

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Dormicum 15 mg comprimidos revestidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

A substância ativa é o midazolam.

Cada comprimido revestido contém 15 mg de midazolam (sob a forma de maleato de midazolam).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido contém:

Lactose - 84 mg (sob a forma de lactose anidra)

Sódio - 0.04 mg (sob a forma de carmelose sódica)

Lista completa de excipientes, ver 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido

Os comprimidos de Dormicum 15 mg são comprimidos revestidos ovais, cilíndricos, biconvexos, cinzento-azulados, marcados com '15' num dos lados e com uma ranhura do outro lado.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Dormicum está indicado no tratamento de curta duração da insónia.

As benzodiazepinas estão apenas indicadas em transtornos graves, incapacitantes ou quando sujeitam o indivíduo a extrema ansiedade.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

A duração do tratamento com midazolam deve ser tão curta quanto possível, se possível de forma intermitente. Geralmente a duração do tratamento varia desde alguns dias até

um máximo de 2 semanas. A descontinuação do tratamento deve ser gradual e adaptada a cada indivíduo.

O tratamento com Dormicum não deve terminar abruptamente (ver secção 4.4).

Em certos casos, poderá ser necessário um prolongamento do tratamento para além do período máximo aconselhado; nestes casos, deverá ser feita uma avaliação prévia do estado do doente.

Devido à rapidez com que se inicia a sua ação, Dormicum deve ser ingerido imediatamente antes de dormir, sem mastigar e com ajuda de água.

Dormicum pode ser tomado a qualquer hora do dia, desde que o doente assegure um sono ininterrupto de 7-8 horas.

Dose padrão

Intervalo posológico: 7,5 mg - 15 mg

O tratamento deve iniciar-se com a dose mínima recomendada. A dose máxima não deve ser excedida, devido ao risco de aumento de efeitos indesejáveis do SNC, incluindo possivelmente depressão respiratória e cardiovascular clinicamente relevante.

Instruções posológicas especiais

Doentes idosos e/ou debilitados

Em doentes idosos e/ou debilitados, a dose recomendada é de 7,5 mg.

Os doentes idosos apresentaram maior efeito sedativo, portanto o risco de depressão respiratória e cardiovascular clinicamente relevante é também maior. Deve usar-se Dormicum muito cuidadosamente em doentes idosos, e se necessário, ponderar uma dose menor.

Doentes com compromisso hepático

Doentes com compromisso hepático grave não devem ser tratados com Dormicum (ver secção 4.3). Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, deve ser considerada a menor dose possível, não excedendo 7,5 mg (ver secção 5.2).

Doentes com compromisso renal

Em doentes com compromisso renal grave, Dormicum pode acentuar a sedação e prolongá-la, causando possivelmente depressão respiratória e cardiovascular clinicamente relevante. Assim, a dose de Dormicum deve ser cuidadosamente determinada nesta população de doentes e titulada para o efeito desejado. Deve ser considerada a menor dose possível, não excedendo 7,5 mg (ver secção 5.2).

#### 4.3 Contraindicações

Dormicum não pode ser utilizado em doentes com:

- Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer um dos excipientes, ou a outras benzodiazepinas
- Insuficiência respiratória grave

- Compromisso hepático grave (as benzodiazepinas não estão indicadas no tratamento de doentes com compromisso hepático grave uma vez que podem causar encefalopatias)
- Síndrome de apneia do sono
- Miastenia gravis

Dormicum não deve ser administrado em crianças, com menos de 12 anos de idade, visto que as dosagens de comprimidos disponíveis não permitem o doseamento adequado nesta população de doentes.

Dormicum não deve ser administrado em doentes a receber tratamento concomitante com indutores ou inibidores fortes do CYP3A (cetoconazol, itraconazol, voriconazol, inibidores da protease do VIH incluindo formulações potenciadas com ritonavir e inibidores da protease do VHC, boceprevir e telaprevir (ver secção 4.5).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes devem ser informados sobre as seguintes advertências e precauções.

