

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Midazolam Labesfal, 15mg/3 ml, solução injectável
Midazolam Labesfal, 50mg/10 ml, solução injectável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução injetável contém 5mg de midazolam na forma de cloridrato de midazolam.

Excipientes(s) com efeito conhecido:

Cada ampola de 3 ml contém 31,2 mg de álcool benzílico.

Cada ampola de 10 ml de solução injetável contém 31,6 mg de sódio (sob a forma de cloreto de sódio; edetato dissódico) e 104 mg de álcool benzílico.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Midazolam Labesfal é um indutor do sono de ação curta que está indicado:

Em adultos

- Sedação consciente antes e durante procedimentos de diagnóstico ou terapêuticos, com ou sem anestesia local.
- Anestesia
- Indução da anestesia.
- Como componente sedativo na anestesia combinada.

- Sedação em unidades de cuidados intensivos

Em crianças

- Sedação consciente antes e durante procedimentos de diagnóstico ou terapêuticos, com ou sem anestesia local.

- Sedação em unidades de cuidados intensivos

4.2 Posologia e modo de administração

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 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 ³ 60 anos/ com doença crónica ou debilitados	Crianças
Sedação consciente	IV Dose inicial: 2-2,5 mg Doses de titulação: 1 mg Dose total: 3,5-7,5 mg	IV Dose inicial: 0,5-1 mg Doses de titulação: 0,5-1 mg Dose total: <3,5 mg	IV em doentes com 6 meses – 5 anos de idade Doses inicial: 0,05-0,1 mg/kg Dose total: <6 mg IV em doentes com 6-12 anos Dose inicial: 0,025-0,05 mg/kg Dose total:< 10 mg
Indução da anestesia	IV 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 sem pré-medicação)	IV 0,1-0,2 mg/kg (0,15-0,3 sem pré-medicação)	
Componente sedativo em anestesia combinada	IV doses intermitentes de 0,03-0,1 mg/kg ou perfusão contínua de 0,03-0,1 mg/kg/h	IV doses inferiores às recomendadas para adultos < 60 anos	
Sedação na UCI	IV Dose de carga: 0,03-0,3 mg/kg com aumentos de 1-2,5 mg Dose de manutenção: 0,03-0,2 mg/kg/h		IV 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 a 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 rápida nem em bólus único. O início de sedação pode variar individualmente, dependendo do estado físico do doente e das circunstâncias em que é feita a administração (por ex. Velocidade de administração e dose administrada). Caso seja necessário, podem ser administradas doses subsequentes de acordo com as necessidades individuais. O início de 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 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 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.

População pediátrica

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 se iniciar a intervenção ou de se repetir a dose. Caso seja necessária sedação adicional, continua-se 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 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 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 um 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.

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 de 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, aguardando-se 2 minutos entre as sucessivas doses.

Em adultos, com idade inferior a 60 anos, é normalmente suficiente uma dose de 0,15-0,2 mg/kg administrada por via intravenosa.

Em doentes sem pré-medicação, com idade inferior a 60 anos, a dose pode ser superior (0,3-0,35 mg/kg IV). Se for necessário completar a indução podem ser utilizadas 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 ser utilizada 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 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.

SEDACÃO EM UNIDADES 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 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 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.

População pediátrica

-Crianças com mais de 6 meses de idade

Em doentes pediátricos entubados e ventilados, deve administrar-se lentamente uma dose de carga de 0,05-0,2 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 uma perfusão IV contínua de 0,06-0,12 mg/kg/h (1 a 2 microgramas/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 IV 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 hipotensão. Estes doentes são igualmente vulneráveis aos efeitos depressores respiratórios do midazolam, requerendo monitorização cuidadosa da taxa respiratória e da saturação em oxigénio

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Utilização deste fármaco em doentes com conhecida hipersensibilidade às benzodiazepinas
- Utilização deste fármaco para a sedação consciente em doentes com insuficiência respiratória grave ou depressão respiratória aguda.
- Não deverá ser administrado a recém-nascidos

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 contractilidade 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.

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

- adultos com idade superior a 60 anos;
- doentes crónicos ou debilitados, por ex.:
- 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 secção 4.2) 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 do 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 acompanhar de sintomas de privação. Podem ocorrer os seguintes sintomas: cefaleias, dores musculares, ansiedade, tensão, inquietude, confusão, irritabilidade, insónia rebound, alterações de humor, alucinações e convulsões. Uma vez que o risco de ocorrerem 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 do consultório, se sair acompanhado.

Reações paradoxais

Tem sido relatada a ocorrência de reações paradoxais com midazolam, tais como agitação, movimentos involuntários (incluindo convulsões tónico-clónicas e tremor muscular), hiperatividade, hostilidade, crises 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 fármaco pode ser alterada em doentes que estejam a receber compostos que inibam ou induzam o CYP3A4 (ver secção 4.5).

A eliminação de midazolam pode também ser prolongada em doentes com disfunção hepática, baixo débito cardíaco e em recém-nascidos (ver secção 5.5).

Risco devido à utilização concomitante com opioides

A utilização concomitante de Midazolam Labesfal e opioides pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Devido a estes riscos, a prescrição concomitante de medicamentos sedativos, tais como as benzodiazepinas ou medicamentos relacionados como Midazolam Labesfal com opioides deve ser reservada a doentes para os quais não são possíveis outras opções de tratamento. Caso seja tomada a decisão de prescrever Midazolam Labesfal concomitantemente com opioides, deve ser utilizada a menor dose eficaz e a duração do tratamento deve ser tão curta quanto possível (ver também a recomendação de dose geral na secção 4.2).

Os doentes devem ser cuidadosamente vigiados quanto a sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. A este respeito, recomenda-se fortemente que os doentes e os seus cuidadores (quando aplicável) tenham conhecimento destes sintomas (ver secção 4.5).

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ampola de 3 ml, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

Este medicamento contém 31,6 mg de sódio por ampola de 10 ml, equivalente a 1,6% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Álcool benzílico

Este medicamento contém 31,2 mg de álcool benzílico em cada ampola de 3 ml e 104 mg de álcool benzílico em cada ampola de 10 ml, equivalente a 10,4 mg por ml.

O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

Pode causar reações tóxicas e reações alérgicas em crianças até 3 anos de idade. Devido ao risco de acumulação, nas crianças pequenas (menos do que 3 anos de idade), não deve ser utilizado por um período superior a uma semana.

Na grávida e durante a amamentação deve ser usado com precaução devido ao risco de acumulação e toxicidade (acidose metabólica).

Grandes volumes devem ser utilizados com precaução e apenas se necessário, especialmente em indivíduos com compromisso hepático e renal devido ao risco de acumulação e toxicidade (acidose metabólica).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O metabolismo do midazolam é quase exclusivamente mediado pelo isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 (CYP450). Os inibidores (ver secção 4.4) e indutores do CYP3A4 e também outras substâncias ativas (ver abaixo), podem ocasionar 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 e 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 psicosedação. 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 ex. 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 o 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 de 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 pela 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 o midazolam pode ser administrado por via intravenosa em associação com as doses usuais de cimetidina (i.e. 400 mg/dia) ou 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 três 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 secção 4.4).

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.

Opioides

A utilização concomitante de medicamentos sedativos como as benzodiazepinas ou medicamentos relacionados como Midazolam Labesfal com opioides, aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte devido ao efeito depressor aditivo no SNC. A dose e duração da utilização concomitante devem ser limitadas (ver secção 4.4).

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

Outras interações

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

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 administraram doses elevadas de midazolam no último trimestre de gravidez, durante o parto ou quando este foi utilizado como agente indutor de anestesia para cesarianas, registaram-se efeitos adversos, maternos e fetais (risco de aspiração na mãe, irregularidades no ritmo cardíaco do feto, hipotonía, dificuldade 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 no período 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.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A sedação, amnésia, diminuição da concentração e a diminuição da capacidade muscular podem afetar de forma adversa a capacidade para conduzir e utilizar máquinas. Antes da administração 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) os seguintes efeitos indesejáveis com a administração de midazolam injetável:

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

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, em particular 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.

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

Cardiopatias 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 secção 4.4).

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Reações de hipersensibilidade generalizada, reações cutâneas, reações cardiovasculares, broncoespasmo e choque anafilático.
Eritema e dor no local de injeção, tromboflebite e trombose.

Poderá causar reações tóxicas e alérgicas em crianças até aos 3 anos de idade.

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: sonolência, confusão mental, letargia e relaxamento muscular ou excitação paradoxal. Os sintomas mais graves são perda de reflexos, hipotensão, depressão cardiorespiratória, apneia e coma.

Tratamento

Na maior parte dos casos, só é necessária a monitorização das funções vitais. No tratamento da sobredosagem deverá ser dada especial atenção às funções respiratória e cardiovascular, na unidade de cuidados intensivos.

O antagonista das benzodiazepinas, flumazenil, está indicado em caso de intoxicações graves acompanhadas de coma ou depressão respiratória. A utilização de 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: 2.9.1 Sistema nervoso central. Psicofármaco. Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, código ATC: N05CD08

O midazolam é um derivado do grupo das imidazobenzodiazepinas. A base livre é uma substância lipófila de reduzida solubilidade em água. O azoto em posição 2 do anel imidazobenzodiazepínico confere à substância ativa a propriedade de formar sais hidrossolúveis com os ácidos, a partir dos quais se obtêm soluções injetáveis estáveis 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 e

indutor do sono de intensidade pronunciada. Tem ainda um efeito ansiolítico, anticonvulsivante e miorrelaxante. Com a administração 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

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 litro/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 fluido cefalo-raquidiano 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.

Biotransformação

O midazolam é quase totalmente eliminado por biotransformação. Estima-se que o fígado seja responsável pela excreção de cerca de 30-60% da dose de midazolam. O midazolam é hidroxilado pelo isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 e o α -hidroxi-midazolam é o principal metabolito encontrado no plasma e na urina. As concentrações plasmáticas de α -hidroxi-midazolam representam cerca de 12% do composto parental. O α -hidroxi-midazolam é farmacologicamente ativo, no entanto a sua contribuição para o efeito do midazolam administrado por via intravenosa 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 situa-se entre 300-500 ml/min. O midazolam é excretado maioritariamente por via renal (60-80% da dose injetada) e recuperado na forma de α -hidroxi-midazolam glucuronoconjugado. É recuperada uma quantidade inferior a 1% da dose na urina como fármaco inalterado. A semivida de eliminação de α -hidroxi-midazolam 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 é menor na criança 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-nascido

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 secção 4.4).

Obesos

A semivida média 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% no 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 secção 4.4).

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 apresentam uma semivida de eliminação do midazolam superior à do indivíduo saudável (ver secção 4.4).

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

Álcool benzílico;

Cloreto de sódio;

Edetato dissódico

Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)
Ácido clorídrico (para ajuste de pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

As soluções diluídas de midazolam são estáveis durante 24 horas à temperatura ambiente.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas para injetáveis de vidro incolor tipo I.

Midazolam Labesfal 15 mg/3 ml solução injectável
Embalagens de 5, 10 e 50ampolas de 3ml.

Midazolam Labesfal 50 mg/10 ml solução injectável
Embalagens de 5, 10 e 50ampolas de 10ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução injetável é compatível com as soluções mais utilizadas para perfusão, nomeadamente cloreto de sódio 0,9 % e dextrose 5 %. O cloridrato de midazolam em concentrações inferiores ou iguais a 0,5 mg/ml é fisicamente compatível e quimicamente estável a 25°C durante 24 horas em dextrose 5 % em água e cloreto de sódio 0,9 %, e durante 4 horas em injeção de Lactato de Ringer, em recipientes de vidro ou PVC.

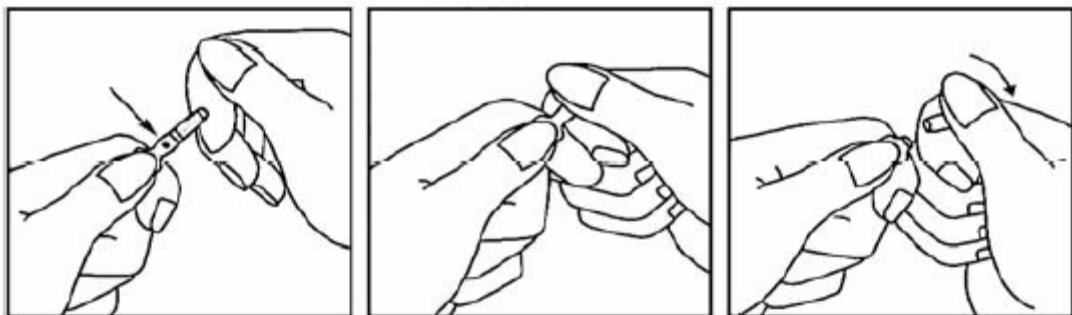
A solução da ampola de Midazolam Labesfal não deve ser diluída com Macrodex a 6% em Dextrose, ou misturada com soluções alcalinas.

Os medicamento destinados a administração parentérica devem ser visualmente inspecionados antes da utilização. Só deverá ser administrado se a solução se encontrar límpida e sem partículas em suspensão.

Este medicamento destina-se a uma utilização única. O conteúdo não utilizado deverá ser eliminado de imediato.

Instruções para abrir as ampolas OPC (One-Point-Cut)

- Segure o corpo da ampola entre o dedo polegar e o dedo indicador, com o ponto virado para cima;
- Coloque o dedo indicador da outra mão a apoiar a parte superior da ampola. Coloque o dedo polegar de modo a tapar o ponto, conforme mostra a figura.
- Com os dedos indicadores perto um do outro, pressione na zona do ponto, para abrir a ampola.



7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Labesfal - Laboratórios Almiro, S.A
Zona Industrial do Lagedo
3465-157 Santiago de Besteiro
Portugal

8 NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Midazolam Labesfal 15 mg/3 ml solução injectável

Nº de registo 5505797 - 3 ml de solução injetável, 15 mg/3 ml, 5 ampolas de vidro tipo I

Nº de registo 5505896 - 3 ml de solução injetável, 15 mg/3 ml, 10 ampolas de vidro tipo I

Nº de registo 5505995 - 3 ml de solução injetável, 15 mg/3 ml, 50 ampolas de vidro tipo I

Midazolam Labesfal 50 mg/10 ml solução injectável

APROVADO EM 04-02-2022 INFARMED

Nº de registo: 5506092 - 10 ml de solução injetável, 50 mg/10 ml, 5ampolas de vidro tipo I

Nº de registo: 5506191 - 10 ml de solução injetável, 50 mg/10 ml, 10ampolas de vidro tipo I

Nº de registo: 5506290 - 10 ml de solução injetável, 50 mg/10 ml, 50ampolas de vidro tipo I

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 julho 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO