

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dormicum 7,5 mg comprimidos recubiertos con película.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 7,5 mg de midazolam.

Excipientes: 92,6 mg de lactosa anhidra, 25 mg de almidón de maíz pregelatinizado y otros.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos de Dormicum: Con forma ovalada, biconvexa, de color blanco, con el grabado 7.5 en una cara y una ranura en la otra.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento a corto plazo del insomnio en adultos y niños mayores de 12 años.

Las benzodiazepinas sólo están indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Vía oral.

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. En general, la duración del tratamiento varía desde unos cuantos días hasta un máximo de 2 semanas.

En algunos casos, es necesario extender el tratamiento más allá del período máximo; en estas circunstancias, hay que revisar previamente la situación clínica del enfermo. Dormicum debe administrarse inmediatamente antes de dormir debido a su rápido comienzo de acción.

Dormicum puede tomarse en cualquier momento del día, asegurando que el paciente pueda tener al menos 7-8 horas de sueño sin ser molestado.

El proceso de reducción gradual de la dosis se debe ajustar en cada paciente. El tratamiento con Dormicum no debe ser suspendido de forma brusca. (Ver sección 4.8).

## Posología

Rango posológico: 7,5 – 15 mg al día.

El tratamiento debe iniciarse con la dosis mínima recomendada. Nunca debe excederse la dosis máxima porque aumenta el riesgo de reacciones adversas del SNC incluyendo probablemente depresión cardiovascular y respiratoria clínicamente relevante.

### Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada y/o debilitados

La dosis recomendada en pacientes de edad avanzada y/o debilitados es de 7,5 mg al día.

El efecto sedante fue mayor en los pacientes ancianos, por lo que también pueden tener un mayor riesgo de depresión cardio-respiratoria. Por consiguiente, Dormicum debe utilizarse con mucha precaución en estos pacientes, y se debe considerar la administración de una dosis menor si fuera necesario.

Pacientes con insuficiencia hepática

Pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con Dormicum (ver sección 4.3 Contraindicaciones). En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe considerar la dosis más baja posible, sin exceder de 7,5 mg (ver sección 5.2 Farmacocinética en situaciones especiales).

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave Dormicum puede producir una sedación más prolongada y pronunciada incluyendo probablemente depresión cardiovascular y respiratoria clínicamente relevante. Por consiguiente Dormicum debe dosificarse con precaución en este grupo de pacientes y ajustarse para el efecto deseado.

Se debe considerar la dosis más baja posible, sin exceder 7,5 mg (ver sección 5.2 Farmacocinética en situaciones especiales).

Hay una mayor probabilidad de reacciones adversas en pacientes con enfermedad renal grave.

### *Población pediátrica*

Dormicum comprimidos no debe administrarse a niños de 12 años o menos porque la dosis de los comprimidos no permite una dosificación apropiada para esta población de pacientes.

### Forma de administración

Los comprimidos deben ingerirse enteros con algún líquido.

## **4.3. Contraindicaciones**

Dormicum no debe usarse en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida 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 (las benzodiazepinas no están indicadas para tratar a pacientes con insuficiencia hepática grave ya que puede provocar encefalopatía)
- Dormicum comprimidos no debe administrarse a niños de 12 años o menos porque la dosis de los comprimidos no permite una dosificación apropiada para esta población de pacientes.
- Dormicum comprimidos no debe administrarse a pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con inhibidores o inductores muy fuertes de CYP3A (ketoconazol, itraconazol,

voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo las formulaciones de inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir y los inhibidores de la proteasa del VHC como boceprevir y telaprevir (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Debe informarse a los pacientes de las siguientes advertencias y precauciones:

##### *Tolerancia*

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede producirse una cierta pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos de las benzodiazepinas de corta duración de acción.

##### *Dependencia*

El tratamiento con Dormicum puede conducir al desarrollo de dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración de tratamiento; también es mayor en pacientes con antecedentes de alcoholismo y/o drogadicción.

##### *Abstinencia*

El síndrome de abstinencia puede consistir en cefaleas, diarreas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, el ruido y contacto físico, alucinaciones o convulsiones.

El riesgo de síndrome de abstinencia / insomnio de rebote es mayor tras finalizar el tratamiento bruscamente, por lo que se recomienda disminuir gradualmente la dosis (ver sección 4.2).

##### *Duración del tratamiento*

La duración del tratamiento con benzodiazepinas hipnóticas debe ser lo más corta posible (ver sección 4.2) y no debe exceder de 2 semanas. El proceso de reducción gradual de la dosis se debe ajustar en cada paciente. Nunca debe prolongarse el tratamiento más de este periodo sin una reevaluación de la situación del paciente.

