

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****MIDAZOLAM SOLUCIÓN BUCAL 5 mg/1 mL****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****MIDAZOLAM solución bucal****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**MIDAZOLAM solución bucal 2,5 mg/0,5 mLMIDAZOLAM solución bucal 5 mg/ 1 mLMIDAZOLAM solución bucal 7,5 mg/1,5 mLMIDAZOLAM solución bucal 10 mg/2 mL**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**- Cada jeringa prellenada contiene 2,5 mg de midazolam en 0,5 mL de solución- Cada jeringa prellenada contiene 5 mg de midazolam en 1 mL de solución- Cada jeringa prellenada contiene 7,5 mg de midazolam en 1,5 mL de solución- Cada jeringa prellenada contiene 10 mg de midazolam en 2 mL e solución.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

**3. FORMA FARMACÉUTICA**Solución bucal

Solución transparente incolora pH 2,9 a 3,7

**4. DATOS CLÍNICOS****4.1. Indicaciones terapéuticas****Tratamiento de las crisis convulsivas agudas y prolongadas en lactantes, niños y adolescentes (de 3 meses a <18 años).****MIDAZOLAM solución bucal solo debe ser utilizado por padres/cuidadores donde el paciente haya sido diagnosticado con epilepsia.****Para lactantes entre 3 y 6 meses de edad, el tratamiento debe realizarse en un hospital donde sea posible el monitoreo y se disponga de equipos de reanimación.** Ver sección 4.2.**4.2. Posología y forma de administración****Posología**

Las dosis estándar se indican a continuación:

<b>Rango de edad</b>	<b>Dosis</b>	<b>Color de la etiqueta</b>
Entorno hospitalario de 3 a 6 meses	2,5 mg	Amarillo
> 6 meses a <1 año	2,5 mg	Amarillo
1 año a <5 años	5 mg	Azul
5 años a <10 años	7,5 mg	<b>Morado</b>
10 años a <18 años	10 mg	<b>Naranja</b>

Los cuidadores solo deben administrar una dosis única de midazolam. Si la **crisis convulsiva** no se ha detenido dentro de los 10 minutos posteriores a la administración de midazolam, se debe buscar asistencia médica de emergencia y se debe entregar la jeringa vacía al profesional de la salud para proporcionar información sobre la dosis recibida por el paciente.

Una segunda dosis o una dosis repetida cuando las convulsiones vuelven a ocurrir después de una respuesta inicial no debe administrarse sin consejo médico previo (ver sección 5.2)

**Poblaciones especiales****Insuficiencia renal**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MIDAZOLAM SOLUCIÓN BUCAL 5 mg/1 mL**

No se requiere ajuste de dosis, sin embargo, MIDAZOLAM solución **bucal** debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica, ya que la eliminación de midazolam puede retrasarse y prolongarse los efectos. (ver sección 4.4)

**Insuficiencia hepática**

La insuficiencia hepática reduce el aclaramiento de midazolam con un aumento posterior de la vida media terminal. Por lo tanto, los efectos clínicos pueden ser más fuertes y prolongados, por lo tanto, se recomienda un control cuidadoso de los efectos clínicos y los signos vitales después de la administración de midazolam en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

MIDAZOLAM solución **bucal** está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

**Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de midazolam en niños de 0 a 3 meses. No hay datos disponibles.

**Método de administración**

MIDAZOLAM solución **bucal** es para uso **bucal**. La cantidad total de solución debe insertarse lentamente en el espacio entre la encía y la mejilla. Se debe evitar la inserción laringotraqueal para evitar la aspiración accidental de la solución. Si es necesario (para volúmenes más grandes y / o pacientes más pequeños), aproximadamente la mitad de la dosis se debe administrar lentamente en un lado de la boca, luego la otra mitad se debe administrar lentamente en el otro lado.

Para obtener instrucciones detalladas sobre cómo administrar el medicamento, ver sección 6.6.

**Precauciones a tomar antes de manipular o administrar el medicamento.**

No se debe conectar a la jeringa **para uso** oral aguja, tubo intravenoso ni ningún otro dispositivo para administración parenteral.