##### Tolerância

Pode ocorrer alguma perda de eficácia do efeito hipnótico das benzodiazepinas de curta ação, após o uso repetido ao longo de poucas semanas.

##### Dependência

O uso de Dormicum pode levar ao desenvolvimento de dependência física e psicológica. O risco de dependência aumenta com a dose e duração do tratamento e é também maior nos doentes com história médica de abuso de álcool e/ou drogas.

##### Privação

Pode surgir dependência física, pelo que a interrupção abrupta do tratamento poderá ser acompanhada por sintomas de privação. Estes podem consistir em insónia "rebound", cefaleias, diarreia, dores musculares, ansiedade extrema, tensão, agitação, confusão e irritabilidade. Em casos graves podem ocorrer os seguintes sintomas: alteração do humor, desrealização, despersonalização, hiperacúsia, parestesias das extremidades, hipersensibilidade à luz, ao ruído e ao contacto físico, alucinações e convulsões. Uma vez que o risco de fenómenos de privação/ insónia "rebound" é maior após interrupção brusca do tratamento, é recomendado que a dosagem seja reduzida gradualmente (ver secção 4.2).

##### Insónia "rebound"

Ao parar o tratamento com Dormicum, a insónia pode recorrer possivelmente mais grave do que antes de iniciar o tratamento (insónia "rebound"). A insónia "rebound", síndrome transitória, pode ser acompanhada de outras reações incluindo alterações de humor, ansiedade e inquietação. Uma vez que o risco de fenómenos "rebound" é maior

após interrupção brusca do tratamento, é recomendado que a dosagem seja reduzida gradualmente.

#### Duração do tratamento

A duração do tratamento com hipnóticos benzodiazepínicos deve ser a mais curta possível, não devendo exceder 2 semanas (ver secção 4.2). A descontinuação do tratamento deve ser adaptada a cada doente. O prolongamento do tratamento para além deste período não deverá ocorrer sem que seja feita uma reavaliação da situação.

#### Amnésia

Dormicum pode induzir amnésia anterógrada que ocorre mais frequentemente nas primeiras horas após a ingestão do medicamento. Para reduzir este risco, os doentes devem assegurar a possibilidade de fazer um sono ininterrupto de sete a oito horas (ver secção 4.8).

#### Efeitos residuais

Desde que a dose oral de Dormicum não exceda 15 mg/dia e o doente assegure um sono ininterrupto de pelo menos 7 a 8 horas, não se observa nenhum efeito residual após administração oral de Dormicum em doentes padrão, tal como foi confirmado pelas observações clínicas feitas com métodos farmacológicos sensíveis.

#### Reações psiquiátricas e paradoxais

Reações paradoxais, tais como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ansiedade, e mais raramente delírio, fúria, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos adversos comportamentais são conhecidos quando se usam benzodiazepinas. Se estas reações ocorrerem, o tratamento deve ser interrompido. Estas reações ocorrem mais frequentemente em idosos.

#### Grupos de doentes específicos

Nos idosos e/ou doentes debilitados, bem como em doentes com deficiência respiratória ou cardiovascular, a dose recomendada é de 7,5 mg. Estes doentes podem ser mais sensíveis aos efeitos secundários clínicos do midazolam, tais como depressão respiratória e/ou cardiovascular. Portanto, deve utilizar-se Dormicum cuidadosamente nestas populações de doentes e, se necessário, ponderar uma dose mais baixa (ver secção 4.2).

#### Compromisso renal

Existe uma maior probabilidade de reações adversas medicamentosas em doentes com insuficiência renal grave. Ver secção 4.2 e secção 5.2.

#### Compromisso hepático

Ver secção 4.2 e secção 4.3.