##### *Insomnio de rebote*

Cuando se interrumpe el tratamiento con Dormicum, el insomnio puede reaparecer, posiblemente con una mayor intensidad que antes de empezar el tratamiento (“insomnio de rebote”). El insomnio de rebote, un síndrome de carácter transitorio, puede estar acompañado de otras reacciones incluyendo cambios de humor, ansiedad e intranquilidad. El riesgo de un fenómeno de rebote es mayor tras finalizar el tratamiento bruscamente. Por consiguiente se recomienda disminuir gradualmente la dosis de Dormicum (ver sección 4.8).

Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo disminuir la dosis progresivamente. Además es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación.

Al utilizar benzodiazepinas de acción corta, puede suceder que el cuadro de retirada se manifieste con niveles plasmáticos terapéuticos, especialmente si la dosis utilizada era alta.

##### *Amnesia*

Dormicum puede causar amnesia anterógrada, lo que ocurre más frecuentemente en las primeras horas tras ingerir el medicamento. Con el fin de disminuir el riesgo asociado, los pacientes deben asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 7-8 horas (ver sección 4.8).

##### *Efectos residuales*

En pacientes estándar tras la administración oral de Dormicum, no se observa efecto residual ya que la dosis no puede ser mayor de 15 mg/día y al paciente se le asegura al menos de 7 a 8 horas de sueño sin ser molestado. Esto se confirma mediante la observación clínica utilizando métodos farmacológicos sensibles.

#### *Reacciones psiquiátricas y paradójicas*

Las benzodiazepinas pueden producir reacciones paradójicas tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, ansiedad y más raramente delirios, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento.

Estas reacciones son más frecuentes en los ancianos.

#### *Grupos especiales de pacientes*

En pacientes ancianos y/o debilitados, así como en pacientes con insuficiencia cardiovascular o respiratoria, la dosis recomendada es de 7,5 mg. Estos pacientes pueden ser más sensibles a los efectos adversos clínicos del midazolam tales como depresión cardiorrespiratoria. Por lo tanto Dormicum debe utilizarse con mucha precaución en estos grupos de pacientes y se debe considerar la administración de una dosis menor si fuera necesario (ver sección 4.2).

Las instrucciones posológicas para pacientes con insuficiencia hepática y/o renal se describen en la sección 4.2.

Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica. Las benzodiazepinas no deben utilizarse solas para el tratamiento de la depresión o de la ansiedad asociada a depresión (riesgo de suicidio).

#### *Uso concomitante de alcohol/depresores del SNC*

Debe evitarse el uso concomitante de Dormicum con alcohol y/o depresores del SNC. Este uso concomitante puede aumentar los efectos clínicos de Dormicum incluyendo posiblemente sedación intensa que puede resultar en coma o muerte, depresión respiratoria clínicamente relevante y/o cardiovascular (ver sección 4.5).

#### *Antecedentes de alcoholismo o drogadicción*

Dormicum debe evitarse en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

#### *Coadministración con medicamentos que alteran la actividad del CYP3A*

La farmacocinética del midazolam se ve alterada en pacientes que reciben de forma concomitante compuestos que inhiben o inducen el CYP3A. Como consecuencia, los efectos clínicos y los efectos adversos pueden verse aumentados o disminuidos (ver sección 4.5).

#### *Intolerancia a la lactosa*

Dormicum 7,5 mg comprimidos contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

### ***Interacción farmacocinética (ver sección 4.3 y 4.4)***

Midazolam es metabolizado casi exclusivamente por el citocromo P450 3A (CYP3A4 y CYP3A5). Los inhibidores e inductores de CYP3A tienen el potencial de incrementar y disminuir las concentraciones plasmáticas y, posteriormente, los efectos clínicos de midazolam. Ningún otro mecanismo que la

modulación de la actividad de CYP3A se ha probado como fuente para una interacción farmacocinética medicamento-medicamento clínicamente relevante. No se conoce que midazolam afecte a la farmacocinética de otros medicamentos.

Cuando se coadministra con un inhibidor del CYP3A, los efectos clínicos del midazolam oral pueden verse aumentados así como prolongarse su efecto en el tiempo, por lo que puede ser necesaria una dosis menor. Por el contrario, cuando se coadministra con un inductor del CYP3A, el efecto del midazolam puede verse debilitado, y puede disminuir su efecto en el tiempo, por lo que puede ser necesaria una dosis mayor.

