



## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

MIDAZOLAM

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL, INTRAVENOSA (IV) E INTRAMUSCULAR (IM).

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Benzodiacepina de acción corta, derivada de las imidazobenzodiazepinas.

**Código ATC:** N05CD08.

### 3.1. Farmacodinamia

Midazolam es un inductor del sueño, caracterizado principalmente por la rapidez y la brevedad de su acción. También ejerce un efecto ansiolítico, anticonvulsivo y relajante muscular. Se cree que al igual a otras benzodiacepinas, los efectos de midazolam se producen a través de la unión agonista a receptores del ácido y aminobutirico ( $GABA_A$ ) en el SNC. La hipótesis es que las benzodiacepinas no activan directamente los receptores  $GABA_A$ , sino que necesitan del ligando endógeno, es decir el GABA, para ejercer sus efectos.

### 3.2. Farmacocinética

**Absorción:** Administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente, en el tejido muscular es rápida y completa.

**Distribución:** el 96-98% del midazolam, se une a las proteínas plasmáticas, en su mayor parte a la albúmina; atraviesa poco a poco la barrera placentaria y entra a circulación fetal. En la leche materna humana se detectan pequeñas cantidades de midazolam.

**Metabolismo:** casi todo el midazolam se elimina metabolizado, solo el 1% es excretado por orina en forma inalterada; es hidrolizado por la isoenzima 3A4 del citocromo P450, y su principal metabolito en la orina y plasma es el  $\alpha$ -hidroximidazolam

**Eliminación:** se excreta principalmente por la vía renal.

#### **Farmacocinética en pacientes de alto riesgo**

La vida media de eliminación es más prolongada en adultos mayores de 60 años, pacientes obesos, cirróticos, en estado crítico y con insuficiencia cardiaca congestiva.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la vida media de eliminación es similar a la de los voluntarios sanos.

### 3.3. Información pre-clínica sobre seguridad

Los estudios realizados en animales no indican efectos teratogénicos; sin embargo, se ha observado fetotoxicidad, con otras benzodiazepinas.

## 4. INDICACIONES

### Adultos

#### Vía oral:

Trastornos del ritmo del sueño.

Pre medicación antes de la cirugía o procedimientos diagnósticos.

#### Vía Parenteral: Intravenosa e Intramuscular:

Sedación Consciente: Antes y durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos con o sin anestesia local.

Anestesia: Pre medicación antes de la Inducción de la anestesia.

Inducción de la anestesia.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

#### Vía oral:

**Adultos:** 7,5 mg – 15 mg/día. Dosis unica.

**Dosis máxima:** 15 mg, vía oral.

#### Vía intravenosa

Sedación Consciente: Antes y durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos con o sin anestesia local.

Vía Intravenosa:

Adultos <60 años:

Dosis inicial: 2 - 2,5 mg

Dosis de ajuste: 1 mg

Dosis total: 3,5 - 7,5 mg

Adultos  $\geq$  60 años / debilitados o con enfermedades crónicas

Dosis inicial: 0,5 - 1 mg

Dosis de ajuste: 0,5 - 1 mg

Dosis total: <3,5 mg.



Gobierno Bolivariano  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### Vía intravenosa o intramuscular

Anestesia:

Pre medicación antes de la Inducción de la anestesia.

Adultos < 60 años:

IV: 1 - 2 mg repetidos según sea necesario.

IM: 0,07 - 0,1 mg/kg

Adultos  $\geq$  60 años / debilitados o con enfermedades crónicas

IV: Dosis inicial: 0,5mg. Escalado de dosis lento, según necesidad.

IM: 0,025 - 0,05 mg/kg.

Inducción de la anestesia

Adultos < 60 años:

IV: 0,15 - 0,2 mg/kg (0,3 -0,35 sin premedicación)

Adultos  $\geq$  60 años / debilitados o con enfermedades crónicas

IV: 0,05 - 0,15 mg/kg (0,15 - 0,3 sin premedicación)

### 5.2. Dosis Maxima

El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos

### 5.3. Poblaciones especiales

**Ancianos:** En los ancianos se observa un mayor efecto sedante, por lo que aumenta el riesgo de depresión cardiorespiratoria, por lo cual se deben considerar en esta población dosis mas bajas.

**Insuficiencia hepática:** La dosis recomendada es de 7,5 mg, en caso necesario, se deben considerar dosis mas bajas.

**Insuficiencia renal:** La recomendación de 7,5 mg, pero en caso necesario deben considerarse dosis mas bajas.

### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas.

La administración Intravenosa debe ser lenta, alrededor de 2,5 mg en 10 segundos, para inducción de la anestesia y alrededor de 1mg en 30 segundos para sedación antes y durante procedimientos diagnósticos e intervenciones terapéuticas. La inyección es para uso de un paciente individual y se debe emplear inmediatamente después de abrir el envase, no se debe usar si presenta partículas y se debe desechar cualquier porción sobrante.