As benzodiazepinas não estão indicadas no tratamento de primeira linha da doença psicótica. As benzodiazepinas não devem ser usadas isoladamente no tratamento da depressão ou da ansiedade associada à depressão (poderão desencadear o suicídio).

Uso concomitante de álcool / depressores do SNC

Deve evitar-se o uso concomitante de Dormicum e depressores do SNC e/ou ingestão de álcool, uma vez que há um potencial de aumento dos efeitos clínicos de Dormicum incluindo possivelmente sedação grave que pode resultar em coma ou morte, depressão respiratória e/ou cardiovascular clinicamente relevante (ver secção 4.5).

História clínica de abuso de álcool ou fármacos

Deve evitar-se o Dormicum em doentes com história clínica de abuso de álcool e fármacos.

Medicação concomitante com fármacos que alteram a atividade do CYP3A

A farmacocinética do midazolam altera-se em doentes a receber concomitantemente fármacos que inibem ou induzem o CYP3A. Consequentemente, os efeitos clínicos e adversos podem aumentar ou reduzir-se respetivamente (ver secção 4.5).

Intolerância à lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interação farmacocinética fármaco-fármaco (ver secção 4.3 e 4.4)

Midazolam é metabolizado quase exclusivamente pelo citocromo P450 3A (CYP3A4 e CYP3A5). Os inibidores e indutores do CYP3A podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas e, consequentemente, os efeitos farmacodinâmicos do midazolam. Além da atividade de modulação do CYP3A, nenhum outro mecanismo provou causar interação farmacocinética fármaco-fármaco com midazolam clinicamente relevante. Desconhece-se que midazolam altere a farmacocinética de outros fármacos.

Quando administrado com um inibidor do CYP3A, os efeitos clínicos do midazolam oral podem ser mais fortes e também mais duradouros, o que pode requerer uma dose mais baixa. Inversamente, o efeito do midazolam pode ser mais fraco e mais breve quando administrado com um indutor do CYP3A, o que pode requerer uma dose mais alta.

No caso de indução do CYP3A e inibição irreversível (denominada inibição com base no mecanismo), o efeito na farmacocinética do midazolam pode persistir de vários dias

até várias semanas após administração do modulador do CYP3A. Exemplos de inibidores com base no mecanismo do CYP3A incluem antibióticos: (p.e. claritromicina, eritromicina, isoniazida), anti-retrovirais (p.e. inibidores da protease do VIH como ritonavir, incluindo inibidores da protease potenciados com ritonavir; delavirdina), bloqueadores dos canais de cálcio (p.e. verapamil, diltiazem), inibidores da tirosina cinase (p.e. imatinib, lapatinib, idelalisib) ou o modelador do receptor do estrogénio, raloxifeno.

Etinilestradiol em combinação com norgestrel ou gestodeno não modificou a exposição ao midazolam de modo clinicamente significativo.

#### Fármacos que inibem o CYP3A

##### Classificação dos inibidores do CYP3A

Os inibidores do CYP3A podem ser classificados de acordo com a intensidade do seu efeito inibitório e da importância das modificações clínicas quando são administrados em concomitância com midazolam oral:

- Inibidores muito fortes: aumento da AUC do midazolam >10 vezes. Nesta categoria incluem-se os seguintes fármacos: p.ex. cetoconazol, itraconazol, voriconazol, inibidores da protease do VIH incluindo inibidores da protease potenciados com ritonavir.

Está contraindicada a combinação de midazolam oral com inibidores muito fortes do CYP3A (ver secção 4.3).

- Inibidores fortes: aumento da AUC do midazolam de 5 a 10 vezes. Nesta categoria incluem-se os seguintes fármacos: p.e. claritromicina em doses elevadas, inibidores da tirosina cinase (como idelalisib) e os inibidores da protease do VHC, boceprevir e telaprevir.

Está contraindicada a administração concomitante de midazolam oral com boceprevir e telaprevir (ver secção 4.3).