En caso de inducción del CYP3A e inhibición irreversible (llamado inhibición basada en el mecanismo), el efecto sobre la farmacocinética del midazolam puede persistir desde varios días a varias semanas tras la administración del modulador del CYP3A. Ejemplos de mecanismos basados en inhibidores CYP3A incluyendo medicamentos antibacterianos (por ejemplo: claritromicina, eritromicina, isoniazida), antirretrovirales (por ejemplo, inhibidores de la proteasa VIH, como ritonavir, incluyendo los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir: delavirdina), bloqueantes de canales de calcio (por ejemplo: verapamilo, diltiazem), inhibidores tirosín-quinasa (por ejemplo: imatinib, lapatinib, idelalisib o moduladores del receptor de estrógeno raloxifeno).

Etinilestradiol combinado con norgestrel o gestodeno no modificaron la exposición a midazolam a niveles clínicamente significativos.

## Mecanismos que inhiben CYP3A

### *Clasificación de los inhibidores CYP3A*

Los inhibidores CYP3A pueden clasificarse de acuerdo a la intensidad de su efecto inhibitorio y a la importancia de las modificaciones clínicas que se producen cuando se coadministran con midazolam oral:

- **Inhibidores muy potentes:** El AUC del midazolam aumenta más de 10 veces. Los siguientes medicamentos se incluyen dentro de esta categoría: por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir:

***Está contraindicada la administración concomitante de midazolam por vía oral con inhibidores muy fuertes del CYP3A (ver sección 4.3).***

- **Inhibidores potentes:** El AUC del midazolam aumenta de 5 a 10 veces. Los siguientes medicamentos se incluyen dentro de esta categoría: por ejemplo, altas dosis de claritromicina, inhibidores tirosín-quinasa (como idelalisib) e inhibidores de la proteasa de VHC boceprevir y telaprevir.

***Está contraindicada la administración concomitante de midazolam por vía oral con boceprevir y telaprevir (ver sección 4.3).***

- **Inhibidores moderados:** El AUC del midazolam aumenta de 2 a 5 veces. Los siguientes medicamentos se incluyen dentro de esta categoría: fluconazol, telitromicina, eritromicina, diltiazem, verapamilo, nefazodona, antagonistas receptores NK1 (aprepitant, netupitant, casopitant) tabimorelina, posaconazol.

Los pacientes que reciben midazolam con inhibidores potentes y moderados de CYP3A requieren una evaluación cuidadosa porque las reacciones adversas de midazolam pueden potenciarse (ver sección 4.4).

- **Inhibidores débiles:** El AUC del midazolam aumenta de 1,25 a menos de 2 veces. Los siguientes medicamentos y fitoterápicos se incluyen dentro de esta categoría, por ejemplo: fentanilo, roxitromicina, cimetidina, ranitidina, fluvoxamina, bicalutamida, propiverina, everolimus,

ciclosporina, simeprevir, zumo de pomelo, echinacea purpurea, berberina contenida también en sello de oro.

*La administración concomitante de midazolam con inhibidores débiles del CYP3A generalmente no suele producir un cambio relevante en el efecto clínico del midazolam.*

### **Medicamentos inductores del CYP3A**

Los pacientes que reciben midazolam en combinación con inductores del CYP3A pueden requerir una dosis más alta de midazolam, en concreto si se coadministra midazolam con inductores potentes del CYP3A. Los siguientes medicamentos son inductores potentes del CYP3A ( $\geq 80\%$  disminución del AUC): rifampicina, carbamazepina, fenitoína, enzalutamida y mitotano con su efecto inductor de CYP3A4 de larga duración, mientras que entre los inductores moderados del CYP3A (50-80% disminución de AUC) se incluye la hierba de San Juan y entre los inductores débiles (20-50% disminución de AUC) se incluyen efavirenz, clobazam, ticagrelor, vemurafenib, quercetina y ginseng Panax.

### **Interacción farmacodinámica**

La coadministración del midazolam con otros agentes sedantes/hipnóticos, incluyendo alcohol, tiene probablemente como resultado un aumento de los efectos sedantes/hipnóticos. Ejemplos incluidos: opiáceos/opioides (cuando se utilicen como analgésicos, antitusivos o tratamientos sustitutivos), antipsicóticos, otras benzodiazepinas utilizadas como ansiolíticos o hipnóticos, barbitúricos, propofol, ketamina, etomidato; antidepresivos sedantes, antihistamínicos y medicamentos antihipertensivos de acción central. El midazolam disminuye la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos inhalados.