Gobierno Bolivariano  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

La solución IV puede ser diluida en una relación de 15 mg de midazolam por 100 – 1000 mL de solución salina normal al 0,9% o dextrosa al 5%.

Administración por vía intramuscular profunda.

Esta vía deberá emplearse sólo en casos excepcionales, ya que la inyección intramuscular es dolorosa

### 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

#### **Trastornos gastrointestinales**

Muy raras: Náuseas, vómitos, estreñimiento, xerostomía.

#### **Trastornos cardiovasculares**

Muy raras: Paro cardíaco, hipotensión, bradicardia, efectos vasodilatadores.

#### **Trastornos psiquiátricos**

Muy raras: Confusión, euforia, alucinaciones, cambios del estado de ánimo y reacciones paradójicas, delirio, pesadillas, psicosis, ira, dependencia física, síndrome de abstinencia.

#### **Trastornos del sistema nervioso**

Muy raras: Sedación prolongada, disminución del estado de alerta, somnolencia, fatiga, cefalea, mareos, ataxia, insomnio de rebote, hipo, hiporeflexia, sedación postoperatoria y amnesia anterógrada, cuya duración está relacionada directamente con la dosis administrada. En casos aislados, se ha descrito amnesia prolongada.

#### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Muy raras: Depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio, disnea, laringoespasma.

#### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Muy raras: Riesgo de caídas y fracturas en los ancianos.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Trastornos oculares**

Muy raras: Diplopía.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy raras: Urticaria, reacción cutánea y prurito.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad generalizada (reacciones cutáneas, broncoespasmo), choque anafiláctico.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy raras: Debilidad, fatiga, dolor, hipo y eritema en el lugar de la inyección, tromboflebitis y trombosis.

Los episodios potencialmente mortales en trastornos cardiacos y respiratorios, son más probables en adultos de más de 60 años de edad y pacientes con insuficiencia respiratoria o alteración de la función cardiaca preexistente, particularmente cuando la inyección se administra con demasiada rapidez o cuando se administra una dosis elevada.

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Interacciones farmacocinéticas**

El midazolam es metabolizado por el sistema enzimático CYP3A4.

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

Fármacos que inhiben CYP3A

Antifúngicos azólicos: El ketoconazol, Voriconazol, Fluconazol y el Itraconazol, Posaconazol

Antibióticos macrólidos: La Eritromicina, Claritromicina, Roxitromicina

Inhibidores de la proteasa del VIH: Saquinavir, Lopinavir, Ritonavir,

Bloqueantes de los canales de calcio: Diltiazem, Verapamilo

Diversos fármacos / plantas medicinales: Atorvastatina, Nefazodona, Aprepitant.

Fármacos inductores de CYP3A

La Rifampicina, Carbamazepina, Fenitoína, Efavirenz

Plantas medicinales y alimentos

La hierba de San Juan o hipérico.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 7.2. Interacciones medicamentosas farmacodinámicas

Otros sedantes/hipnóticos y agentes depresores del SNC, como el alcohol, derivados opiáceos (en su uso como analgésicos, antitusivos o tratamientos sustitutivos), antipsicóticos, otras benzodiazepinas, barbitúricos, Propofol, Ketamina, Etomidato, antidepressivos tricíclicos, antihistamínicos H1 no recientes y antihipertensivos de acción central.

El Midazolam disminuye la concentración alveolar mínima (MAC) de los anestésicos inhalatorios.

El uso concomitante con alcohol y depresores del Sistema Nervioso Central, podría incrementar los efectos clínicos de Midazolam, incluida posiblemente la sedación grave, así como depresión respiratoria o cardiovascular clínicamente importante.

### 7.3. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se ha comprobado que midazolam interfiera con las pruebas de laboratorio

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

El uso prolongado de este producto puede ocasionar dependencia.

Midazolam intravenoso solo se debe utilizar en hospitales o centros de atención ambulatoria.

No administrar en neonatos prematuros ni en preparaciones por vía intratecal

La capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria puede verse afectada negativamente por la sedación, amnesia, dificultad en la concentración y deterioro de la función muscular que puede aparecer como consecuencia del tratamiento. Además, los períodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta.

Se ha observado un incremento del riesgo de caídas y fracturas en ancianos usuarios de benzodiazepinas.

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

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

Durante el tratamiento prolongado con midazolam en la UCI, puede aparecer dependencia física y tolerancia, la finalización abrupta del tratamiento se acompañará de síntomas de abstinencia, por lo que se recomienda disminuir la dosis gradualmente.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

La amnesia prolongada puede plantear problemas en los pacientes ambulatorios, cuya alta está programada después de la intervención. Después de recibir Midazolam por vía parenteral, sólo se deberá dar de alta a los pacientes si van acompañados de un adulto.