Inibidores moderados: aumento da AUC do midazolam de 2 a 5 vezes. Nesta categoria incluem-se os seguintes fármacos: fluconazol, telitromicina, eritromicina, diltiazem, verapamil, nefazodona, antagonistas dos recetores NK1 (aprepitant, netupitant, casopitant), tabimorelina, posaconazol.

Doentes a fazer tratamento com midazolam e com inibidores fortes ou moderados do CYP3A requerem uma avaliação cuidadosa uma vez que os efeitos secundários do midazolam podem ser potenciados (ver secção 4.4).

- Inibidores fracos: aumento da AUC do midazolam de 1,25 a < 2 vezes. Nesta categoria incluem-se os seguintes fármacos e plantas: fentanilo, roxitromicina, cimetidina, ranitidina, fluvoxamina, bicalutamida, propiverina, everolimus,

ciclosporina, simeprevir, sumo de toranja, echinacea purpurea, berberina dado que também está presente no *Hydrastis canadensis*.

A administração concomitante de midazolam com inibidores fracos do CYP3A normalmente não origina alteração relevante do efeito clínico do midazolam.

#### Fármacos indutores do CYP3A

Doentes a receber midazolam em combinação com indutores do CYP3A podem requerer uma dose de midazolam mais alta, em particular se combinado com indutores fortes do CYP3A. Indutores fortes do CYP3A (> 80% de diminuição da AUC) incluem: p.ex. rifampicina, carbamazepina, fenitoína, enzalutamida e mitotano com o seu efeito indutor do CYP3A4 duradouro; enquanto os indutores moderados do CYP3A (50-80% de diminuição da AUC) incluem o hipericão e os indutores fracos (20-50% de diminuição da AUC) incluem efavirenz, clobazam, ticagrelor, vemurafenib, quercetina e *Panax ginseng*.

#### Interações Farmacodinâmicas Fármaco-Fármaco

É provável que a administração concomitante de midazolam com outros agentes sedativos/ hipnóticos, incluindo o álcool, aumente os efeitos sedativos/hipnóticos. Exemplos incluem opiáceos / opióides (quando são usados como analgésicos, antitússicos ou tratamentos de substituição), antipsicóticos, outras benzodiazepinas usadas como ansiolíticos ou hipnóticos, barbitúricos, propofol, cetamina, etomidato; antidepressivos sedativos, anti-histamínicos e fármacos anti-hipertensivos de ação central. Midazolam reduz a concentração alveolar mínima (CAM) dos anestésicos de inalação.

Efeitos secundários mais intensos, tais como sedação e depressão respiratória e cardiovascular podem também ocorrer quando se administram midazolam e qualquer depressor de ação central, incluindo o álcool. O álcool deve ser evitado nos doentes a receber tratamento com midazolam (ver secção 4.4).

Consultar na secção 4.9 as precauções com outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.

Os fármacos que aumentam a vigilância / memória, tais como o inibidor da AChE fisiostigmina, revertem os efeitos hipnóticos do midazolam. Também 250 mg de cafeína revertem parcialmente o efeito sedativo do midazolam.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre o midazolam que permitam avaliar a segurança durante a gravidez.

Deve evitar-se o uso de benzodiazepinas durante a gravidez, exceto quando não haja uma alternativa segura.

Foi sugerido um risco aumentado de malformações congénitas associado ao uso de benzodiazepinas durante o primeiro trimestre de gravidez.

Se o medicamento for prescrito a uma mulher em idade fértil, esta deve ser avisada para contactar o seu médico, no sentido de descontinuar o medicamento, se pretender engravidar ou se suspeitar estar grávida.

Foram notificadas irregularidades na frequência cardíaca fetal, hipotonia, sucção débil e hipotermia e depressão respiratória moderada no recém-nascido devido à administração de midazolam no último trimestre de gravidez ou em doses elevadas durante o parto.

Além disso, os recém-nascidos de mães que tomaram benzodiazepinas de forma crónica durante os últimos meses da gravidez, podem desenvolver dependência física e podem também correr algum risco de desenvolver sintomas de privação no período pós-natal.

#### Amamentação

O midazolam é excretado no leite materno, pelo que Dormicum não deve ser administrado a mães que amamentam.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Sedação, amnésia, dificuldades de concentração e alteração da função muscular, afetam negativamente a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas. Antes de receber tratamento com Dormicum, o doente deve ser advertido no sentido de não conduzir veículos ou utilizar máquinas até que tenha recuperado completamente. O médico deve decidir quando estas atividades puderem ser retomadas.

Se a duração do sono for insuficiente ou houver consumo de álcool, há mais probabilidade da capacidade de reação estar diminuída (secção 4.5).

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados (frequência desconhecida, não pode ser calculada a partir dos dados existentes) com a administração oral de midazolam:

As classes de frequência são as seguintes:

Muito frequentes:  $\geq 1/10$ ;

Frequentes:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ;

Pouco frequentes:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ;

Raros:  $\geq 1/10.000$   $< 1/1.000$ ;

Muito raros:  $< 1/10.000$ ;

Desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).



Doenças do sistema imunitário:	
Desconhecido	Hipersensibilidade, angiedema
Perturbações do foro psiquiátrico:	
Desconhecido	Estado confusional***, desorientação***, perturbações emocionais e do humor***  Alterações da libido  Depressão (uma depressão pré-existente pode ser revelada durante o uso das benzodiazepinas)  Irrequietude*, agitação*, hiperactividade*, nervosismo*, ansiedade*, irritabilidade*, agressividade*, fúria*, pesadelos*, sonhos anormais*, alucinações*, comportamento inapropriado*  Dependência física, síndrome de privação  Abuso
Doenças do sistema nervoso:	
Desconhecido	Sonolência***, cefaleias***, tonturas***, vigilância diminuída***, ataxia*** Sedação (pós-operatória) Amnésia anterógrada**
Afecções oculares:	
Desconhecido	Diplopia***
Cardiopatias:	
Desconhecido	Paragem cardíaca, insuficiência cardíaca
Doenças respiratórias torácicas e do mediastino:	
Desconhecido	Depressão respiratória
Doenças gastrointestinais:	
Desconhecido	Perturbações gastrointestinais
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:	
Desconhecido	Reações cutâneas
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:	
Desconhecido	Fraqueza muscular***
Perturbações gerais e alterações no local de administração:	

Desconhecido	Fadiga***
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações:	
Desconhecido	Quedas e fraturas****

Dependência: o uso de midazolam (mesmo em doses terapêuticas) pode conduzir ao desenvolvimento de dependência física: a descontinuação abrupta do tratamento pode dar origem a fenómenos de privação ou "rebound", incluindo insónia "rebound", alterações de humor, ansiedade e irrequietude. Pode ocorrer dependência psicológica. Foram descritos casos de uso abusivo das benzodiazepinas (ver secção 4.4).

\* Sabe-se que estas reações paradoxais ocorrem. Caso ocorram, o fármaco deve ser descontinuado. A ocorrência destes efeitos é mais provável nos idosos (ver secção 4.4).

\*\* Amnésia anterógrada pode ocorrer com doses terapêuticas, sendo o risco maior nas dosagens mais altas. Os efeitos amnésicos podem estar associados a comportamentos inapropriados (ver secção 4.4).

\*\*\* Estes eventos ocorrem predominantemente no início da terapêutica e desaparecem em geral com a administração repetida.

\*\*\*\* Um aumento do risco de quedas e fraturas foi notificado em utilizadores de benzodiazepinas, em especial nos que tomam concomitantemente outros sedativos (incluindo bebidas alcoólicas) e nos doentes idosos.

#### 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: 800 222 444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

##### Sintomas

As benzodiazepinas causam habitualmente sonolência, ataxia, disartria e nistagmo. A

sobredosagem de Dormicum raramente apresenta perigo de vida se for ingerido isoladamente mas pode dar origem a arreflexia, apneia, hipotonia, hipotensão, depressão respiratória e cardiovascular e em raras ocasiões coma. O coma, se ocorrer, persiste em geral poucas horas mas pode ser mais prolongado e cíclico, sobretudo em doentes idosos. O efeito depressor respiratório das benzodiazepinas é mais grave em doentes portadores de doença respiratória.

As benzodiazepinas aumentam os efeitos de outras substâncias depressoras do SNC, incluindo o álcool.

#### Tratamento

Monitorizar os sinais vitais do doente e instituir medidas de suporte de acordo com o estado clínico do doente. Em particular, os doentes podem necessitar de tratamento sintomático para os efeitos cardiorespiratórios ou do sistema nervoso central.

Se tomado oralmente, deve evitar-se mais absorção utilizando um método apropriado, p. ex. tratamento com carvão ativado dentro de 1-2 horas. Caso seja utilizado o carvão ativado, será imperativo fazer uma proteção das vias aéreas em doentes sonolentos. Em caso de ingestão mista, pode considerar-se a lavagem gástrica, embora não deva ser uma medida de rotina.

Caso a depressão do SNC seja grave, considerar a administração de flumazenilo, um antagonista das benzodiazepinas. Deve ser administrado apenas em condições de rigorosa monitorização. O flumazenilo tem uma semivida curta (cerca de 1 hora), pelo que os doentes necessitam de vigilância depois dos seus efeitos desaparecerem. Usar flumazenilo com extrema precaução na presença de fármacos que reduzem o limiar convulsivo (por ex. antidepressivos tricíclicos). Para mais informação sobre a utilização de flumazenilo, consultar o respetivo Resumo das Características do Medicamento.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.1 – Sistema nervoso central. Psicofármacos.  
Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, código ATC: N05CD08

Dormicum tem um efeito hipnótico e sedativo, caracterizado por uma ação de início rápido e curta duração. Possui também um efeito ansiolítico, anticonvulsivante e relaxante muscular.

Dormicum afeta a função psicomotora depois de uma dose única e/ou doses múltiplas mas as alterações hemodinâmicas são mínimas.

Os efeitos a nível central das benzodiazepinas são mediados pelo reforço da neurotransmissão GABAérgica nas sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepinas, a afinidade do recetor do GABA para o neurotransmissor é

intensificada por uma modulação alostérica positiva que resulta numa ação aumentada do GABA libertado no fluxo de íons cloreto através da membrana pós-sináptica.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A absorção do midazolam é rápida e completa após administração oral.

Devido ao efeito marcado de primeira passagem, a biodisponibilidade absoluta do midazolam oral é de 30-70%. O midazolam apresenta farmacocinética linear após doses de 7,5-20 mg por via oral.

Após uma dose única de Dormicum 15 mg comprimidos, a concentração plasmática máxima (70-120 ng/ml) atinge-se em cerca de 1 hora. A presença de alimentos prolonga em cerca de 1 hora o tempo para atingir a concentração plasmática máxima, o que indica que diminui a velocidade de absorção do midazolam. A semivida de absorção é de 5 a 20 minutos.

### Distribuição

A distribuição do midazolam pelos tecidos é muito rápida e na maioria dos casos a fase de distribuição não é evidente ou é completada essencialmente em 1 a 2 horas após administração oral. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é de 0,7 a 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 fluido cerebrospinal 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. O midazolam não é um substrato para transportadores de fármacos.

### Biotransformação

O midazolam é quase totalmente eliminado por biotransformação. O midazolam é hidroxilado pelo isoenzima do citocromo P450, isoenzimas CYP3A. Ambas as isoenzimas, CYP3A4 e também CYP3A5 estão envolvidas ativamente em duas das vias principais do metabolismo oxidativo hepático do midazolam. Após administração oral o metabolismo do midazolam depende, em grau comparável, do CYP3A intestinal e do CYP3A hepático.

