

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. Nome do Medicamento

Midazolam Basi 5 mg/ml solução injetável

2. Composição Qualitativa e Quantitativa

Cada ml de solução contém 5 mg de midazolam (DCI).

Uma ampola de 3 ml contém 15 mg de midazolam.

Uma ampola de 10 ml contém 50 mg de midazolam.

Excipientes com efeito conhecido:

Cloreto de sódio - 5 mg por ml

Hidróxido de sódio - para ajuste do pH (q.b.p. pH 2,7 - 3,7)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. Forma Farmacêutica

Solução Injetável

4. Informações Clínicas

4.1 Indicações terapêuticas

O midazolam é um fármaco indutor do sono de ação curta e 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.

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.

4.2 Posologia e modo de administração

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, sendo as informações detalhadas apresentadas no texto posterior.

Indicação	Adultos < 60 anos	Adultos ≥ 60 anos	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 intravenosa. A dose tem de ser individualizada e titulada e não deverá ser administrada por injeção 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 é obtido em cerca de 5 a 10 minutos.

Adultos:

A injeção IV 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 1mg. 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 IV: 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 a administração intramuscular 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 por via IM 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 IM. 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 IM. A dose habitual é de 2-3 mg.

Crianças:

Administração intramuscular: uma vez que a injeção IM é dolorosa, esta via deverá ser utilizada apenas em casos excecionais. No entanto, uma dose entre 0,08 e 0,2 mg/Kg de midazolam, administrada por via IM, 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 o 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 IV 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 IV. Em doentes sem pré-medicação, com idade inferior a 60 anos, a dose pode ser superior (0,3 a 0,35 mg/Kg, IV). 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 anestésico 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 IV. 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 mesmas variam com a reação 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 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação).

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 hipovolémicos, 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: as doses podem variar entre 0,03 – 0,2 mg/Kg. Em doentes hipovolémicos, 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.

4.3 Contraindicações

A utilização deste fármaco está contraindicada em doentes com conhecida hipersensibilidade à substância ativa, às benzodiazepinas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

De igual modo, está contraindicado o seu uso para sedação consciente em doentes com insuficiência respiratória grave ou depressão respiratória aguda.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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 cardiorespiratório, 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 4.2. Posologia e modo de administração) 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.

Risco da utilização concomitante de opioides:

A utilização concomitante de Midazolam Basi e opioides pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Devido a estes riscos, a prescrição concomitante de medicamentos sedativos como benzodiazepinas ou fármacos relacionados como Midazolam Basi com opioides deve ser limitada a doentes nos quais não sejam possíveis opções de tratamento alternativas. Caso seja tomada a decisão de prescrever Midazolam Basi concomitantemente com opioides, deve ser utilizada a dose eficaz mais baixa, e a duração do tratamento deverá ser a mais curta possível (ver também recomendações posológicas gerais na secção 4.2). Os doentes devem ser cuidadosamente acompanhados para sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. A este respeito, é fortemente recomendado informar os doentes e os seus prestadores de cuidados (quando aplicável) a estarem atentos a estes sintomas (ver secção 4.5).

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 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 CYP 3A4 (ver 4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação).

A eliminação de midazolam pode também ser prolongada em doentes com disfunção hepática, baixo débito cardíaco e em recém-nascidos (ver 5.2. Farmacocinética em populações especiais de doentes).

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 nestas populações.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O metabolismo do midazolam é quase exclusivamente mediado pelo CYP3A4 do citocromo P450 (CYP450). Os inibidores (ver 4.4. Advertências e precauções especiais de conservação) e indutores do CYP3A4 e também outras substâncias activas (ver abaixo), podem provocar interações medicamentosas com o midazolam.

Uma vez que o midazolam sofre um significativo efeito de primeira passagem, quando administrado parentericamente 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 psicose dação. 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 IV 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 caso o midazolam, administrado por via IV, 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 IV em associação com as doses usuais de cimetidina (i.e. 400 mg/dia) ou de ranitidina sem necessidade de ajuste posológico.

Saquinavir

A co- administração de uma dose única de 0,05 mg/Kg de midazolam por via IV, 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") foram intensificados pelo saquinavir.

Assim, o midazolam em dose única por bólus IV, 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 4.4. Advertência e precauções especiais de utilização).

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

Não existem estudos de interação in vivo disponíveis realizados com midazolam, administrado por via IV 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 da depressão respiratória em caso de tratamento concomitante com opiáceos, fenobarbital ou benzodiazepinas.

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

Opioides:

A utilização concomitante de medicamentos sedativos tais como benzodiazepinas ou fármacos relacionados como Midazolam Basi com opioides aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte devido ao efeito depressivo aditivo do SNC. A posologia e a duração da utilização concomitante devem ser limitadas (ver secção 4.4).

Outras interações

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

4.6 Gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes para avaliar a segurança do midazolam 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.

Aleitamento

Omidazolam passa para o leite materno em pequenas quantidades. As mães a amamentar devem ser aconselhadas a suspender o aleitamento nas 24 horas seguintes à administração de midazolam.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de condução 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 do midazolam, 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.

4.8 Efeitos indesejáveis

Foram reportados muito raramente (<1/10.000) os seguintes efeitos indesejáveis com a administração de midazolam injetável:

Doenças do sistema imunitário

Reações de hipersensibilidade generalizada como 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 IV de midazolam por períodos prolongados. A suspensão abrupta do tratamento pode ser acompanhada de sintomas de privação, incluindo convulsões.

Cardiopatias e Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Acontecimentos adversos graves cardiorrespiratórios como depressão respiratória, apneia, paragem respiratória e/ou cardíaca, hipotensão, alterações do ritmo cardíaco, efeitos vasodilatadores, dispneia, laringoespasmos.

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 4.4. Advertência e precauções especiais de utilização).

Doenças gastrointestinais

Náuseas, vômitos, soluços, obstipação e secura da boca.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Exantema cutâneo, urticária, prurido.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

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

4.9 Sobredosagem

Sintomas

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

Tratamento

Na maior parte dos casos, só é necessário 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 e depressão respiratória. A utilização do flumazenil deve revestir-se de precauções nos casos de sobredosagem com múltiplos agentes e em

doentes epiléticos 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).

5. Propriedades Farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: II-8-a - Psicofármacos. Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos.

Código ATC: N05CD08

O midazolam é um derivado do grupo das imidazobenzodiazepinas. A base livre é uma substância lipofílica de reduzida solubilidade em água. O azoto na posição 2 do anel imidazobenzodiazepínico confere à substância ativa a propriedade de formar sais hidrossolúveis com ácidos, a partir dos quais se obtêm soluções injetáveis estáveis e bem toleradas. A ação farmacológica do midazolam é caracterizada por uma curta duração de ação devido à rápida transformação metabólica. O midazolam possui um efeito sedativo indutor do sono de intensidade pronunciada. Tem ainda um efeito ansiolítico, anticonvulsivante e miorelaxante. Com a administração intramuscular ou intravenosa, observa-se uma amnésia anterógrada de curta duração (o doente não recorda os acontecimentos sucedidos durante o período de atividade máxima do fármaco).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Absorção após injeção intramuscular:

A absorção de midazolam no tecido muscular é rápida e completa. A concentração plasmática máxima atinge-se em 30 minutos. A sua biodisponibilidade absoluta após injeção intramuscular é superior a 90 %.

Distribuição

Quando se injeta midazolam por via intravenosa, a curva da concentração plasmática em função do tempo apresenta uma ou duas fases de distribuição distintas. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é de 0,7 – 1,2 L/Kg. A percentagem de ligação do midazolam às proteínas plasmáticas é de 96 - 98%, sendo a ligação à albumina a predominante. A passagem de midazolam para o líquido cefalorraquidiano é lenta e insignificante. No homem, foi demonstrado que o midazolam atravessa lentamente a barreira placentária e entra na circulação fetal. São detetadas pequenas quantidades de midazolam no leite materno.

Metabolismo

O midazolam é quase totalmente eliminado por biotransformação. Estima-se que o fígado seja o responsável pela excreção de 30 – 60% da dose de midazolam. O midazolam é hidroxilado pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 e o α -hidroximidazolam é o principal metabolito no plasma e na urina. As concentrações plasmáticas de α -hidroximidazolam representam cerca de 12% do composto parental. O α -hidroximidazolam é farmacologicamente ativo, no entanto, a sua

contribuição para o efeito do midazolam administrado por via IV é mínima (cerca de 10%).

Eliminação

Em voluntários saudáveis, o midazolam tem uma semivida de eliminação de 1,5 a 2,5 horas. A depuração plasmática é da ordem de 300 a 500 ml/minuto. O midazolam é excretado maioritariamente por via renal (60 – 80% da dose injetada) e recuperado na forma de α - hidroximidazolam glucoroconjugado. É recuperada uma quantidade inferior a 1% da dose na urina como fármaco inalterado. A semivida de eliminação do α - hidroximidazolam é inferior a 1 hora. Quando se administra midazolam em perfusão intravenosa, a sua cinética de eliminação não difere da que se verifica quando o produto é aplicado em injeção por bólus.

Farmacocinética em grupos especiais de doentes:

Idosos: Nos adultos com mais de 60 anos de idade, a semivida de eliminação pode prolongar-se até quatro vezes.

Crianças: A semivida de eliminação após administração IV de midazolam é menor nas crianças com 3 a 10 anos (1 – 1,5) do que no adulto. A diferença é consistente com uma depuração metabólica mais elevada na criança.

Recém-nascidos: Em recém-nascidos, a semivida de eliminação é em média de 6 a 12 horas, provavelmente devido à imaturidade hepática e à diminuição da depuração (ver 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização).

Obesos: A semivida é mais elevada em doentes obesos do que em doentes não obesos (5,9 vs 2,3 horas). Isto deve-se a um aumento de aproximadamente 50% do volume de distribuição corrigido para o peso corporal total. Na depuração não existem diferenças significativas entre doentes obesos e não obesos.

Doentes com insuficiência hepática: Quando comparados com voluntários saudáveis, os doentes cirróticos podem apresentar aumento da semivida de eliminação do midazolam e diminuição da depuração (ver 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização).

Doentes com insuficiência renal: A semivida de eliminação do midazolam nos doentes com insuficiência renal é semelhante à de voluntários saudáveis.

Doentes com patologias graves: A semivida de eliminação do midazolam é prolongada até cerca de 6 vezes nos doentes com patologias graves.

Doentes com insuficiência cardíaca: Os doentes com insuficiência cardíaca congestiva apresentam uma semivida de eliminação do midazolam superior à do indivíduo saudável (ver 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não existem dados de segurança pré-clínica, para além dos já incluídos nas outras secções do RCM, que sejam relevantes para o prescritor.

6. Informações Farmacêuticas

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio,
Ácido clorídrico,
Hidróxido de sódio,
Água para injetáveis.

6.2 Incompatibilidades

A solução de Midazolam Basi não deve diluir-se em Macrodex 6% em glucose, nem deve ser misturada com injeções alcalinas. O midazolam precipita na presença de bicarbonato de cálcio.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

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 do conteúdo à temperatura ambiente.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas de vidro tipo I (Ph. Eur.)

Midazolam Basi 5 mg/ml Solução Injetável:

Embalagem de 5 ampolas com 5 ml de capacidade contendo 3 ml de solução injetável;

Embalagem de 10 ampolas com 5 ml de capacidade contendo 3 ml de solução injetável;

Embalagem de 50 ampolas com 5 ml de capacidade contendo 3 ml de solução injetável.

Embalagem de 5 ampolas com 10 ml de capacidade contendo 10 ml de solução injetável;

Embalagem de 10 ampolas com 10 ml de capacidade contendo 10 ml de solução injetável;

Embalagem de 50 ampolas com 10 ml de capacidade contendo 10 ml de solução injetável.

6.6 Instruções de utilização, manipulação e eliminação

Compatibilidade com as soluções de perfusão:

As soluções de midazolam em ampolas podem diluir-se em cloreto de sódio 0,9%, glucose 5% e 10%, levulose 5%, solução de Ringer e Hartmann, na porção 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. Não se detetou adsorção do midazolam nas soluções que continham 15 mg em 250 ml de NaCl 9% conservados durante 24 horas à temperatura ambiente em bolsa de infusão de PVC e em perfusão durante 6 horas através de um equipamento de perfusão de PVC.

A solução de Midazolam Basi não deve diluir-se em Macrodex 6% em glucose, nem deve ser misturada com injeções alcalinas.

7. Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

8. Número de Autorização de Introdução no Mercado

Midazolam Basi 5 mg/ml Solução Injetável:

N.º registo: 5124888 - 3 ml, solução injetável, 5 mg/ml, embalagem de 5 ampolas

N.º registo: 5788955 - 3 ml, solução injetável, 5 mg/ml, embalagem de 10 ampolas

N.º registo: 5124987 - 3 ml, solução injetável, 5 mg/ml, embalagem de 50 ampolas

N.º registo: 5820279 - 10 ml, solução injetável, 5 mg/ml, embalagem de 5 ampolas

N.º registo: 5820303 - 10 ml, solução injetável, 5 mg/ml, embalagem de 10 ampolas

N.º registo: 5820311 - 10 ml, solução injetável, 5 mg/ml, embalagem de 50 ampolas

9. Data da Autorização de Introdução no Mercado

Data da primeira autorização: 30 de junho de 2004

Data da última renovação: 15 de maio de 2023

10. Data de Revisão do Texto