MIDAZOLAM solución **bucal** no es para uso intravenoso.

La tapa de la jeringa **para uso** oral debe retirarse antes de su uso para evitar el riesgo de asfixia.

**4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Miastenia gravis

Insuficiencia respiratoria **grave**

Síndrome de apnea del sueño

Insuficiencia hepática grave

**4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo****Insuficiencia respiratoria**

Midazolam debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica porque puede deprimir aún más la respiración.

**Pacientes pediátricos de 3 a 6 meses.**

Dada la mayor proporción de metabolito a fármaco original en niños más pequeños, no se puede excluir una depresión respiratoria tardía como resultado de altas concentraciones de metabolito activo en el grupo de edad de 3 a 6 meses. Por lo tanto, el uso de MIDAZOLAM solución **bucal** en el grupo de edad de 3 a 6 meses debe limitarse para su uso solo bajo la supervisión de un profesional de la salud donde esté disponible el equipo de reanimación y donde se pueda controlar la función respiratoria y el equipo de asistencia respiratoria, si **fuera** necesario, está disponible.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MIDAZOLAM SOLUCIÓN BUCAL 5 mg/1 mL****Eliminación alterada de midazolam**

Midazolam debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática o cardíaca. Midazolam puede acumularse en pacientes con insuficiencia renal crónica o insuficiencia hepática, mientras que en pacientes con insuficiencia cardíaca puede disminuir el aclaramiento de midazolam

**Uso concomitante con otras benzodiazepinas**

Los pacientes debilitados son más propensos a los efectos del sistema nervioso central (SNC) de las benzodiazepinas y, por lo tanto, pueden requerirse dosis más bajas.

**Historial médico de abuso de alcohol o drogas.**

Se debe evitar midazolam en pacientes con antecedentes médicos de abuso de alcohol o drogas.

**Amnesia**

Midazolam puede causar amnesia anterógrada.

**4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Midazolam es metabolizado por CYP3A4. Los inhibidores e inductores de CYP3A4 tienen el potencial de aumentar y disminuir respectivamente las concentraciones plasmáticas y, posteriormente, los efectos de midazolam por lo tanto requiere ajustes de dosis en consecuencia. Las interacciones farmacocinéticas con los inhibidores o inductores de CYP3A4 son más pronunciadas para midazolam oral que el **bucal** o parenteral, ya que las enzimas CYP3A4 también están presentes en el tracto gastrointestinal superior. Después de la administración **bucal**, solo se verá afectado el aclaramiento sistémico. Después de una dosis única de MIDAZOLAM **bucal**, la consecuencia sobre el efecto clínico máximo debido a la inhibición de CYP3A4 será menor, mientras que la duración del efecto puede ser prolongada. Por lo tanto, se recomienda un control cuidadoso de los efectos clínicos y los signos vitales durante el uso de midazolam con un inhibidor de CYP3A4 incluso después de una dosis única.

Anestésicos y analgésicos narcóticos.

El fentanilo puede reducir el aclaramiento de midazolam.

Antiepilépticos

La administración conjunta con midazolam puede causar sedación mejorada o depresión respiratoria o cardiovascular. Midazolam puede interactuar con otros medicamentos metabolizados hepáticamente, p. fenitoína, que provoca la potenciación.

Bloqueadores de los canales de calcio

Se ha demostrado que diltiazem y verapamilo reducen el aclaramiento de midazolam y otras benzodiazepinas y pueden potenciar sus acciones.

Medicamentos para curar úlceras

Se ha demostrado que la cimetidina, la ranitidina y el omeprazol reducen el aclaramiento de midazolam y otras benzodiazepinas y pueden potenciar sus acciones.

Xantinas

El metabolismo del midazolam y otras benzodiazepinas es acelerado por las xantinas.

Medicamentos dopaminérgicos.

Midazolam causar inhibición de levodopa.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MIDAZOLAM SOLUCIÓN BUCAL 5 mg/1 mL**Relajantes musculares

P.ej. baclofeno: midazolam puede causar potenciación de los relajantes musculares, con un aumento de los efectos depresores del SNC.