Cuando se coadministra midazolam con depresores del SNC incluyendo el alcohol, también puede producirse un aumento de los efectos adversos tales como la sedación y depresión cardiorrespiratoria. Debe evitarse el alcohol en pacientes que reciben midazolam (ver sección 4.4).

Ver sección 4.9 para las advertencias sobre otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol.

Los medicamentos que aumentan el estado de alerta/memoria tales como la fisostigmina, inhibidor de la acetilcolinesterasa (AChE), revierten los efectos hipnóticos del midazolam. De la misma manera, 250 mg de cafeína revierten en parte el efecto sedante del midazolam.

En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.

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

No existen datos suficientes para valorar la seguridad de midazolam en el embarazo y en la lactancia.

Se debe evitar el uso de benzodiazepinas durante el embarazo a menos que no exista otra alternativa más segura.

Se ha sugerido un incremento del riesgo de malformaciones congénitas asociadas con el uso de benzodiazepinas durante el primer trimestre de embarazo.

Si el producto se prescribe a una mujer que pudiera quedarse embarazada durante el tratamiento, a la hora de planificar un embarazo o de detectar que está embarazada, deberá contactar con su médico para proceder a la retirada del tratamiento.

Se han notificado irregularidades en la frecuencia cardíaca del feto, hipotonía, dificultades de succión e hipotermia y depresión respiratoria moderada en el neonato debido a la administración de midazolam en el último trimestre del embarazo o a altas dosis durante el parto.

Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas de forma crónica durante el último periodo del embarazo pueden desarrollar dependencia física, pudiendo desencadenarse un síndrome de abstinencia en el período postnatal.

Debido a que las benzodiazepinas se excretan por la leche materna, su uso está contraindicado en madres lactantes.

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

La capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria puede verse negativamente afectada por la sedación, amnesia, dificultad en la concentración y deterioro de la función muscular que pueden aparecer como consecuencia del tratamiento. Antes de recibir Dormicum se debe advertir al paciente de no conducir ni utilizar maquinaria pesada hasta su completa recuperación. El médico debe decidir cuándo se pueden retomar estas actividades.

Además, los periodos de sueño insuficientes o el consumo de alcohol pueden incrementar el deterioro del estado de alerta (ver sección 4.5. Interacciones).

#### 4.8. Reacciones adversas

Se han notificado (*frecuencia desconocida, no se puede estimar a partir de los datos disponibles*) las siguientes reacciones adversas cuando se administra midazolam por vía oral:

Las categorías de las frecuencias son las siguientes:

Muy frecuentes:  $\geq 1/10$

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

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

Raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$

Muy raras:  $< 1/10.000$

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

<i>Trastornos del sistema inmunológico:</i>	
frecuencia no conocida	Hipersensibilidad, angioedema
<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	
frecuencia no conocida	Estados de confusión***, desorientación, alteraciones emocionales y del humor***  Trastornos de la libido  Depresión (la utilización de benzodiazepinas puede desenmascarar una depresión preexistente)  Intranquilidad*, agitación*, hiperactividad*, nerviosismo*, ansiedad*, irritabilidad*, agresividad*, ira*, pesadillas*, sueños anormales*, alucinaciones*, comportamiento inadecuado  Dependencia física y síndrome de retirada Abuso



<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
frecuencia no conocida	Somnolencia***, cefalea***, vértigos***, disminución de la alerta***, ataxia***  Sedación (post-quirúrgica)  Amnesia anterógrada**
<i>Trastornos oculares</i>	
frecuencia no conocida	Diplopía***
<i>Trastornos cardiacos</i>	
frecuencia no conocida	Parada cardíaca, insuficiencia cardíaca, síndrome de Kounis*****
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
frecuencia no conocida	Debilidad muscular***
<i>Trastornos respiratorios</i>	
frecuencia no conocida	Depresión respiratoria
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
frecuencia no conocida	Alteraciones gastrointestinales
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
frecuencia no conocida	Alteraciones cutáneas
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
frecuencia no conocida	Fatiga***
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	
frecuencia no conocida	Caídas, fracturas*****

**Dependencia:** el uso de midazolam (incluso a dosis terapéuticas) puede desarrollar dependencia física. La interrupción brusca del tratamiento puede provocar síndrome de abstinencia o efecto de rebote como insomnio de rebote, cambios de humor, ansiedad e inquietud (ver advertencias y precauciones especiales de empleo). Puede desarrollarse dependencia psicológica. Se han notificado casos de abuso en personas politoxicómanas (ver sección 4.4).