En alteración de la función respiratoria, en mayores de 60 años, enfermedad crónica o debilitados, insuficiencia renal crónica, disfunción hepática, disfunción cardíaca, distonía aguda, miastenia gravis, antecedentes médicos de abuso de alcoholismo o abuso de fármacos.

En conductores de vehículos y operadores de maquinarias.

### 8.2. Embarazo

Los datos disponibles sobre el Midazolam son insuficientes para evaluar su inocuidad durante el embarazo.

En general, las benzodiazepinas deben evitarse durante el embarazo, salvo que no exista otra alternativa toxicológicamente más segura. Si se prescribe este fármaco a una mujer en edad fértil, se le debe indicar la necesidad de que informe a su médico en el caso que sospeche que está embarazada o tenga previsto quedarse embarazada, con objeto de considerar la posibilidad de suspender el tratamiento.

Se ha observado que la administración de Midazolam en el último trimestre del embarazo o en dosis alta durante el parto provoca irregularidades en la frecuencia cardíaca fetal, así como hipotonía, succión deficiente, hipotermia y depresión respiratoria moderada en el neonato.

Además, hijos de madres que hayan tomado regularmente benzodiazepinas durante los últimos meses del embarazo pueden haber desarrollado dependencia física y correr cierto riesgo de sufrir síntomas de abstinencia durante el periodo postnatal.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

### 8.3. Lactancia

Dado que Midazolam pasa a la leche materna, no debe administrarse a madres lactantes.

De ser imprescindible su uso, suspéndase temporalmente la lactancia mientras dure el tratamiento.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula y a las benzodiazepinas

Miastenia gravis

Glaucoma agudo de ángulo cerrado

Apnea del sueño

Insuficiencia respiratoria grave





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Insuficiencia hepática y renal grave

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Menores de 18 años.

### 10. SOBREDOSIS

#### 10.1. Signos y síntomas

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

#### 10.2. Tratamiento

No inducir el vómito, monitorear respiración, pulso y presión arterial, deben ser empleadas medidas generales de apoyo. Se debe prestar atención especial al mantenimiento de una vía aérea permeable y apoyo de la ventilación, incluyendo la administración de oxígeno e iniciar una infusión intravenosa.

En pacientes que consultan dentro de la primera hora siguiente a la ingesta:

Lavado gástrico

Carbón activado: Dosis: 1g/kg de peso (Máximo: 60g diluido en solución fisiológica)

Catártico: Sulfato de magnesio (Máximo: 30g diluido en solución fisiológica. Dosis única, luego de la primera dosis de carbón activado), VO.

Si la depresión del SNC es intensa, se considerará el uso de el Flumazenil (Dosis inicial: 0,2 mg/IV), un antagonista específico del receptor de benzodiazepina, indicado para la inversión completa o parcial de los efectos sedantes de las benzodiazepinas. Antes de la administración de Flumazenil, se deben tomar las medidas necesarias para asegurar la vía aérea, una ventilación adecuada, y establecer un acceso intravenoso adecuado. Los pacientes tratados con Flumazenil deben ser monitorizados para reeducción, depresión respiratoria y otros efectos de la benzodiazepina residuales por un periodo apropiado después del tratamiento. La reversión de efectos de la benzodiazepina puede estar asociada con la aparición de convulsiones en ciertos pacientes de alto riesgo. El médico debe tener en cuenta el riesgo de convulsiones en asociación con el tratamiento con Flumazenil, sobre todo en los usuarios de benzodiazepinas a largo plazo y en caso de sobredosis de antidepresivos cíclicos tricíclicos o fármacos antiepilépticos.





## 11. TEXTO DE ETIQUETA Y EMPAQUE:

### 11.1 VIA ORAL

VIA DE ADMINISTRACION: Oral

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio de facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Su uso prolongado puede ocasionar dependencia.

Este producto puede causar somnolencia. Durante su administración evítense actividades que impliquen coordinación y estado de alerta mental.

Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar éste producto leer el prospecto interno.

PRECAUCIONES:

En conductores de vehículos y operadores de maquinarias.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Con prescripción facultativa y récipe archivado.

Debe llevar en el texto una banda color violeta vivo según Norma b.18.1. CAPITULO VIII, DE LA NORMA DE LA JUNTA REVISORA DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS. 5ta revisión julio 1998.

### 11.2. USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular e intravenoso.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: a juicio del facultativo.

ADVERTENCIA:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

La vía intravenosa solo debe usarse cuando esté formalmente indicada, cuando la urgencia así lo requiera o cuando esté contraindicada otra vía de administración; preferiblemente en pacientes hospitalizados y bajo supervisión médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA Y RECIPE MEDICO ARCHIVADO.

