

2.6 Reacciones adversas

2.6.1 Poscomercialización

Se han notificado los siguientes efectos adversos cuando se inyecta Dormicum:

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

Trastornos psiquiátricos: Estado confusional, desorientación, trastornos emocionales y del estado de ánimo. En ocasiones se han notificado cambios de la libido.

Se han notificado reacciones paroxísticas como confusión, agitación, pánico, mareo, náuseas y vómitos, ataques de ansiedad, náuseas-vómitos, y temblores musculares, hiperactividad, nerviosismo, hostilidad, reacción de ira, agresividad, ansiedad, pesadillas, sueños anormales, alucinaciones, pánico, conducta inadecuada y otros efectos conductuales adversos, excitación paroxística y agresiones, particularmente en los niños y los ancianos.

Dependencia: El uso de Dormicum, incluso en dosis terapéuticas, puede originar dependencia física. La retirada de Dormicum tras su administración i.v. prolongada, sobre todo si se hace abruptamente, puede acompañarse de síntomas de abstinencia, incluidas las convulsiones.

Trastornos del sistema nervioso: Sedación prolongada, disminución de la atención, cefalea, somnolencia, confusión, ataques, sedación hipnótica y amnesia retrograda, convulsiones durante el sueño o la vigilia. Reacciones potencialmente mortales son más probables en los adultos de más de 60 años de edad y en pacientes con enfermedades de los sistemas respiratorio o digestivo. Los pacientes que se administran el preparado en inyección desiertado rápidamente tras una inyección i.v. rápida. La administración repetida de midazolam no induce a las enzimas metabolizadoras de fármacos.

3.2.3 Metabolismo

Casi todo el midazolam se elimina por biotransformación. El midazolam es hidroxilado por las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5 del citocromo P450, y su principal metabolito en la orina es la hidroximidazolam (también conocido como o-hidroximidazolam).

La concentración plasmática de 1'-hidroximidazolam alcanza el 12% del fármaco original.

El 1'-hidroximidazolam posee actividad farmacológica, pero solo contribuye en grado mínimo (alrededor del 10%) a los efectos del midazolam i.v.

3.2.4 Eliminación

En voluntarios sanos jóvenes, la tasa de eliminación del midazolam es de 1.5-2.5 horas. La tasa de eliminación del midazolam es inferior a 1 hora por consumo continuado de alcohol. La tasa de eliminación es superior a 1 hora por consumo continuado de midazolam, las concentraciones del compuesto original y del metabolito principal disminuyen paralelamente. El aclaramiento plasmático del midazolam es de 300-500 ml/min. Los metabolitos del midazolam se excretan principalmente por vía renal; el 60-80% de la dosis se excreta por la orina como 1'-hidroximidazolam conjugado con ácido glucurónico. Menos del 1% de la dosis se elimina inalterada en la orina.

Cuando el midazolam se administra en infusión, la cinética de eliminación no difiere de la observada tras una inyección i.v. rápida. La administración repetida de midazolam no induce a las enzimas metabolizadoras de fármacos.

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 20 veces mayor (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales y 2.5.5 Uso en geriatrica).

Niños y adolescentes

La tasa de absorción rectal en los niños es similar a la de los adultos, 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 Advertencias y precauciones generales y 2.5.4 Uso en pediatría).

Pacientes nacidos

Los prematuros y los nacidos a término presentan una semivida de eliminación de 6-12 horas, debido probablemente a la inmadurez hepática, y al aclaramiento reducido. Los neonatos con insuficiencia hepática y renal relacionada con la astenia corren el riesgo de presentar interacciones séricas de midazolam inesperadamente altas debido a que el aclaramiento es significativamente reducido y variable. (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales y 2.5.4 Uso en pediatría).

Pacientes obesos

La semivida media es mayor en los pacientes obesos que en los no obesos (5.9 frente a 2.3 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 que el resto de pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

En comparación con los voluntarios sanos, en los pacientes cirróticos el aclaramiento puede ser reducido y la semivida de eliminación puede ser mayor (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética del midazolam no varía en este sentido en los pacientes con insuficiencia renal grave. El midazolam i.v. se elimina con actividad farmacológica leve, que se excreta por vía renal, se acumula en los pacientes con insuficiencia renal grave. Esta acumulación produce una sedación prolongada. Así pues, el midazolam debe administrarse con cuidado y su dosis debe ajustarse hasta conseguir el efecto deseado. (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales y 2.5.6 Insuficiencia renal).

Pacientes en estado crítico

En pacientes en estado crítico, se prolonga la semivida de eliminación del midazolam. (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

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 Advertencias y precauciones generales).

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Conservación

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

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

Almacenar a temperatura ambiente entre 15-30°C.

4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

La solución inyectable de Dormicum no debe diluirse con dextrano 70 al 6% en glucosa.

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

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

Dado el 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 deberá sobreexpresar las 24 horas a 2-8°C, salvo que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

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

3.2.6 Propiedades farmacológicas

3.2.1 Mecanismo de acción

Dormicum tiene efectos ansiolíticos y sedantes caracterizados por su inicio rápido y su duración breve. También tiene efectos anticonvulsivos, anticonvulsivos y relajantes musculares. Dormicum altera la función psicomotora después de administrar una dosis única o múltiples dosis, pero causa modificaciones hemodinámicas menores. Las acciones cardiovasculares del midazolam están mediadas por la inactivación de la acetilcolina GABA_A en los sinapsis inhibitorias. En presencia de benzodiazepinas, la afinidad del receptor del GABA por el neurotransmisor aumenta a través de la modulación alotérráctica positiva, lo que da lugar a una acción más intensa del GABA liberado sobre el flujo de cloruro transmembranario postsináptico. Dado que su vida media es más corta que la de los benzodiazepinas, el efecto de Dormicum se deriva del grupo de los midazolam-benzodiazepinas. Aunque la liberación de una sustancia lipofílica escasamente hidrosoluble, el nitroeno básico en la posición 2 del anillo imidazolobenzodiazepínico permite que el principio activo de Dormicum forme sales hidrosolubles con ácidos. A esto, y a la rápida transformación metabólica, se deben el inicio de acción rápido y la breve duración de los efectos. El midazolam, dada su baja toxicidad, tiene un amplio margen terapéutico.

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).

3.2.2 Absorción

Absorción después de la 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. es > 90%.

Absorción después de la 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%.

3.2.3 Distribución

Cuando el midazolam se inyecta i.v., la curva de concentración plasmática respecto al tiempo es una recta lineal, lo que indica una distribución lineal. El equilibrio entre el midazolam y su metabolito es de 0.71:2 (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. El midazolam no es sustrato de transportadores de fármacos.

3.2.4 Efectos farmacológicos

La curva de concentración plasmática respecto al tiempo es una recta lineal, lo que indica una distribución lineal. El equilibrio entre el midazolam y su metabolito es de 0.71:2 (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. El midazolam no es sustrato de transportadores de fármacos.

3.2.5 Efectos terapéuticos

La curva de concentración plasmática respecto al tiempo es una recta lineal, lo que indica una distribución lineal. El equilibrio entre el midazolam y su metabolito es de 0.71:2 (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. El midazolam no es sustrato de transportadores de fármacos.

3.2.6 Efectos secundarios

La curva de concentración plasmática respecto al tiempo es una recta lineal, lo que indica una distribución lineal. El equilibrio entre el midazolam y su metabolito es de 0.71:2 (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. El midazolam no es sustrato de transportadores de fármacos.

3.2.7 Efectos adversos

La curva de concentración plasmática respecto al tiempo es una recta lineal, lo que indica una distribución lineal. El equilibrio entre el midazolam y su metabolito es de 0.71:2 (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. El midazolam no es sustrato de transportadores de fármacos.

3.2.8 Efectos farmacodinámicos

La curva de concentración plasmática respecto al tiempo es una recta lineal, lo que indica una distribución lineal. El equilibrio entre el midazolam y su metabolito es de 0.71:2 (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. El midazolam no es sustrato de transportadores de fármacos.

3.2.9 Efectos farmacogenéticos

La curva de concentración plasmática respecto al tiempo es una recta lineal, lo que indica una distribución lineal. El equilibrio entre el midazolam y su metabolito es de 0.71:2 (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. El midazolam no es sustrato de transportadores de fármacos.

3.2.10 Efectos farmacodinámicos

La curva de concentración plasmática respecto al tiempo es una recta lineal, lo que indica una distribución lineal. El equilibrio entre el midazolam y su metabolito es de 0.71:2 (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. El midazolam no es sustrato de transportadores de fármacos.

3.2.11 Efectos farmacodinámicos

La curva de concentración plasmática respecto al tiempo es una recta lineal, lo que indica una distribución lineal. El equilibrio entre el midazolam y su metabolito es de 0.71:2 (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. El midazolam no es sustrato de transportadores de fármacos.

3.2.12 Efectos farmacodinámicos

La curva de concentración plasmática respecto al tiempo es una recta lineal, lo que indica una distribución lineal. El equilibrio entre el midazolam y su metabolito es de 0.71:2 (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. El midazolam no es sustrato de transportadores de fármacos.

3.2.13 Efectos farmacodinámicos

La curva de concentración plasmática respecto al tiempo es una recta lineal, lo que indica una distribución lineal. El equilibrio entre el midazolam y su metabolito es de 0.71:2 (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. El midazolam no es sustrato de transportadores de fármacos.

3.2.14 Efectos farmacodinámicos

La curva de concentración plasmática respecto al tiempo es una recta lineal, lo que indica una distribución lineal. El equilibrio entre el midazolam y su metabolito es de 0.71:2 (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. El midazolam no es sustrato de transportadores de fármacos.

3.2.15 Efectos farmacodinámicos