de empleo) y 2.5.4 Ancianos.

Niños

La tasa de absorción rectal en los niños es similar a la de los adultos, pero la biodisponibilidad es menor (5-18%). Sin embargo, la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) tras la administración i.v. y rectal es más corta en los niños de 3-10 años que en los adultos. Esta diferencia corresponde al mayor aclaramiento metabólico en los niños. V. 2.4.1 Reacciones adversas generales (Advertencias y precauciones especiales de empleo) y 2.5.3 Niños.

Recién nacidos

Los prematuros y los nacidos a término presentan una semivida de eliminación de 6-12 horas, debido probablemente a la inmadurez hepática, y un aclaramiento reducido. V. 2.4.1 Reacciones adversas generales (Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Obesos

La semivida media es mayor en los pacientes obesos que en los no obesos (8,4 frente a 2,7 horas), lo que se debe a un aumento del 50% aproximadamente del volumen de distribución ajustado en función del peso corporal total. El aclaramiento en los pacientes obesos no es significativamente diferente a la del resto de pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

En comparación con los voluntarios sanos, en los pacientes cirróticos la semivida de eliminación puede ser mayor, y el aclaramiento, menor. V. 2.4.1 Reacciones adversas generales (Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Pacientes con insuficiencia renal

La semivida de eliminación en los pacientes con insuficiencia renal crónica es similar a la observada en los voluntarios sanos. V. 2.4.1 Reacciones adversas generales (Advertencias y precauciones especiales de empleo) y 2.5.5 Insuficiencia renal.

Pacientes en estado crítico

En pacientes en estado crítico, se prolonga la semivida de eliminación del midazolam. V. 2.4.1 Reacciones adversas generales (Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Pacientes con insuficiencia cardíaca

La semivida de eliminación en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tiene una duración mayor que en los voluntarios sanos. V. 2.4.1 Reacciones adversas generales (Advertencias y precauciones especiales de empleo).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

3.3 Datos de seguridad preclínica

No existen datos preclínicos que tengan interés para el médico aparte de los ya incluidos en otros apartados del prospecto.

4. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

4.1 Almacenamiento

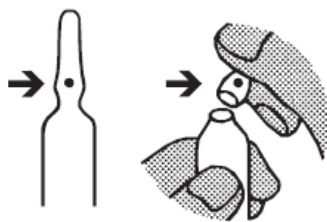
Este medicamento sólo deberá utilizarse hasta la fecha de caducidad, indicada con VEN en el envase.

Manténganse las ampollas en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Tras la congelación, el producto podría precipitar, pero se disolverá por completo si se lleva a temperatura ambiente y se mezcla bien.

4.2 Instrucciones para la apertura de la ampolla de vidrio.

- **Tomar la ampolla y golpear suavemente su parte superior con un dedo, así todo el contenido pasará a la parte inferior.**
- **Luego colocar el pulgar por encima del punto coloreado y romper la ampolla presionando hacia atrás, como se indica en la figura a continuación.**



4.3 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

La solución de Dormonid no debe diluirse con Macrodex al 6% en glucosa.

Tampoco debe mezclarse la solución de Dormonid con inyecciones alcalinas. El midazolam precipita en bicarbonato sódico.

La solución inyectable de Dormonid puede diluirse con cloruro sódico al 0,9 %, glucosa al 5 % y el 10 %, levulosa al 5 %, solución de Ringer y solución de Hartmann en la proporción de 15 mg de midazolam por 100-1.000 ml de solución para infusión. Estas soluciones permanecen física y químicamente estables durante 24 horas a temperatura ambiente (o 3 días a 5 °C).

Para evitar una posible incompatibilidad con otras soluciones, no debe mezclarse la solución inyectable de Dormonid con soluciones distintas de las mencionadas más arriba.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Desde un punto de vista microbiológico, la solución preparada debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, la duración y las condiciones de conservación del producto antes de su utilización son de la responsabilidad del usuario. Habitualmente, no debería sobrepasar las 24 horas a 2-8°C, salvo que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Las ampollas Dormonid son de un solo uso. Debe desecharse toda solución no utilizada.

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de su empleo. Utilícese únicamente si la solución está límpida y no contiene partículas.

Administración rectal

La administración rectal de la solución se realiza por medio de un aplicador de plástico colocado en el extremo de la jeringa. Si el volumen que va a administrarse es demasiado pequeño, se puede agregar agua hasta un volumen total de 10 ml.

4.4 Presentación

Ampollas de 1 ml con 5 mg	10
Ampollas de 3 ml con 15 mg	5
Ampollas de 5 ml con 5 mg	10
Ampollas de 10 ml con 50 mg	5

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños
--

Información de Octubre de 2014.