Existem dois principais metabolitos oxidativos, o 1'-hidroximidazolam (também denominado  $\alpha$ -hidroximidazolam) e o 4-hidroximidazolam. O 1'-hidroximidazolam é o principal metabolito encontrado na urina e no plasma. As concentrações plasmáticas de 1'-hidroximidazolam representam 30-50% do composto parental. O 1'-hidroximidazolam é farmacologicamente ativo e contribui significativamente (cerca de 34%) para os efeitos do midazolam oral.

### Eliminação

Em voluntários jovens saudáveis, a semivida de eliminação do midazolam variou entre 1,5 e 2,5 horas. A semivida de eliminação do 1'-hidroximidazolam é inferior a 1 hora; por isso após administração de midazolam a concentração do composto original e do

metabolito principal diminui em paralelo. É recuperada uma quantidade inferior a 1% da dose na urina como fármaco inalterado. De 60 a 80% da dose é glucuronizada e excretada na urina como conjugado do 1'-hidroximidazolam. Não ocorre acumulação de midazolam quando é administrado uma vez por dia. As administrações repetidas de midazolam não induzem as enzimas metabolizadoras dos fármacos.

#### Farmacocinética em populações especiais

##### Idosos

Em idosos do sexo masculino com mais de 60 anos de idade, a semivida de eliminação do midazolam prolongou-se significativamente 2,5 vezes, comparativamente com indivíduos mais jovens do mesmo sexo.

A depuração total do midazolam baixou significativamente em indivíduos idosos do sexo masculino e a biodisponibilidade do comprimido aumentou significativamente. No entanto, em idosos do sexo feminino não se verificaram diferenças significativas comparativamente com indivíduos mais jovens.

##### Doentes com compromisso hepático

A farmacocinética do midazolam foi significativamente modificada em doentes com doença hepática crónica, incluindo a cirrose hepática avançada. De referir em particular, o prolongamento da semivida de eliminação e o aumento significativo da biodisponibilidade absoluta do midazolam oral, como consequência da redução da depuração hepática, em doentes cirróticos comparativamente ao controlo.

##### Doentes com compromisso renal

A farmacocinética do midazolam livre não é alterada em doentes com compromisso renal grave. O principal metabolito do midazolam, ligeiramente ativo farmacologicamente, o glucurónido do 1'-hidroximidazolam, que é excretado através do rim, acumula-se em doentes com compromisso renal grave. Esta acumulação produz uma sedação prolongada. Por isso, o midazolam oral deve ser administrado cuidadosamente e titulado para o efeito desejado (ver secção 4.2).

##### Doentes obesos

Em doentes obesos o volume de distribuição do midazolam aumenta.

Consequentemente, a semivida média de eliminação do midazolam é mais longa em doentes obesos do que em não obesos (5,9 horas vs 2,3 horas). A biodisponibilidade oral do comprimido de midazolam nos doentes obesos não diferiu comparativamente aos doentes não obesos.

### 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

Núcleo

Lactose anidra

Celulose microcristalina

Amido de milho

Estearato de magnésio

Revestimento por película

Hipromelose

Dispersão de poliacrilato 30% (Copolímero do ácido metacrílico)

Macrogol 6000

Macrogol 400

Talco

Dióxido de titânio (E171)

Carmelose sódica

Indigotina (E132)

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

## 6.3 Prazo de validade

5 anos

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30 °C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de 20 comprimidos revestidos acondicionados em blister de PVC/PVDC.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Alemanha

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5734470 – 20 comprimidos revestidos, 15 mg, blister de PVC/PVDC

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

Data da primeira autorização: 15 de março de 1985

Data da última renovação: 09 de maio de 2003

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO