

Folheto informativo: Informação para o doente

Midazolam Basi 5 mg/ml solução injetável
Midazolam

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Midazolam Basi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Midazolam Basi
3. Como utilizar Midazolam Basi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar de Midazolam Basi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Midazolam Basi e para que é utilizado

O Midazolam Basi pertence à classe dos fármacos designados "hipnóticos e sedativos: derivados das benzodiazepinas".

Midazolam Basi é um medicamento indutor do sono de ação curta que está indicado:

Em adultos:

- Sedação consciente antes e durante procedimentos de diagnósticos ou terapêuticos, com ou sem anestesia local.
- Anestesia:
- Pré-medicação antes da indução da anestesia;
- Indução da anestesia;
- Como componente sedativo em anestesia combinada.
- Sedação em unidade de cuidados intensivos.

Em crianças:

- Sedação consciente antes e durante procedimentos de diagnósticos ou terapêuticos, com ou sem anestesia local.
- Anestesia:
- Pré-medicação antes da indução da anestesia.
- Sedação em unidade de cuidados intensivos.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Midazolam Basi

Não utilize Midazolam Basi:

- em caso de hipersensibilidade às benzodiazepinas ou a qualquer outro excipiente de Midazolam Basi;
- para sedação consciente em doentes com insuficiência respiratória grave ou depressão respiratória aguda.

Tome especial cuidado com Midazolam Basi:

O midazolam só deverá ser utilizado quando existirem condições para a prática de técnicas de reanimação, adequadas à idade e tamanho do doente, uma vez que a administração intravenosa de midazolam pode deprimir a contratilidade do miocárdio e causar apneia. Em ocasiões raras, ocorreram acontecimentos adversos graves do foro cardiorrespiratório, incluindo depressão respiratória, apneia, paragem respiratória e/ou paragem cardíaca. Estes incidentes que põem a vida em risco ocorrem com maior probabilidade quando a injeção é administrada com demasiada rapidez ou quando é administrada uma dose elevada.

Os doentes pediátricos com idade inferior a 6 meses são particularmente vulneráveis à obstrução das vias aéreas e à hipoventilação, pelo que é essencial uma titulação com pequenos incrementos até à obtenção do efeito clínico e uma monitorização cuidadosa da frequência respiratória e da saturação em oxigénio.

Quando o midazolam é utilizado em pré-medicação, é mandatória uma observação adequada do doente após administração, uma vez que a sensibilidade inter-individual varia e podem ocorrer sintomas de sobredosagem.

Deve ser tida especial precaução ao administrar-se o midazolam a doentes de alto risco:

- adultos com idade superior a 60 anos;
- doentes crónicos ou debilitados, por exemplo:
- doentes com insuficiência respiratória crónica;
- doentes com insuficiência renal crónica, insuficiência hepática ou insuficiência cardíaca;
- doentes pediátricos, particularmente os doentes com instabilidade cardiovascular.

Estes doentes de alto risco requerem doses mais baixas (ver "Como utilizar Midazolam Basi") e vigilância constante dos sintomas precoces de alteração das funções vitais.

As benzodiazepinas devem ser utilizadas com extrema precaução em doentes com história clínica de dependência de álcool ou abuso de drogas.

À semelhança do que acontece com outros fármacos com propriedades depressoras do sistema nervoso central e/ou relaxantes musculares deve ter-se especial precaução aquando da administração de midazolam a doentes com miastenia gravis.

Tolerância

Foi relatada alguma perda de eficácia quando o midazolam foi utilizado na sedação prolongada na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI).

Dependência

Quando o midazolam é utilizado na sedação prolongada na UCI, deve ter-se em consideração a possibilidade de desenvolvimento de dependência do midazolam. O risco de dependência aumenta com a dose e com a duração do tratamento.

Sintomas de privação

Durante o tratamento prolongado com midazolam na UCI, pode desenvolver-se dependência física. Assim, a suspensão abrupta do tratamento far-se-á acompanhada de sintomas de privação. Podem ocorrer os seguintes sintomas: cefaleias, dores musculares, ansiedade, tensão, inquietude, confusão, irritabilidade, insónia rebound, alteração do humor, alucinações e convulsões. Uma vez que o risco de ocorrência de sintomas de privação é maior após descontinuação abrupta do tratamento, recomenda-se a diminuição gradual da dose.

Amnésia

O midazolam causa amnésia anterógrada (por vezes este efeito é muito desejável, particularmente a amnésia antes e durante a intervenção cirúrgica ou de diagnóstico) cuja duração está diretamente relacionada com a dose administrada. A amnésia prolongada pode constituir um problema para doentes em ambulatório, para os quais se prevê alta após a intervenção. Após administração de midazolam por via parentérica, o doente só deverá ter alta do hospital ou consultório, se sair acompanhado.

Reações paradoxais

Tem sido relatada a ocorrência de reações paradoxais com o midazolam, tais como agitação, movimentos involuntários (incluindo convulsões tónico-clónicas e tremor muscular), hiperatividade, hostilidade, crise de fúria, agressividade, excitação paroxística e agressão. Estas reações podem ocorrer com doses elevadas e/ou quando a injeção é administrada rapidamente. A maior incidência destas reações foi reportada entre as crianças e os idosos.

Eliminação prolongada do midazolam

A eliminação do midazolam pode ser alterada em doentes que estejam a receber compostos que inibam ou induzam o CYP3A4 (ver Tomar Midazolam Basi com outros medicamentos).

A eliminação de midazolam pode também ser prolongada em doentes com disfunção hepática, baixo débito cardíaco e em recém-nascidos.

Recém-nascidos e prematuros

Devido ao risco aumentado de apneia, aconselha-se extrema precaução aquando da sedação de prematuros ou de bebés que nasceram prematuramente. Requer-se uma monitorização cuidadosa da frequência respiratória e da saturação em oxigénio.

Deve ser evitada a injeção rápida na população neonatal.

Os recém-nascidos apresentam um funcionamento orgânico insuficiente ou imaturo, sendo também vulneráveis aos efeitos respiratórios profundos e/ou prolongados do midazolam.

Foram reportados acontecimentos adversos hemodinâmicos em doentes pediátricos com instabilidade cardiovascular, pelo que a administração intravenosa rápida deve ser evitada nesta população.

Tomar Midazolam Basi com outros medicamentos:

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos sem receita médica.

O metabolismo do midazolam é quase exclusivamente mediado pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 (CYP450). Os inibidores (ver "Tome especial cuidado com

Midazolam Basi") e indutores do CYP3A4 e também outras substâncias ativas (ver abaixo), podem provocar interações medicamentosas com o midazolam.

Uma vez que o midazolam sofre um significativo efeito de primeira passagem, o midazolam administrado por via parentérica será, teoricamente, menos afetado pelas interações metabólicas e as consequências clínicas relevantes serão limitadas.

Itraconazol, fluconazol e cetoconazol:

A administração concomitante de midazolam por via oral e de alguns antifúngicos azol (itraconazol, fluconazol, cetoconazol) aumentou marcadamente a concentração plasmática de midazolam, prolongou a semivida de eliminação e conduziu a um maior comprometimento dos resultados dos testes de avaliação da psicoseção. As semividas de eliminação aumentaram, aproximadamente, de 3 para 8 horas.

Quando se administrou uma dose única de midazolam em bólus para uma sedação de curta duração, o efeito de midazolam não foi aumentado nem prolongado de forma clinicamente significativa pelo itraconazol, pelo que não é necessária uma redução da dose. No entanto, a administração de doses mais elevadas ou de perfusões de longa duração de midazolam a doentes em tratamento com itraconazol, fluconazol ou cetoconazol, por exemplo em tratamentos nos cuidados intensivos, pode resultar em efeitos hipnóticos prolongados, num possível atraso da recuperação e numa possível depressão respiratória, o que exige o ajuste da dose.

Verapamil e diltiazem

Não existem estudos de interação in vivo disponíveis com o midazolam administrado por via intravenosa e o verapamil ou diltiazem.

No entanto, como esperado, a farmacocinética do midazolam administrado por via oral varia de um modo clinicamente significativo quando este é associado a estes bloqueadores dos canais de cálcio, designadamente com valores de semivida e de concentração plasmática máxima de quase o dobro, resultando num desempenho fortemente reduzido nos testes de avaliação da função cognitiva e da coordenação e dando origem a uma sedação profunda. Quando se utiliza o midazolam por via oral, um ajuste da dose é normalmente recomendado. Apesar de não ser esperada nenhuma interação clinicamente significativa utilizando midazolam em sedação de curta duração, deve ter-se cuidado se o midazolam, administrado por via intravenosa, for administrado concomitantemente com verapamil ou diltiazem.

Antibióticos macrólidos: Eritromicina e claritromicina

A administração concomitante de midazolam por via oral e eritromicina ou claritromicina aumentou significativamente a AUC de midazolam em cerca de 4 vezes, e mais do que duplicou a semivida de eliminação do midazolam, dependendo do estudo. Foram observadas alterações marcadas nos testes de avaliação psicomotora e é aconselhável um ajuste da dose de midazolam, se este for administrado oralmente, devido a uma recuperação significativamente mais lenta.

Quando se administrou uma única dose de midazolam em bólus, para sedação de curta duração, o efeito do midazolam não aumentou nem se prolongou de forma clinicamente significativa devido à eritromicina, apesar de se ter registado uma diminuição significativa na depuração plasmática.

Deve ter-se cuidado na administração intravenosa do midazolam concomitantemente com eritromicina ou claritromicina. Não foi registada nenhuma interação clinicamente significativa entre o midazolam e outros antibióticos macrólidos.

Cimetidina e ranitidina

A administração concomitante de midazolam intravenoso e cimetidina (em doses iguais ou superiores a 800 mg/dia) aumentou ligeiramente a concentração plasmática no estado de equilíbrio do midazolam, o que possivelmente poderá levar a uma recuperação mais tardia, enquanto que a coadministração de ranitidina não provocou nenhum efeito. A cimetidina e a ranitidina não afetam o perfil farmacocinético do midazolam administrado por via oral. Estes dados indicam que midazolam pode ser administrado por via intravenosa em associação com as doses usuais de cimetidina (i.e. 400 mg/dia) ou de ranitidina sem necessidade de ajuste posológico.

Saquinavir

A coadministração de uma dose única de 0,05 mg/Kg de midazolam por via intravenosa, 3 a 5 dias após a administração de saquinavir (1200 mg, 3 vezes por dia) a 12 voluntários saudáveis, diminuiu a depuração do midazolam em cerca de 56 % e aumentou a semivida de eliminação de 4,1 para 9,5 horas. Apenas os efeitos subjetivos do midazolam (escalas visuais análogas com a designação "efeito cumulativo do fármaco") foram intensificados pelo saquinavir.

Assim, o midazolam em dose única por bólus intravenoso, pode ser administrado em associação com o saquinavir. No entanto, para evitar um atraso na recuperação, recomenda--se uma redução da dose total do midazolam administrado em perfusão prolongada (ver "Tome especial cuidado com Midazolam Basi").

Outros inibidores da protease: ritonavir, indinavir, nelfinavir e amprenavir

Não existem estudos de interação in vivo disponíveis realizados com midazolam, administrado por via intravenosa e outros inibidores da protease. Considerando que o saquinavir tem, entre todos os inibidores da protease, o menor potencial inibitório do CYP3A4, o midazolam deverá ser sistematicamente reduzido no decurso de perfusões prolongadas, quando administrado em associação com inibidores da protease, à exceção do saquinavir.

Depressores do SNC

Outros fármacos sedativos podem potenciar os efeitos do midazolam.

As classes farmacológicas de depressores do SNC incluem os opiáceos (quando utilizados como analgésicos, antitússicos ou tratamentos de substituição), os antipsicóticos, outras benzodiazepinas utilizadas como ansiolíticos ou hipnóticos, o fenobarbital, os antidepressivos sedativos, os anti-histamínicos e os fármacos anti-hipertensores de ação central.

Deverá ter-se em consideração a ocorrência de sedação adicional quando o midazolam é administrado em associação com outros fármacos sedativos.

Além disso, deverá monitorizar-se em especial o aumento adicional da depressão respiratória em caso de tratamento concomitante com opiáceos, fenobarbital ou benzodiazepinas.

O álcool pode potencializar o efeito sedativo do midazolam. Deve evitar-se vigorosamente a ingestão de álcool, no caso de administração de midazolam.

A utilização concomitante de Midazolam Basi e opioides (analgésicos potentes, medicamentos para terapêutica de substituição e alguns medicamentos para a tosse) aumenta o risco de sonolência, dificuldades em respirar (depressão respiratória), coma e pode ser potencialmente fatal. Devido a esta situação, a utilização concomitante apenas deve ser considerada quando outras opções de tratamento não forem possíveis.

Contudo, se o seu médico prescrever Midazolam Basi em conjunto com opioides, a dose e a duração do tratamento concomitante devem ser limitadas pelo seu médico. Por favor informe o seu médico sobre todos os medicamentos opioides que esteja a tomar, e siga cuidadosamente as recomendações de dose do seu médico. Poderá ser útil informar amigos ou familiares para estarem atentos aos sinais e sintomas mencionados acima. Contacte o seu médico se tiver estes sintomas.

Outras interações:

A administração i.v. de midazolam reduz a concentração alveolar mínima (CAM) de anestésicos para inalação, destinados à anestesia geral.

Gravidez e Amamentação

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre o midazolam que permitam avaliar a segurança da administração durante a gravidez. Estudos realizados no animal não revelam efeitos teratogénicos, mas foi observada fetotoxicidade, tal como acontece com as outras benzodiazepinas. Não existem dados disponíveis sobre a exposição durante os dois primeiros trimestres da gravidez.

Quando se administram doses elevadas de midazolam no último trimestre de gravidez, durante o parto ou quando este foi utilizado como agente indutor da anestesia para cesarianas, registaram-se efeitos adversos, maternos e fetais (risco de aspiração na mãe, irregularidades no ritmo cardíaco do feto, hipotonia, dificuldades de sucção, hipotermia e depressão respiratória no recém-nascido).

Além disso, as crianças cujas mães tenham feito tratamento prolongado com benzodiazepinas durante o período final da gravidez podem desenvolver dependência física e apresentar algum risco de desenvolverem sintomas de privação pós-natal.

Consequentemente, o midazolam não deve ser utilizado durante a gravidez exceto quando estritamente necessário. É preferível evitar a sua utilização na cesariana.

O risco para o recém-nascido deve ser tido em conta no caso de administração de midazolam em qualquer intervenção cirúrgica próxima do final do tempo de gestação.

Amamentação

O midazolam passa para o leite materno em pequena quantidade. As mães que amamentam devem ser aconselhadas a suspender o aleitamento nas 24 horas seguintes à administração de midazolam.

Condução de veículos e utilização de máquinas:

A sedação, a amnésia, a diminuição da concentração e a diminuição da capacidade muscular podem afetar de forma adversa a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Antes da administração de Midazolam Basi, os doentes devem ser avisados de que não podem conduzir nem operar máquinas até completa recuperação. O médico deve decidir em que altura estas atividades podem ser retomadas. Recomenda-se que o doente seja acompanhado no seu regresso a casa após obtenção de alta.

Excipientes com efeito conhecido:

Midazolam Basi contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

3. Como utilizar Midazolam Basi

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Posologia habitual

O midazolam é um fármaco sedativo potente que requer titulação e administração lenta. Recomenda-se vivamente a titulação para se obter o nível de sedação pretendido de uma forma segura, de acordo com a necessidade clínica, o estado físico, a idade e a medicação concomitante. Em adultos com mais de 60 anos de idade, em doentes com doença crónica ou debilitados e em doentes pediátricos, a dose tem de ser cuidadosamente definida, tendo em consideração os fatores de risco associados a cada doente. No quadro seguinte indicam-se as posologias habituais. Informações detalhadas são fornecidas no texto seguinte ao quadro.

Indicação	Adultos < 60 anos	Adultos ≥ 60 anos/com doença crónica ou debilitados	Crianças
Sedação consciente	i.v. Dose inicial: 2 – 2,5 mg Dose de titulação: 1 mg Dose total: 3,5 – 7,5 mg	i.v. Dose inicial: 0,5-1 mg Dose de titulação: 0,5-1 mg Dose total: < 3,5 mg	i.v. em doentes com 6 meses – 5 anos de idade Dose inicial: 0,05-0,1 mg/Kg Dose total: < 6 mg i.v. em doentes com 6-12 anos Dose inicial: 0,025 – 0,05 mg/Kg Dose total: <10 mg i.m. 1-15 anos 0,05-0,15 mg/Kg
Pré-medicação em anestesia	i.m. 0,07 – 0,1 mg/Kg	i.m. 0,025 – 0,05 mg/Kg	i.m. 1 – 15 anos 0,08 – 0,2 mg/Kg
Indução da anestesia	i.v. 0,15 – 0,2 mg/Kg (0,3– 0,35 sem pré-medicação)	i.v. 0,1 – 0,2 mg/Kg (0,15 – 0,3 sem pré-	

		medicação)	
Componente sedativo em anestesia combinada	i.v. doses intermitentes de 0,03 – 0,1 mg/kg ou perfusão contínua de 0,03 – 0,1 mg/Kg/h	i.v. doses inferiores às recomendadas para adultos < 60 anos	
Sedação na UCI	i.v. Dose de carga: 0,03 – 0,3 mg/Kg com aumentos de 1 – 2,5 mg Doses de manutenção: 0,03 – 0,2 mg/Kg/h		i.v. em recém-nascidos < 32 semanas de gestação 0,03 mg/Kg/h i.v. em recém-nascidos > 32 semanas e crianças até aos 6 meses 0,06 mg/Kg/h i.v. em doentes > 6 meses Dose de carga: 0,05-0.2 mg/Kg Dose de manutenção: 0,06 – 0.12 mg/Kg/h

POSOLOGIA NA SEDAÇÃO CONSCIENTE

Para sedação consciente antes de intervenções de diagnóstico ou cirúrgicas, o midazolam é administrado por via i.v.. A dose tem de ser individualizada e titulada e não deverá ser administrada por injeção rápida nem em bólus único. O início da sedação pode variar individualmente, dependendo do estado físico do doente e das circunstâncias em que é feita a administração (por exemplo a velocidade de administração, dose administrada). Caso seja necessário, podem ser administradas doses subsequentes de acordo com as necessidades individuais. O início da ação ocorre cerca de 2 minutos após a administração da injeção. O efeito máximo é obtido em cerca de 5 a 10 minutos.