Nabilona

La administración conjunta con midazolam puede causar sedación mejorada o depresión respiratoria y cardiovascular.

Medicamentos que inhiben el CYP3A4.

Es probable que las interacciones entre medicamentos después de la administración **bucal** de midazolam sean similares a las observadas después de la administración intravenosa de midazolam en lugar de la administración oral.

Comida

El jugo de **pomelo** reduce el aclaramiento de midazolam y potencia su acción.

Antifúngicos azólicos

El ketoconazol aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en 5 veces, mientras que la vida media terminal aumentó en aproximadamente 3 veces.

El voriconazol aumentó la exposición del midazolam intravenoso en 3 veces, mientras que su vida media de eliminación aumentó en aproximadamente 3 veces.

El fluconazol y el itraconazol aumentaron las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía intravenosa en 2 a 3 veces, asociado con un aumento de la vida media terminal en 2,4 veces para el itraconazol y 1,5 veces para el fluconazol.

Posaconazol aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en aproximadamente 2 veces.

Antibióticos macrólidos

La eritromicina produjo un aumento en las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en aproximadamente 1,6 a 2 veces asociado con un aumento de la vida media terminal del midazolam en 1,5 a 1,8 veces.

La claritromicina aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam por vía intravenosa en hasta 2,5 veces, asociada con un aumento en la vida media terminal en 1,5 a 2 veces.

Inhibidores de la proteasa del VIH

La administración conjunta con inhibidores de la proteasa (por ejemplo, Saquinavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH) puede causar un gran aumento en la concentración de midazolam. Tras la administración conjunta con lopinavir potenciado con ritonavir, las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso aumentaron en 5,4 veces, lo que se asocia con un aumento similar en la vida media terminal.

Bloqueadores de los canales de calcio

Una dosis única de diltiazem aumentó las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en aproximadamente un 25% y la vida media terminal se prolongó en un 43%.

Otros medicamentos

La atorvastatina mostró un aumento de 1,4 veces en las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en comparación con el grupo control.

Medicamentos que inducen CYP3A4

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MIDAZOLAM SOLUCIÓN BUCAL 5 mg/1 mL*****Rifampicina***

7 días de 600 mg una vez al día disminuyeron las concentraciones plasmáticas de midazolam intravenoso en aproximadamente un 60%. La vida media terminal disminuyó en aproximadamente 50-60%.

**Plantas medicinales**

La hierba de San Juan disminuyó las concentraciones plasmáticas de midazolam en aproximadamente un 20-40% asociado con una disminución en la vida media terminal de aproximadamente un 15-17%. Dependiendo del extracto específico de hierba de San Juan, el efecto inductor de CYP3A4 puede variar.

**Interacciones farmacodinámicas farmacológicas (DDI)**

Es probable que la administración conjunta de midazolam con otros medicamentos sedantes/hipnóticos y depresores del SNC, incluido el alcohol, produzca una sedación mejorada y depresión respiratoria.

Los ejemplos incluyen derivados de opiáceos (utilizados como analgésicos, antitusivos o tratamientos sustitutivos), antipsicóticos, otras benzodiazepinas utilizadas como ansiolíticos o hipnóticos, barbitúricos, propofol, ketamina, etomidato; antidepressivos sedantes, antihistamínicos H1 no recientes y medicamentos antihipertensivos de acción central.

El alcohol (incluidos los medicamentos que contienen alcohol puede aumentar notablemente el efecto sedante del midazolam. Debe evitarse la ingesta de alcohol en caso de administración de midazolam (ver sección 4.4).

Midazolam disminuye la concentración alveolar mínima (MAC) de anestésicos por inhalación.

El efecto de los inhibidores de CYP3A4 puede ser mayor en los lactantes, ya que parte de la dosis **bucal** probablemente se traga y se absorbe en el tracto gastrointestinal

**4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia****Embarazo**

No hay o hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de midazolam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican un efecto teratogénico con respecto a la toxicidad reproductiva, pero se ha observado fetotoxicidad en humanos como con otras benzodiazepinas. No hay datos disponibles sobre embarazos expuestos durante los primeros dos trimestres del embarazo.

Se ha informado que la administración de altas dosis de midazolam en el último trimestre del embarazo o durante el trabajo de parto produce reacciones adversas maternas o fetales (riesgo de aspiración de líquidos y contenido estomacal durante el trabajo de parto en la madre, irregularidades en la frecuencia cardíaca fetal, hipotonía, mala succión, hipotermia y depresión respiratoria en el recién nacido).

Midazolam puede usarse durante el embarazo si es claramente necesario. El riesgo para los recién nacidos debe tenerse en cuenta en caso de administración de midazolam en el tercer trimestre del embarazo.

**Amamantamiento/Lactancia**

Midazolam se excreta en pequeñas cantidades (0,6%) en la leche humana. Como resultado, puede no ser necesario dejar de amamantar después de una dosis única de midazolam.

**Fertilidad**

Los estudios en animales no mostraron un deterioro de la fertilidad (ver sección 5.3).

**4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Midazolam tiene una gran influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La sedación, la amnesia, la atención deficiente y la función muscular deficiente pueden afectar negativamente la capacidad de conducir, andar en bicicleta o usar máquinas. **Antes** de recibir midazolam, se debe advertir al paciente que no conduzca un vehículo ni opere una máquina hasta que esté completamente recuperado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MIDAZOLAM SOLUCIÓN BUCAL 5 mg/1 mL**

**4.8. Reacciones adversas**Resumen del perfil de seguridad.

Los estudios clínicos publicados muestran que se administró midazolam **por vía bucal** a aproximadamente 443 niños con **crisis convulsivas**. La depresión respiratoria ocurre a una tasa de hasta el 5%, aunque esta es una complicación conocida de las **crisis convulsivas**, además de estar relacionada con el uso de midazolam. Un episodio de prurito posiblemente se atribuyó al uso de midazolam bucal.

Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas que se informaron cuando se administró midazolam **por vía bucal** a niños en estudios clínicos **y la experiencia posterior a la comercialización**.

La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica de la siguiente manera:

Frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $<1/10$

Poco frecuentes:  $\geq 1 / 1.000$  a  $<1/100$

Muy raros:  $< 1/10.000$

**Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles**

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad:

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia: reacción adversa al fármaco
<b>Trastornos</b> psiquiátricos	Muy raro: Agresión **, agitación **, ira **, estado de confusión **, estado de ánimo eufórico **, alucinación **, hostilidad **, trastorno del movimiento **, agresión física **
Trastornos del sistema nervioso	<b>Frecuentes:</b> Sedación, somnolencia, niveles deprimidos de conciencia Depresión respiratoria Muy raro: Amnesia anterógrada **, ataxia **, mareos **, dolor de cabeza **, convulsiones **, reacciones paradójicas **
Trastornos cardíacos	Muy raro: Bradycardia **, paro cardíaco **, hipotensión **, vasodilatación **
Respiratorio, torácico y trastornos mediastínicos	Muy raro: Apnea **, disnea **, laringoespasma **, paro respiratorio **
<b>Trastornos</b> gastrointestinales	<b>Frecuentes:</b> Náuseas y vómitos Muy raros: Estreñimiento **, boca seca **
Trastornos Piel y tejido subcutáneo	Poco <b>frecuentes:</b> Prurito, erupción cutánea y urticaria <b>Frecuencia no conocida:</b> <b>Angioedema*</b> .
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy raro: Fatiga **, hipo **

\*\* Se ha informado que estas reacciones adversas ocurren cuando se inyecta midazolam en niños y/o adultos, lo que puede ser relevante para la administración **bucal**.

**\*RAM identificada tras la comercialización**

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MIDAZOLAM SOLUCIÓN BUCAL 5 mg/1 mL

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha registrado un mayor riesgo de caídas y fracturas en usuarios mayores de benzodiazepinas.

Es más probable que ocurran incidentes potencialmente mortales en aquellos con insuficiencia respiratoria preexistente o insuficiencia cardíaca, particularmente cuando se administra una dosis alta (ver sección 4.4).

### Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite la monitorización continua del equilibrio beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacciones adversas.

#### **4.9. Sobredosis**

##### Síntomas

La sobredosis de midazolam puede representar una amenaza para la vida si el paciente tiene insuficiencia respiratoria o cardíaca preexistente, o cuando se combina con otros depresores del SNC (incluido el alcohol).

La sobredosis de benzodiazepinas generalmente se manifiesta por grados de depresión del sistema nervioso central que van desde somnolencia hasta coma. En casos leves, los síntomas incluyen somnolencia, confusión mental y letargo, en casos más graves, los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, rara vez coma y muy raramente la muerte.

##### Tratamiento

En el tratamiento de la sobredosis con cualquier medicamento, debe tenerse en cuenta que pueden haberse tomado múltiples agentes.

Después de una sobredosis con midazolam oral, se debe inducir el vómito (dentro de una hora) si el paciente está consciente o realizar un lavado gástrico con la vía aérea protegida si el paciente está inconsciente. Si no hay **mejoría al** vaciar el estómago, se debe administrar carbón activado para reducir la absorción. Se debe prestar especial atención a las funciones respiratorias y cardiovasculares en cuidados intensivos.

El flumazenil puede ser útil como antídoto.

#### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Grupo farmacoterapéutico: derivados de **las** benzodiazepinas.

Código ATC: N05CD08.

##### Mecanismo de acción

Midazolam es un derivado del grupo imidazobenzodiazepina. La base libre es una sustancia lipofílica con baja solubilidad en agua. El nitrógeno básico en la posición 2 del sistema de anillo de imidazobenzodiazepina permite que el midazolam forme la sal clorhidrato con ácidos. Estos producen una solución estable adecuada para la administración **bucal**.

##### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

La acción farmacológica del midazolam se caracteriza por una corta duración debido a la rápida transformación metabólica. midazolam tiene un efecto anticonvulsivo. También ejerce un efecto sedante e inductor del sueño de intensidad pronunciada, y un efecto ansiolítico y relajante muscular.

##### **Eficacia clínica y seguridad**

En 4 estudios controlados por diazepam rectal y un estudio versus diazepam intravenoso, en un total de 688 niños, se observó el cese de los signos visibles de convulsiones en 10 minutos en 65% a 78% de los niños que recibieron midazolam **por vía bucal**. Además, en 2 de los estudios, se observó el cese de los signos visibles de convulsiones dentro de los 10 minutos sin recurrencia dentro de 1 hora después de la administración en 56% a 70% de los niños. La frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas a los medicamentos informadas para el

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****MIDAZOLAM SOLUCIÓN BUCAL 5 mg/1 mL**

midazolam **por vía bucal** durante los ensayos clínicos publicados fueron similares a las reacciones adversas a los medicamentos informadas en el grupo comparativo que usó diazepam rectal.

**5.2. Propiedades farmacocinéticas**

Los parámetros farmacocinéticos simulados para la posología recomendada en niños de 3 meses a menos de 18 años, basados en un estudio farmacocinético poblacional, se proporcionan en formato tabulado a continuación:

Dosis	Edad	Parámetro	Media	SD
2,5 mg	3 m < 1 años	AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/mL)	168	98
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	104	46
5 mg	1 años < 5 años	AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/mL)	242	116
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	148	62
7,5 mg	5 años < 10 años	AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/mL)	254	136
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	140	60
10 mg	10 años < 18 años	AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/mL)	189	96
		C <sub>max</sub> (ng/mL)	87	44

**Absorción**

Después de la administración **por vía bucal**, el midazolam se absorbe rápidamente. La concentración plasmática máxima se alcanza en 30 minutos en niños. La biodisponibilidad absoluta del midazolam **por vía bucal** es de aproximadamente el 75% en adultos. La biodisponibilidad del midazolam **bucal** se ha estimado en un 87% en niños con malaria grave y convulsiones.

**Distribución**

**El** midazolam es altamente lipofílico y se distribuye ampliamente. El volumen de distribución en estado estacionario después de la administración **por vía bucal** se estima en 5,3 L/Kg.

Aproximadamente el 96-98% de midazolam se une a las proteínas plasmáticas. La fracción principal de la unión a proteínas plasmáticas se debe a la albúmina. Hay un paso lento e insignificante de midazolam al líquido cefalorraquídeo. En humanos, se ha demostrado que el midazolam atraviesa la placenta lentamente y entra en la circulación fetal. Se encuentran pequeñas cantidades de midazolam en la leche humana.

**Biotransformación**

El midazolam se elimina casi por completo por biotransformación. Se ha estimado que la fracción de la dosis extraída por el hígado es del 30-60%. El midazolam es hidroxilado por la isoenzima del citocromo P450 3A4 y el principal metabolito urinario y plasmático es el alfa-hidroximidazolam. Después de la administración **por vía bucal** en niños, el área bajo la relación de curva para alfa-hidroximidazolam a midazolam es 0,46.

En un estudio farmacocinético poblacional, los niveles de metabolitos se muestran más altos en pacientes pediátricos más jóvenes que mayores y, por lo tanto, es probable que sean más importantes en niños que en adultos.

**Eliminación**

El aclaramiento plasmático de midazolam en niños después de la administración **por vía bucal** es de 30 mL/Kg/min. Las semividas de eliminación inicial y terminal son de 27 y 204 minutos, respectivamente. El midazolam se excreta principalmente por vía renal (60-80% de la dosis inyectada) y se recupera como alfa-hidroximidazolam glucuroconjugado. Menos del 1% de la dosis se recupera en la orina como medicamento sin cambios.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MIDAZOLAM SOLUCIÓN BUCAL 5 mg/1 mL**

Farmacocinética en poblaciones especiales.

***Obesidad e***

La **semi**vida media es mayor en pacientes obesos que en pacientes no obesos (5,9 versus 2,3 horas). Esto se debe a un aumento de aproximadamente el 50% en el volumen de distribución corregido para el peso corporal total. El aclaramiento no es significativamente diferente en pacientes obesos y no obesos.

***Insuficiencia hepática***

La vida media de eliminación en pacientes cirróticos puede ser mayor y el aclaramiento menor en comparación con aquellos en voluntarios sanos (ver sección 4.4).

***Insuficiencia renal***

La vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia renal crónica es similar a la de voluntarios sanos. La vida media de eliminación del midazolam se prolonga hasta seis veces en los pacientes críticos.

***Insuficiencia cardíaca***

La vida media de eliminación es mayor en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva en comparación con la de sujetos sanos (ver sección 4.4).

***Exposición después de una segunda dosis en el mismo episodio de crisis convulsiva***

Los datos de exposición simulada muestran que el AUC **total** se duplica aproximadamente cuando se administra una segunda dosis a los 10, 30 y 60 minutos después de la primera dosis. Una segunda dosis a los 10 minutos da como resultado un aumento significativo en la C<sub>máx</sub> media de entre 1,7 a 1,9 veces. A los 30 y 60 minutos, ya se ha producido una eliminación significativa del midazolam y, por lo tanto, el aumento de la C<sub>máx</sub> media es menos pronunciado; 1,3 a 1,6 y 1,2 a 1,5 veces, respectivamente. (Ver sección 4.2).

**Datos preclínicos de seguridad**

En un estudio de fertilidad en ratas, los animales dosificaron hasta diez veces la dosis clínica, no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad.

No hay otros datos preclínicos de relevancia para el prescriptor que sean adicionales a los ya incluidos en otras secciones de la ficha técnica.

**6. DATOS FARMACÉUTICOS**

**6.1. Lista de excipientes**

Cloruro de sodio

Agua **purificada**.

Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)

Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH)

**6.2 Naturaleza y contenido del envase**

Jeringa **para uso** oral ámbar **prellenada** sin aguja (polipropileno) con émbolo (polipropileno) y tapa final (polietileno de alta densidad) empaquetada en un tubo protector de plástico con tapa.

Potencia	Volumen de solución	Volumen Jeringa	Rango edad	Color etiqueta
2,5 mg	0,5 mL	1 mL	3 meses a < 1 año	Amarilla
5 mg	1 mL	3 mL	1 año a < 5 años	Azul
7,5 mg	1,5 mL	3 mL	5 años a < 10 años	<b>Morado</b>

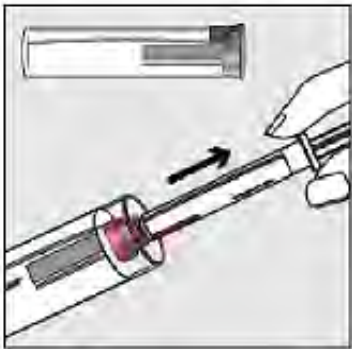
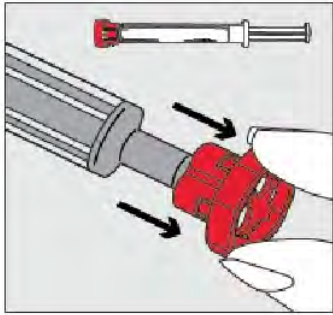
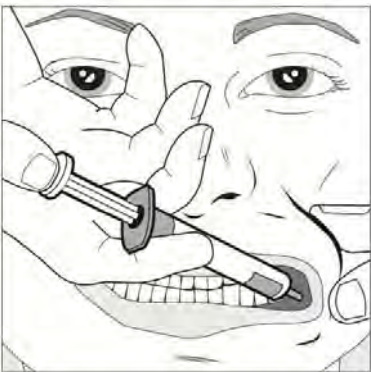
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**MIDAZOLAM SOLUCIÓN BUCAL 5 mg/1 mL**

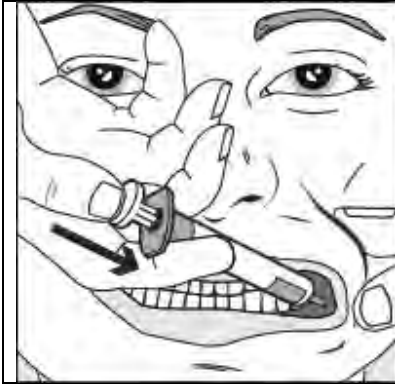
10 mg	2 mL	3 mL	10 años a < 18 años	<b>Naranja</b>
-------	------	------	---------------------	----------------

MIDAZOLAM solución **bucal** está disponible en estuches que contienen **X** jeringas **prellenadas**.  
 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

**Administración de MIDAZOLAM SOLUCIÓN BUCAL**

MIDAZOLAM solución **bucal** no es para uso intravenoso.

<p>Paso 1</p> 	<p>Sujete el tubo de plástico, rompa el sello en un extremo y retire la tapa. Saque la jeringa del tubo.</p>
<p>Paso 2</p> 	<p>Retire la tapa roja de la punta de la jeringa y deséchela de manera segura.</p>
<p>Paso 3</p> 	<p>Usando el dedo y el pulgar pellizcar suavemente y tirar de la mejilla del niño. Coloque la punta de la jeringa en la parte posterior del espacio entre el interior de la mejilla y la encía inferior.</p>
<p>Paso 4</p>	<p>Presione lentamente el émbolo de la jeringa hasta que se detenga.</p> <p>La cantidad total de solución debe insertarse lentamente en el espacio entre la encía y la mejilla (cavidad bucal).</p>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
MIDAZOLAM SOLUCIÓN BUCAL 5 mg/1 mL**

Si lo prescribe su médico (para volúmenes más grandes y/o pacientes más pequeños), puede administrar aproximadamente la mitad de la dosis lentamente en un lado de la boca y luego en el otro lado de la boca del niño.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

**6.3 Precauciones especiales de conservación**

Mantener el envase en un lugar fresco y seco, protegido de la luz solar, y a una temperatura inferior a **De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**

**7. Nombre y dirección del fabricante**

**Laboratorio** Liconsa **S.A.**

Avda. Miralcampo, 7, Pol. Ind. Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares  
Guadalajara – España.