\*Se han notificado este tipo de reacciones paroxísticas. Si este fuese el caso se debe interrumpir el uso del fármaco. Es más frecuente la aparición de estos efectos en pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

\*\* La amnesia anterógrada puede aparecer a dosis terapéuticas. El riesgo aumenta a dosis más altas. Los efectos anestésicos pueden estar asociados con un comportamiento inapropiado (ver sección 4.4).

\*\*\* Estos efectos se producen predominantemente al comienzo del tratamiento y desaparecen generalmente con la administración repetida.

\*\*\*\* El riesgo de caídas y fracturas es mayor en aquellos pacientes que tomen concomitantemente otros sedantes (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.

\*\*\*\*\* Especialmente tras la administración parenteral.



### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano:

[www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

## **4.9. Sobredosis**

### *Síntomas*

Las benzodiazepinas producen frecuentemente somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo. La sobredosis de Dormicum rara vez amenaza la vida si sólo se toma este medicamento, pero puede producir arreflexia, apnea, hipotonía, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y en raros casos coma. Si se produce un coma, normalmente dura unas horas pero se puede prolongar y hacer cíclico, especialmente en pacientes ancianos. Los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas son más graves en pacientes con enfermedad respiratoria.

Las benzodiazepinas potencian los efectos de otros depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol.

### *Tratamiento*

Se deben monitorizar las constantes vitales del paciente y establecer medidas de soporte en función de su estado clínico. En especial, algunos pacientes pueden requerir un tratamiento sintomático para paliar los efectos cardiorrespiratorios o los efectos sobre el sistema nervioso central causados por la sobredosis.

Para prevenir una absorción posterior del medicamento se debe utilizar un método apropiado como p.ej. el tratamiento con carbón activo en las primeras 1-2 horas. Si se usa carbón activo es imprescindible mantener las vías respiratorias despejadas en pacientes somnolientos. Como medida excepcional se podría considerar el lavado gástrico en casos de sobredosis por ingestión concomitante de varios medicamentos.

Si la depresión del SNC es intensa se puede considerar el uso de flumazenilo (Anexate), un antagonista benzodiazepínico. Sólo debe administrarse bajo estrecha monitorización. Tiene una semivida corta (alrededor de 1 hora), por lo tanto los pacientes a los que se les ha administrado flumazenilo requerirán monitorización después de que sus efectos hayan desaparecido. Flumazenilo debe utilizarse con extrema precaución en combinación con medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p. ej. antidepresivos tricíclicos). Consulte la ficha técnica de flumazenilo (Anexate) para más información sobre el uso correcto de este medicamento.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Hipnóticos y sedantes: derivados de las benzodiazepinas, código ATC: N05CD08.

### Mecanismo de acción

Dormicum tiene un efecto hipnótico y sedante caracterizado por un rápido inicio y una corta duración de la acción. También ejerce efectos ansiolíticos, relajantes musculares y antiepilépticos. Dormicum afecta a la función psicomotriz tras la administración de una única y/o múltiples dosis pero produce mínimos cambios hemodinámicos.

### Efectos farmacodinámicos

Las acciones centrales de las benzodiazepinas están medidas a través de un aumento de la neurotransmisión GABAérgica en las sinapsis inhibitorias. En presencia de benzodiazepinas, la afinidad del receptor GABA por el neurotransmisor se aumenta a través de modulación alostérica positiva que resulta en una acción incrementada del GABA liberado en la membrana postsináptica sobre el canal iónico de cloruro aumentando su frecuencia de apertura e [hiperpolarizando](#) la [membrana celular](#).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Midazolam se absorbe rápida y completamente tras su administración vía oral.

Debido a un sustancial efecto de primer paso, la biodisponibilidad absoluta del midazolam oral oscila entre el 30-70%. Midazolam muestra una farmacocinética lineal tras dosis orales de 7,5-20 mg.

Después de la administración de una dosis de 15 mg se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 70-120 ng/ml en una hora. La ingestión de alimento prolonga el tiempo (aproximadamente en una hora) para alcanzar la concentración plasmática más alta. Esto indica una reducción de la tasa de absorción del midazolam. La semivida de absorción es de 5 a 20 minutos.

### Distribución

La distribución a tejidos del midazolam es muy rápida y en la mayoría de los casos la fase de distribución no es aparente o es prácticamente completa en 1-2 horas tras la administración oral. En estado de equilibrio, el volumen de distribución varía entre 0,7 y 1,2 l/kg. Aproximadamente del 96-98% del midazolam se une a las proteínas plasmáticas. La fracción principal de la unión a las proteínas plasmáticas se debe a la albúmina. Existe un paso lento y no significativo del midazolam hacia el líquido cefalorraquídeo. En humanos el midazolam ha mostrado que atraviesa la placenta lentamente y entra en la circulación fetal. En la leche materna se encuentran pequeñas cantidades de midazolam. Midazolam no es un sustrato para transportadores de medicamentos de tipo glicoproteína P.

### Metabolismo o Biotransformación

El midazolam se elimina casi por completo por biotransformación. El midazolam es hidroxilado por la isoenzima del citocromo P450 CYP3A. Las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5 participan activamente en las dos rutas claves para el metabolismo hepático oxidativo del midazolam. El metabolismo de midazolam tras administración oral depende, en un grado comparable, de CYP3A intestinal y hepático.

Hay dos principales metabolitos oxidados, el 1'-hidroximidazolam (también llamado  $\alpha$ -hidroximidazolam) y el 4-hidroximidazolam. El 1'-hidroximidazolam es el principal metabolito en plasma y en orina. Las concentraciones plasmáticas del 1'-hidroximidazolam pueden alcanzar el 30-50% del compuesto inicial. El 1'-hidroximidazolam es farmacológicamente activo y contribuye significativamente (alrededor de un 34%) a los efectos del midazolam oral.

### Eliminación

En voluntarios jóvenes sanos, la semivida de eliminación del midazolam oscila desde 1,5 a 2,5 horas. La semivida de eliminación intrínseca de 1'-hidroximidazolam es inferior a 1 hora. En orina se excreta como fármaco inalterado menos del 1% de la dosis administrada. Del 60 al 80% de la dosis es glucuronizado y se

excreta en la orina como conjugado del 1'-hidroximidazolam. El midazolam es un medicamento que no se acumula en el organismo cuando se administra una vez al día. La administración repetida de midazolam no produce inducción enzimática.

#### Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

##### ***Farmacocinética en poblaciones especiales***

###### *Pacientes de edad avanzada*

La semivida de eliminación del midazolam en varones mayores de 60 años aumentó significativamente 2,5 veces en comparación con pacientes varones jóvenes. En pacientes varones ancianos el aclaramiento total del midazolam se vio significativamente reducido y la biodisponibilidad oral de los comprimidos aumentó significativamente. Sin embargo, estas diferencias significativas no se observaron en mujeres ancianas en comparación con pacientes más jóvenes.

###### *Pacientes con insuficiencia hepática*

La farmacocinética del midazolam se vio significativamente modificada en pacientes con insuficiencia hepática crónica, incluyendo cirrosis hepática avanzada. En particular, la semivida de eliminación se prolongó y la biodisponibilidad absoluta del midazolam oral se vio significativamente aumentada en pacientes cirróticos en comparación con el grupo control como consecuencia de una disminución del aclaramiento hepático. Por tanto, el midazolam oral debe ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

###### *Pacientes con insuficiencia renal*

La farmacocinética del midazolam libre no se vio alterada en pacientes con insuficiencia renal crónica. El principal metabolito del midazolam el 1'-hidroximidazolam glucurónico, ligeramente activo farmacológicamente y que se excreta a través del riñón, se acumula en pacientes con insuficiencia renal aguda y grave. Esta acumulación produce una sedación prolongada. Por consiguiente, el midazolam oral debe ser administrado con precaución y valorando el efecto deseado (ver sección 4.2 Posología en poblaciones especiales).

###### *Pacientes obesos*

El volumen de distribución del midazolam aumenta en pacientes obesos. Como consecuencia, la media de la semivida de eliminación del midazolam es mayor en pacientes obesos que en pacientes no obesos (5,9 frente a 2,3 horas). La biodisponibilidad oral de los comprimidos de midazolam no fue diferente en pacientes obesos en comparación con pacientes no obesos.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No hay datos preclínicos de relevancia aparte de los ya incluidos en otras secciones de la Ficha Técnica.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

- Lactosa anhidra
- Celulosa microcristalina
- Almidón de maíz pregelatinizado
- Estearato de magnesio
- Hidroxipropilmetilcelulosa
- Talco
- Dióxido de titanio (E 171).

## **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blísters de PVC/aluminio conteniendo 20 comprimidos.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Alemania

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Nº de registro: 59.023

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la autorización de comercialización: 08/04/1991

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Agosto 2023