Adultos

A injeção i.v. de midazolam deve ser administrada lentamente a uma velocidade de 1 mg por 30 segundos, aproximadamente. No adulto com idade inferior a 60 anos a dose inicial é de 2 a 2,5 mg, administrada 5-10 minutos antes do início da intervenção. Posteriormente, podem ser administradas doses adicionais de 1 mg. Verificou-se que, em média, a dose total varia entre 3,5 – 7,5 mg. Geralmente, não é necessária uma dose total superior a 5 mg. No adulto com mais de 60 anos de idade, em doentes com doença crónica ou debilitados, deve começar-se por administrar uma dose de 0,5 a 1 mg. Posteriormente, podem ser administradas doses adicionais de 0,5 – 1 mg, caso seja necessário. Geralmente, não é necessária uma dose total superior a 3,5 mg.

Crianças

Administração intravenosa: o midazolam deve ser titulado lentamente até obtenção do efeito clínico desejado. A dose inicial de midazolam deve ser administrada durante 2 a 3 minutos. Deve aguardar-se mais 2 a 5 minutos para uma completa avaliação do efeito sedativo antes de iniciar-se a intervenção ou de se repetir a dose. Caso seja necessária sedação adicional, continuar a titulação com pequenos incrementos de dose até atingir o grau de sedação pretendido. Os bebés e as crianças com menos

de 5 anos de idade podem precisar de doses substancialmente mais elevadas (mg/Kg) do que as crianças mais velhas e os adolescentes.

Doentes pediátricos com menos de 6 meses de idade: os doentes pediátricos com menos de 6 meses de idade são particularmente vulneráveis à obstrução das vias respiratórias e à hipoventilação, pelo que não se recomenda a utilização da sedação consciente em crianças com idade inferior a 6 meses.

Doentes pediátricos com idade entre os 6 meses e os 5 anos: a dose inicial é de 0,05 a 0,1 mg/Kg. Pode ser necessária uma dose total até 0,6 mg/Kg para atingir o efeito desejado, mas a dose total não deverá exceder 6 mg. As doses mais elevadas podem estar associadas a sedação prolongada e a risco de ocorrência de hipoventilação.

Doentes pediátricos com idade entre os 6 e os 12 anos: a dose inicial é de 0,025 a 0,05 mg/Kg. Pode ser necessária uma dose total até 0,4 mg/Kg, até ao máximo de 10 mg. As doses mais elevadas podem estar associadas a sedação prolongada e a risco de ocorrência de hipoventilação.

Doentes pediátricos com idade entre os 12 e os 16 anos: deverão ser tratados com as doses aplicáveis aos adultos.

Administração intramuscular: as doses utilizadas variam entre 0,05 e 0,15 mg/Kg. Normalmente, não é necessária uma dose total superior a 10,0 mg. Esta via de administração só deverá ser utilizada em casos excecionais, uma vez que é dolorosa.

Em crianças com menos de 15 Kg de peso corporal não se recomenda a utilização de soluções de midazolam com concentrações superiores a 1 mg/ml. As soluções mais concentradas devem ser diluídas até 1 mg/ml.

POSOLOGIA EM ANESTESIA

PRÉ-MEDICAÇÃO

A pré-medicação com midazolam administrada pouco tempo antes de uma intervenção origina sedação (indução do sono ou sonolência e redução da ansiedade) e comprometimento pré-operatório da memória. O midazolam também pode ser administrado em associação com anticolinérgicos. Nesta indicação, o midazolam deve ser administrado por via i.m. profunda na região glútea, 20 – 60 minutos antes da indução da anestesia. É mandatória a observação adequada do doente após a administração da pré-medicação, uma vez que a sensibilidade inter-individual é variável e poderão ocorrer sintomas de sobredosagem.

Adultos

Para sedação no pré-operatório e para limitar a memória dos acontecimentos do pré-operatório, a dose recomendada no adulto, com condição física I ou II da classificação ASA, e em doentes com idade inferior a 60 anos é de 0,07 a 0,1 mg/Kg administrada por via i.m.. A dose tem que ser reduzida e individualizada quando o midazolam é administrado em adultos com mais de 60 anos, em doentes com doença crónica ou debilitados. Recomenda-se uma dose de 0,025 a 0,05 mg/Kg por via i.m.. A dose habitual é de 2-3 mg.

Crianças

Administração intramuscular: uma vez que a injeção i.m. é dolorosa, esta via deverá apenas ser utilizada em casos excecionais. No entanto, uma dose entre 0,08 e 0,2 mg/Kg de midazolam, administrada por via i.m., demonstrou ser eficaz e segura. Em

crianças com idade compreendida entre 1 e 15 anos são necessárias doses proporcionalmente (relativamente ao peso corporal) mais elevadas do que no adulto.

Não é recomendada a utilização em crianças com idade inferior a 6 meses, pois os dados disponíveis são limitados.

Não se recomenda a administração de soluções de midazolam com concentrações superiores a 1 mg/ml em crianças com peso corporal inferior a 15 Kg. Concentrações superiores devem ser diluídas para 1 mg/ml.

INDUÇÃO DA ANESTESIA

Adultos

Se midazolam for utilizado na indução da anestesia antes da administração de outros fármacos anestésicos, a resposta individual é variável. A dose deve ser titulada até ao efeito desejado, de acordo com a idade e o estado clínico do doente. Quando o midazolam é utilizado antes ou em associação com outros fármacos indutores da anestesia, administrados por via intravenosa ou inalatória, a dose inicial de cada fármaco deverá ser reduzida significativamente. O grau de anestesia desejado é atingido por titulação seriada. A dose de midazolam administrada por via intravenosa para indução da anestesia deve ser administrada lentamente em pequenas doses parciais. Cada uma dessas doses (não superior a 5 mg) deve ser injetada durante cerca de 20 – 30 segundos, com intervalo de 2 minutos entre doses sucessivas.

- Em adultos com idade inferior a 60 anos, é normalmente suficiente uma dose de 0,15 a 0,2 mg/Kg administrada por via intravenosa. Em doentes sem pré-medicação, com idade inferior a 60 anos, a dose pode ser superior (0,3 a 0,35 mg/Kg i.v.). Se for necessário completar a indução podem utilizar-se pequenas doses de aproximadamente 25% da dose inicial determinada para o doente. A indução pode, em alternativa, ser completada com anestésicos para inalação. Em casos resistentes, pode utilizar-se uma dose total até 0,6 mg/Kg para indução, mas doses tão elevadas podem prolongar o período de recuperação.

- Em adultos com mais de 60 anos de idade, em doentes crónicos ou debilitados, a dose é de 0,1 a 0,2 mg/Kg administrada por via intravenosa. Normalmente, adultos com mais de 60 anos de idade, não pré-medicados, requerem uma quantidade superior de midazolam para indução, recomendando-se uma dose inicial de 0,15 a 0,3 mg/Kg. Doentes não pré-medicados, com doença sistémica grave ou outra patologia debilitante, normalmente requerem uma dose inferior de midazolam para a indução. Habitualmente, é suficiente uma dose inicial de 0,15 a 0,25 mg/Kg.

COMPONENTE SEDATIVO EM ANESTESIA COMBINADA

Adultos

O midazolam pode ser administrado como componente sedativo em anestesia combinada quer em pequenas doses (entre 0,03 e 0,1 mg/Kg) administradas intermitentemente por via intravenosa, quer por perfusão intravenosa contínua (entre 0,03 a 0,1 mg/Kg/h), tipicamente em associação com analgésicos. A dose e os intervalos entre as doses variam com a reacção individual do doente. Em adultos com mais de 60 anos de idade, em doentes crónicos ou debilitados, as doses de manutenção necessárias serão inferiores.

SEDAÇÃO EM UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS

O grau de sedação desejado é obtido por titulação do midazolam seguida de perfusão contínua ou bólus intermitente, de acordo com a necessidade clínica, o estado físico, a idade e a medicação concomitante (ver Tomar MIDAZOLAM BASI com outros medicamentos).

Adultos

Dose de carga intravenosa: 0,03 a 0,3 mg/Kg administrada lentamente, repartida em pequenas doses. Cada dose de 1 a 2,5 mg deve ser injetada durante 20-30 segundos, aguardando 2 minutos entre doses sucessivas. Em doentes hipovolêmicos, com vasoconstrição ou hipotérmicos, a dose de carga deve ser reduzida ou omitida. Quando se utiliza o midazolam associado a analgésicos potentes, estes devem ser administrados em primeiro lugar, para que o efeito sedativo do midazolam possa ser titulado com segurança na presença de eventual sedação causada pelo analgésico.

Dose de manutenção intravenosa: as doses podem variar entre 0,03 – 0,2 mg/Kg/h. Em doentes hipovolêmicos, com vasoconstrição, ou hipotérmicos, a dose de manutenção deve ser reduzida. O grau de sedação deve ser avaliado regularmente. Em sedação prolongada, poderá desenvolver-se tolerância e a dose poderá ter que ser aumentada.

Crianças com mais de 6 meses de idade

Em doentes pediátricos entubados e ventilados, deve administrar-se lentamente uma dose de carga de 0,05 a 0,2 mg/Kg por via intravenosa, durante pelo menos 2 a 3 minutos, para estabelecer o efeito clínico desejado. O midazolam não deve ser administrado em dose intravenosa rápida. A dose de carga é seguida por perfusão intravenosa contínua de 0,06 a 0,12 mg/Kg/h (1 a 2 µg/Kg/min). A velocidade de perfusão pode ser aumentada ou diminuída (geralmente em 25% da velocidade de perfusão inicial ou subsequente) de acordo com o requerido, ou podem ser administradas doses suplementares de midazolam por via intravenosa para aumentar ou manter o efeito desejado.

Ao iniciar uma perfusão de midazolam em doentes com comprometimento hemodinâmico, a dose de carga habitual deve ser titulada gradualmente e o doente monitorizado relativamente à instabilidade hemodinâmica, por exemplo a hipotensão. Estes doentes são igualmente vulneráveis aos efeitos depressores respiratórios do midazolam, requerendo monitorização cuidadosa da frequência respiratória e da saturação em oxigénio.

Recém-nascidos e crianças até aos 6 meses de idade

O midazolam deve ser administrado sob a forma de perfusão intravenosa contínua, começando por 0,03 mg/Kg/h (0,5 µg/Kg/min) em recém-nascidos com idade gestacional < 32 semanas ou por 0,06 mg/Kg/h (1µg/Kg/min) em recém-nascidos com idade gestacional > 32 semanas e crianças até aos 6 meses.

Em crianças prematuras, recém-nascidos e crianças até aos 6 meses, não se recomenda a administração de uma dose de carga intravenosa. Em seu lugar pode aumentar-se a velocidade de administração da perfusão durante as primeiras horas, de modo a estabelecer os níveis plasmáticos terapêuticos. A velocidade de perfusão deverá ser frequente e cuidadosamente reavaliada, particularmente após as

primeiras 24 horas de tratamento, de modo a administrar a menor dose eficaz possível e reduzir a potencial acumulação do fármaco.

É necessária uma cuidadosa monitorização da frequência respiratória e da saturação em oxigénio.

Em prematuros, recém-nascidos e crianças com menos de 15 Kg de peso corporal, não se recomenda a utilização de soluções de midazolam com concentrações superiores a 1 mg/ml. As soluções de concentração superior deverão ser diluídas até 1 mg/ml.

Instruções de utilização e manipulação

Compatibilidade com soluções de perfusão: a solução da ampola de Midazolam Basi pode ser diluída com cloreto de sódio a 0,9%, dextrose a 5% e a 10%, levulose a 5%, solução de Ringer e solução de Hartmann, na proporção de 15 mg de midazolam para 100-1000 ml de solução de perfusão. Estas soluções mantêm-se física e quimicamente estáveis durante 24 horas à temperatura ambiente, ou durante 3 dias a 5°C.

Incompatibilidades

A solução da ampola de Midazolam Basi não deve ser diluída com Macrodex a 6% em dextrose nem misturada em injeções alcalinas. O midazolam precipita na presença de bicarbonato de sódio.

Se tomar mais Midazolam Basi do que deveria

Sintomas

Os sintomas de sobredosagem consistem principalmente na intensificação dos efeitos farmacológicos: sonolência, confusão mental, letargia e relaxamento muscular ou excitação paradoxal. Os sintomas mais graves são a perda de reflexos, hipotensão, depressão cardiorrespiratória, apneia e coma.

Tratamento

Na maior parte dos casos, só é necessária a monitorização das funções vitais. No tratamento da sobredosagem deve ser dada especial atenção às funções respiratória e cardiovascular, na unidade de cuidados intensivos. O antagonista das benzodiazepinas, flumazenil, está indicado em casos de intoxicações graves, acompanhadas de coma ou depressão respiratória. A utilização do flumazenil deve revestir-se de precauções nos casos de sobredosagem com múltiplos agentes e em doentes epilépticos tratados previamente com benzodiazepinas. O flumazenil não deve ser utilizado em doentes medicados com fármacos antidepressivos tricíclicos, fármacos epileptogénicos ou em doentes com anomalias no ECG (prolongamento do QT ou do QRS).

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, Midazolam Basi pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de tomar Midazolam Basi e dirija-se imediatamente ao médico se apresentar qualquer um dos efeitos indesejáveis seguintes. Estes podem ser potencialmente fatais, podendo ser necessário o tratamento médico urgente.

- Choque anafilático (uma reação alérgica potencialmente fatal). Os sinais podem incluir uma erupção cutânea súbita, prurido ou erupção papular (urticária) e inchaço da face, lábios, língua ou de outras partes do corpo. Poderá também apresentar falta de fôlego, sibilos ou dificuldade em respirar ou palidez da pele, pulso fraco e rápido ou sensação de perda de consciência. Adicionalmente, pode apresentar dores no peito, o que pode ser um sinal de uma reação alérgica potencialmente grave chamada síndrome de Kounis.

Foram reportados (muito raramente) os seguintes efeitos indesejáveis com a administração de midazolam injetável:

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Exantema cutâneo, urticária, prurido.

Cardiopatas e Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino
Acontecimentos adversos graves cardiorrespiratórios: depressão respiratória, apneia, paragem respiratória e/ou cardíaca, hipotensão, alterações do ritmo cardíaco, efeitos vasodilatadores, dispneia, laringoespasmo.

A ocorrência de incidentes que põem a vida em risco é mais provável em doentes adultos com mais de 60 anos ou em doentes com insuficiência respiratória ou cardíaca pré-existente, particularmente quando a injeção é administrada muito depressa ou as doses administradas são elevadas (ver "Tome especial cuidado com Midazolam Basi").

Doenças gastrointestinais
Náuseas, vômitos, soluços, obstipação, secura da boca.

Doenças do sistema imunitário
Reações de hipersensibilidade generalizada: reações cutâneas, reações cardiovasculares, broncoespasmos e choque anafilático.

Doenças do sistema nervoso e perturbações do foro psiquiátrico
Sonolência e sedação prolongada, redução da vigília, confusão, euforia, alucinações, fadiga, cefaleias, tonturas, ataxia, sedação pós-operatória, amnésia anterógrada cuja duração está relacionada diretamente com a dose administrada. A amnésia anterógrada pode ainda estar presente no final da intervenção e em casos isolados registou-se amnésia prolongada.

Observaram-se reações paradoxais tais como agitação, movimentos involuntários (incluindo convulsões tónico-clónicas e tremores musculares), hiperatividade, hostilidade, crises de fúria, agressividade, excitação paroxística e agressão, particularmente em crianças e idosos. Foram reportadas convulsões, mais frequentemente nos recém-nascidos e prematuros. A utilização de midazolam mesmo em doses terapêuticas pode conduzir ao desenvolvimento de dependência física após administração i.v. de midazolam por períodos prolongados. A suspensão abrupta do tratamento pode ser acompanhada de sintomas de privação, incluindo convulsões.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Eritema e dor no local de injeção, tromboflebite, trombose.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5. Como conservar Midazolam Basi

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar ao abrigo da luz.

Não congelar. Pode formar-se um precipitado que se dissolve por agitação à temperatura ambiente.

Não utilize Midazolam Basi após expirar o prazo de validade indicado no rótulo da ampola.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Midazolam Basi

A substância ativa é o midazolam.

- 1 ampola de 5 ml de capacidade com 3 ml de solução injetável contém 15,0 mg de midazolam (DCI).

- 1 ampola de 10 ml de capacidade com 10 ml de solução injetável contém 50,0 mg de midazolam (DCI).

Os outros componentes são: cloreto de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis.

Qual o aspeto de Midazolam Basi e conteúdo da embalagem

Está disponível em embalagens de 5, 10 e 50 ampolas de 5 ml de capacidade com 3 ml de solução injetável.

Está disponível em embalagens de 5, 10 e 50 ampolas de 10 ml de capacidade com 10 ml de solução injetável.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Laboratórios Basi - Indústria Farmacêutica, S.A
Parque Industrial Manuel Lourenço Ferreira, lote 15
3450-232 Mortágua
Tel.: + 351 231 920 250
Fax.: + 351 231 921 055
E-mail: basi@basi.pt

Fabricantes:

Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.
Parque Industrial Manuel Lourenço Ferreira, lotes 8, 15 e 16
3450-232 Mortágua
Portugal

ou

Laboratórios Vitória, S.A.
Rua Elias Garciam 28
2700-327 Amadora
Portugal

Este folheto foi aprovado pela última vez em