

midazolam

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

Solução injetável



IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO
Solução injetável 15 mg/3 mL: embalagem contendo 5 ampolas de 3 mL.

USO ENDOVENOSO / INTRAMUSCULAR / RETAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO:

Cada ampola de 3 mL contém:
midazolam 15 mg
Veículo: álcool benzílico, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, ácido clorídrico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O midazolam injetável é uma droga indutora de sono de ação curta e indicada a pacientes adultos, pediátricos e neonatos para:
-sedação da consciência antes e durante procedimentos diagnósticos ou terapêuticos com ou sem anestesia local (administração E.V.);
-pré-medicação antes de indução anestésica (incluindo administração I.M. ou retal em crianças);
-indução anestésica, como um componente sedativo em combinação com anestesia em adultos (não deve ser utilizado para indução anestésica em crianças);
-sedação em unidades de terapia intensiva.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Para o tratamento de insônia, a dose de midazolam eficaz é de 15 mg, ingerida por via oral no momento de deitar (Monti, 1993; Fischbach, 1983; Feldmeier & Kapp, 1983; Lupolover e colaboradores, 1983). A manutenção do sono é obtida de modo eficaz nas doses de 7,5 a 15 mg (Monti, 1993). Para pacientes idosos, a dose de 15 mg de midazolam é eficaz e segura para o tratamento de insônia (Beck e colaboradores, 1983). O midazolam é eficaz como medicação pré-anestésica, quando administrado na dose de 2 a 3 mg por via intramuscular. Esses foram os achados de Wong e colaboradores, em 1991, em estudo que envolvia 100 pacientes entre 60 e 86 anos.

O midazolam pode também ser utilizado para a sedação antes da realização de endoscopia digestiva alta ou colonoscopia. Em um estudo que envolvia 800 pacientes, Bell e colaboradores, em 1987, demonstraram que a dose necessária para induzir sedação foi maior nos pacientes entre 15 e 24 anos de idade (em média 10 mg), em comparação com os pacientes entre 60 e 86 anos de idade (3,6 mg).

Como indução anestésica em pacientes sem medicação prévia e abaixo dos 55 anos, midazolam é eficaz e pode ser administrado por via endovenosa na dose de 0,3 a 0,35 mg/kg de peso, administrados em 20 a 30 segundos, e o tempo esperado de início de ação é de dois minutos. Em pacientes pré-medicados com sedativos ou narcóticos, midazolam é seguro e eficaz na dose de 0,15 a 0,35 (média 0,25 mg/kg) (Versed(R), 1997; Freuchen e colaboradores, 1983; Jensen e colaboradores, 1982; Pakkanen & Kanto, 1982; Berggren & Eriksson, 1981).

Referências bibliográficas

Monti JM, Boussard M, Olivera S et al: The effect of midazolam on transient insomnia. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44:525-527.

Fischbach R: Hypnotic efficacy and safety of midazolam and oxazepam in hospitalized female patients. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(suppl 1):157S-160S.

Feldmeier C & Kapp W: Comparative clinical studies with midazolam, oxazepam and placebo. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(suppl 1):151S-155S.

Lupolover R, Ballmer U, Helcl J et al.: Efficacy and safety of midazolam and oxazepam in insomniacs. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(suppl 1):139S-143S

Beck H, Salom M & Holzer J: midazolam dosage studies in institutionalized geriatric patients. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(suppl 1):133S-137S.

Bell GD, Spickett GP, Reeve PA et al.: Intravenous midazolam for upper gastrointestinal endoscopy: a study of 800 consecutive cases relating dose to age and sex of patient. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23:241-243.

Wong HY, Fragen RJ & Dunn K: Dose-finding study of intramuscular midazolam preanesthetic medication in the elderly. *Anesthesiology* 1991; 74:675-679.

Freuchen I, Ostergaard J & Mikkelsen BO: midazolam compared with thiopentone as an induction agent. *Curr Ther Res* 1983; 34:269.

Jensen A, Schou-Olesen A & Huttel MS: Use of midazolam as an induction agent: comparison with thiopentone. *Br J Anaesth* 1982; 54:605-607.

Pakkanen A & Kanto J: midazolam compared with thiopentone as an induction agent. *Acta Anaesth Scand* 1982; 26:143-146.

Berggren L & Eriksson I: midazolam for induction of anaesthesia in outpatients: a comparison with thiopentone. *Acta Anaesthesiol Scand* 1981; 25:492-496.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O midazolam é um derivado do grupo das imidazobenzodiazepinas. A base livre é uma substância lipofílica com baixa solubilidade na água.

O nitrogênio básico na posição 2 do sistema do anel imidazobenzodiazepínico permite que o ingrediente ativo forme sais hidrossolúveis com ácidos. Esses produzem uma solução estável e bem tolerada para injeção. A ação farmacológica de midazolam é caracterizada pelo rápido início de ação, por causa da rápida transformação metabólica e da curta duração. Por causa da sua baixa toxicidade, midazolam possui amplo índice terapêutico.

O midazolam injetável provoca efeito sedativo e indutor do sono rapidamente, de pronunciada intensidade. Também exerce efeito ansiolítico, anticonvulsivante e relaxante muscular. Após administração intramuscular ou endovenosa, ocorre uma amnésia anterógrada de curta duração (o paciente não se recorda de eventos que ocorreram durante o pico de atividade do composto).

Farmacocinética

Absorção após administração intramuscular: a absorção de midazolam pelo tecido muscular é rápida e completa. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas dentro de 30 minutos. A biodisponibilidade após administração I.M. é superior a 90%.

Absorção após administração retal : após administração retal, midazolam é absorvido rapidamente. A concentração plasmática máxima é alcançada em cerca de 30 minutos. A biodisponibilidade é de cerca de 50%.

Distribuição: quando o midazolam é injetado por via endovenosa, a curva plasmática de concentração-tempo mostra uma ou duas fases distintas de distribuição.

Após administração oral, a distribuição tecidual de midazolam é muito rápida e, na maioria dos casos, uma fase de distribuição não é evidente ou é praticamente encerrada uma a duas horas após a administração. O volume de distribuição em equilíbrio dinâmico é de 0,7 – 1,2 L/kg. De 96% a 98% de midazolam é ligado às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. Existe uma passagem lenta e insignificante de midazolam para o líquido cefalorraquidiano. Em humanos, foi demonstrado que midazolam atravessa a placenta lentamente e entra na circulação fetal. Pequenas quantidades de midazolam são encontradas no leite humano.

Metabolismo: o midazolam é quase inteiramente eliminado após biotransformação. Menos de 1% da dose é recuperada na urina como droga não modificada. O midazolam é hidroxilado pelo citocromo P4503A4 (CYP3A4) isoenzima.

O α -hidroximidazolam é o principal metabólito na urina e no plasma. De 60% a 80% da dose é excretada na urina como α -hidroximidazolam glucuroconjugado.

Após administração injetável, a concentração plasmática de α -hidroximidazolam é 12% do composto de origem. A fração da dose extraída pelo fígado foi estimada em 30% – 60%. A meia-vida de eliminação do metabólito é menor que uma hora. O α -hidroximidazolam é farmacologicamente ativo, mas contribui apenas minimamente (cerca de 10%) para os efeitos do midazolam endovenoso. Não existe evidência de polimorfismo genético no metabolismo oxidativo do midazolam.

Investigações posteriores não demonstraram relevância clínica e polimorfismo genético no metabolismo oxidativo do midazolam.

Eliminação: em voluntários saudáveis, a meia-vida de eliminação de midazolam situa-se entre 1,5 e 2,5 horas. O *clearance* plasmático é de 300 a 500 mL/min em média. Quando midazolam é administrado pela infusão E.V., sua cinética de eliminação não difere da observada após injeção em *bolus*. O midazolam é excretado principalmente por via renal: 60% a 80% da dose é excretada na urina como o glucuroconjugado α -hidroximidazolam. Menos de 1% é recuperado inalterado na urina.

Quando administrado por via oral, em dose única diária, midazolam não se acumula. A administração repetida de midazolam não produz indução de enzimas de biotransformação.

Farmacocinética em populações especiais

Idosos: em adultos acima de 60 anos, a meia-vida de eliminação de midazolam administrado por via injetável pode ser prolongada acima de quatro vezes.

Crianças: a taxa de absorção retal nas crianças é similar à dos adultos. Entretanto, a meia-vida de eliminação (*t*_{1/2}) após administração E.V. e retal é mais curta em crianças de 3 a 10 anos, quando comparada com a de adultos. A diferença é compatível com uma *clearance* metabólico maior em crianças.

Em crianças pré-termo e neonatos: a meia-vida de eliminação é em média 6 a 12 horas, e o *clearance* é reduzido provavelmente por causa da imaturidade hepática.

Pacientes obesos: a meia-vida média é maior nos pacientes obesos que nos não obesos (8,4 versus 2,7 horas). O aumento da meia-vida é secundário ao aumento de, aproximadamente, 50% no volume de distribuição corrigido pelo peso corporal total. Entretanto, o *clearance* não difere dos não obesos.

Pacientes com insuficiência hepática: a meia-vida de eliminação em pacientes cirróticos pode ser maior e o *clearance* menor, quando comparado aos de voluntários saudáveis (ver item “5. Advertências e precauções”). Cirrose hepática não apresenta nenhum efeito ou pode aumentar a biodisponibilidade absoluta de midazolam administrado por via oral, por redução da biotransformação.

Pacientes com insuficiência renal: a meia-vida de eli-

minação em pacientes com insuficiência renal crônica é similar à de voluntários saudáveis.

Pacientes críticos – em mal estado geral: a meia-vida de eliminação de midazolam é prolongada em pacientes críticos.

Pacientes com insuficiência cardíaca: a meia-vida de eliminação é maior em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, quando comparada à de indivíduos saudáveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O midazolam injetável é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida aos benzodiazepínicos ou a qualquer componente do produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O midazolam injetável deve ser usado somente quando materiais de ressuscitação apropriados para o tamanho e a idade estão disponíveis, já que a administração E.V. de midazolam pode depressir a contratilidade miocárdica e causar apneia. Eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos têm incluído depressão respiratória, apneia, parada respiratória e/ou parada cardíaca.

A ocorrência de tais incidentes de risco à vida é mais provável em adultos acima de 60 anos, naqueles com insuficiência respiratória preexistente ou comprometimento da função cardíaca, e em pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando é administrada uma alta dose.

Quando midazolam injetável é administrado parentalmente, cuidados especiais devem ser observados em pacientes representantes de grupos de alto risco:

- adultos acima de 60 anos;
- pacientes cronicamente doentes ou debilitados;
- pacientes com insuficiência respiratória crônica;
- pacientes com insuficiência renal crônica, insuficiência hepática ou com insuficiência cardíaca congestiva;
- pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular.

Esses pacientes de alto risco precisam de doses menores (ver item “8. Posologia e modo de usar”) e devem ser monitorados continuamente com relação a sinais precoces de alteração das funções vitais.

As informações devem ser dadas aos pacientes sobre as seguintes advertências e precauções.

Crítérios de alta: Após a administração de midazolam os pacientes devem receber alta hospitalar ou do consultório de procedimento apenas quando autorizados pelo médico do paciente e se acompanhados por um atendente. Recomenda-se que o paciente esteja acompanhado ao retornar para casa após a alta.

Tolerância: Alguma perda de eficácia foi relatada quando o midazolam injetável foi usado em sedação prolongada em unidades de terapia intensiva. Pode ocorrer perda de eficácia do efeito hipnótico de benzodiazepínicos de curta duração de ação após uso repetido por algumas semanas com as formas orais.

Dependência: quando midazolam injetável é usado em sedação prolongada em unidades de terapia intensiva, deve-se ter em mente que pode se desenvolver dependência física a ele. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento e é também maior para pacientes com um histórico médico de abuso de álcool e/ou drogas.

Síntomas de abstinência: Uma vez desenvolvida dependência, a interrupção abrupta do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência. Esses sintomas podem consistir em cefaleia, mialgia, extrema ansiedade, tensão, inquietação, confusão mental e irritabilidade. Em casos graves, os seguintes sintomas podem ocorrer: desrealização, despersonalização, hiperacusia, amortecimento e parestesia de extremidades, hipersensibilidade à luz, ao ruído e ao contato físico, alucinações e convulsões.

Durante tratamento prolongado com midazolam injetável em unidade de terapia intensiva, pode-se desenvolver dependência física. Portanto, o término abrupto do tratamento pode ser acompanhado por sintomas de abstinência. Os seguintes sintomas podem ocorrer: cefaleia, dor muscular, ansiedade, tensão, agitação, confusão, irritabilidade, insônia rebote, mudanças de humor, alucinações e convulsões. Já que o risco de sintomas de abstinência é maior após a descontinuação abrupta do tratamento, é recomendado que a dose seja diminuída gradualmente.

Insônia rebote: Na administração de midazolam, deve-se considerar que a insônia rebote, uma síndrome transitória em que sintomas que levaram ao tratamento com benzodiazepínico ou agentes similares reiniciem de forma aumentada, pode ocorrer na interrupção do tratamento hipnótico e pode ser acompanhada de outras reações, incluindo alterações de humor, ansiedade e inquietação. Como o risco de fenômenos de abstinência ou rebote é maior após descontinuação abrupta do tratamento, recomenda-se redução gradual da dose.

Duração do tratamento: a duração do tratamento com hipnóticos benzodiazepínicos deve ser a mais curta possível (ver item “8. Posologia e modo de usar”) e não deve exceder duas semanas. Manutenção por tempo superior não deve ocorrer sem reavaliação da condição do paciente. O processo de redução gradual deve ser ajustado individualmente. Pode ser útil informar ao paciente, no início, que o tratamento terá duração limitada e explicar precisamente como a dose será progressivamente diminuída. Sobretudo, é importante que o paciente tenha conhecimento da possibilidade de sintomas rebote, o que poderá diminuir a ansiedade decorrente de tais sintomas, caso eles se manifestem na descontinuação do medicamento. Há evidências de que, no caso de benzodiazepínicos de curta duração de ação, sintomas de abstinência podem ocorrer nos intervalos interdose, especialmente quando se utiliza dose elevada.

Amnésia: O midazolam injetável causa amnésia anterógrada (frequentemente esse efeito é muito desejável em situações tais como antes e durante procedimentos cirúrgicos e diagnósticos); sua duração é diretamente relacionada à dose administrada. Amnésia prolongada pode proporcionar problemas para pacientes ambulatoriais, que devem receber alta após a intervenção. Após receberem midazolam parentalmente, os pacientes devem ser dispensados do hospital ou do consultório somente com acompanhante.

Reações paradoxais: Foram relatadas com midazolam injetáveis reações paradoxais, tais como agitação, movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperatividade, hostilidade, reação de raiva, agressividade, excitação e ataque. A mais alta incidência de susceptibilidade a tais reações foi relatada em crianças e em idosos. Se tais sintomas sugestivos de uma reação paradoxal ocorrerem, a resposta a midazolam deve ser avaliada antes do procedimento.

A ocorrência desses efeitos é mais provável em pacientes idosos.

Alterações na eliminação de midazolam: A eliminação da droga pode estar alterada em pacientes que recebem substâncias que inibem ou induzem P4503A4 e pode ser necessário ajustar a dose de midazolam (ver item “6. Interações medicamentosas”).

A eliminação da droga também pode demorar mais em pacientes com disfunção hepática, baixo débito cardíaco e em neonatos (ver “Farmacocinética em populações especiais”) no item “3. Características farmacológicas”).

Pacientes idosos: embora rara, a ocorrência de eventos adversos cardiorrespiratórios graves com risco de morte, incluindo depressão respiratória, apneia, parada respiratória e/ou parada cardíaca, é mais provável em adultos acima de 60 anos e crianças. Além disso, em idosos e crianças, foi relatada com midazolam injeções paradoxais, tais como agitação, movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperatividade, hostilidade, reação de raiva, agressividade, excitação e agressão.

Portanto, em adultos acima de 60 anos, a dose deve ser determinada com cautela e devem ser considerados os fatores especiais relacionados a cada paciente (ver item “8. Posologia e modo de usar”).

Pacientes pediátricos: eventos adversos hemodinâmicos ocorreram em pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular. Por isso a administração endovenosa rápida deve ser evitada nessa população.

Por causa do risco aumentado de apneia, aconselha-se extrema cautela ao sedar pacientes pré-termo e antes de pré-termo sem intubação traqueal.

Injeção rápida deve ser evitada na população neonatal. O neonato tem função orgânica reduzida e/ou imatura e é vulnerável aos efeitos respiratórios profundos e/ou prolongados de midazolam injetável.

Embora rara, a ocorrência de eventos adversos cardiorrespiratórios graves com risco de morte, incluindo depressão respiratória, apneia, parada respiratória e/ou parada cardíaca, é mais provável em crianças e adultos acima de 60 anos. Além disso, em crianças e idosos, foi relatada incidência mais elevada de sensibilidade a reações paradoxais, tais como agitação, movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperatividade, hostilidade, reação de raiva, agressividade, excitação e agressão com midazolam injetável.

Portanto, em crianças e adultos acima de 60 anos, a dose deve ser determinada com cautela, levando-se em consideração os fatores especiais relacionados a cada paciente (ver item “8. Posologia e modo de usar”).

Pacientes com insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal, a farmacocinética de midazolam livre é similar à relatada em voluntários saudáveis. Entretanto, nesses pacientes, pode ocorrer acúmulo de α -hidroximidazolam, contribuindo para a sedação prolongada.

Tabela 1 – Tempo para despertar (h) após cessar a infusão de midazolam

	Número de pacientes	Tempo para despertar (minutos)	
		Média \pm DP	Faixa
Todos pacientes	37	27,8 \pm 37,2	0 - 140
Pacientes sem disfunção renal ou hepática	24	13,6 \pm 16,4	0 - 58
Pacientes com disfunção renal sem disfunção hepática	9	44,6 \pm 42,5	2 - 120
Pacientes com insuficiência renal e com doença hepática	2	-	124 - 140

Pacientes com insuficiência hepática: a insuficiência hepática reduz o *clearance* de midazolam E.V. com um aumento subsequente da meia-vida. Portanto, os efeitos clínicos podem ser mais intensos e prolongados. A dose necessária de midazolam pode ser reduzida e deve ser estabelecida monitoração adequada dos sinais vitais (ver item “8. Posologia e modo de usar”).

Grupos específicos de pacientes

Pacientes com insuficiência respiratória crônica: é recomendada a dose mais baixa, por causa do risco de depressão respiratória (ver item “8. Posologia e modo de usar”).

Benzodiazepínicos não são recomendados como tratamento principal de transtornos psicóticos.

Benzodiazepínicos não devem ser utilizados isoladamente para tratar depressão ou ansiedade associada à depressão, pois podem facilitar impulso suicida em pacientes em condições específicas de saúde.

Crianças pré-termo: por causa do risco aumentado de apneia, aconselha-se extrema cautela ao sedar pacientes pré-termo menores que 36 semanas de idade gestacional sem intubação traqueal. Deve-se evitar injeção rápida. É necessária monitoração cuidadosa da taxa respiratória e da saturação de oxigênio.

Pacientes pediátricos menores que 6 meses de idade são particularmente vulneráveis à obstrução de vias aéreas e hiperventilação. Nesses casos, a titulação com pequenos incrementos até o efeito clínico e monitoração cuidadosa da taxa respiratória e da saturação de oxigênio são essenciais.

Uso concomitante de álcool/depressores do SNC: o uso concomitante de midazolam com álcool e/ou depressores do SNC deve ser evitado. O uso concomitante tem o potencial de aumentar os efeitos clínicos de midazolam, podendo incluir sedação grave, depressão respiratória e/ou cardiovascular clinicamente relevante (ver item “6. Interações medicamentosas”).

Histórico médico de abuso de álcool e de drogas: midazolam deve ser evitado por pacientes com um histórico médico de abuso de álcool e de drogas.

Outros: assim como com qualquer substância depressora do sistema nervoso central e/ou com propriedades musculorrelaxantes, deve-se ter cuidado especial ao administrar midazolam a pacientes com *miastenia gravis*, por causa da fraqueza muscular preexistente.

Efeitos na habilidade de dirigir veículo ou operar máquinas

Sedação, amnésia, redução da capacidade de concentração e da força muscular prejudicam a capacidade de dirigir veículo ou operar máquinas. Antes de receber midazolam injetável, o paciente deve ser alertado para não dirigir veículo ou operar máquina até a sua recuperação.

Gravidez e lactação

Não há dados suficientes sobre midazolam para avaliar sua segurança durante a gravidez. Os benzodiazepínicos devem ser evitados durante a gravidez, a não ser que não exista alternativa mais segura. Se o produto for prescrito à mulher em idade fértil, ela deve ser avisada de que deve procurar seu médico para descontinuar o medicamento, em caso de pretender engravidar ou se suspeitar de gravidez. A administração de midazolam injetável no terceiro trimestre de gestação ou em altas doses durante o trabalho de parto pode produzir irregularidades no batimento cardíaco fetal, hipotonia, sucção fraca, hipotermia e moderada depressão respiratória em neonatos. Além disso, bebês nascidos de mães que receberam benzodiazepínicos durante o último estágio da gravidez podem ter desenvolvido dependência física e podem estar sob algum risco de desenvolver sintomas de abstinência no período pós-natal.

Mulheres que estejam amamentando devem interromper o aleitamento durante 24 horas após a administração de midazolam injetável.

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Até o momento, não há informações de que midazolam injetável possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A biotransformação de midazolam é mediada predominantemente pelo citocromo P4503A4 (CYP3A4) isoenzima. Aproximadamente 25% do total de enzimas hepáticas do sistema citocromo P450 em adultos correspondem à subfamília 3A4. Inibidores e indutores dessa isoenzima podem produzir interações farmacológicas com midazolam (ver item “5. Advertências e precauções”).

Estudos de interação realizados com midazolam injetável:

Inibidores de CYP3A4

Antifúngicos azólicos

ceetoconazol: o cetoconazol aumentou a concentração plasmática de midazolam endovenoso em cinco vezes e a meia vida em três vezes. Caso midazolam injetável seja coadministrado com o cetoconazol, um forte inibidor de CYP3A, esse procedimento deve ser feito em uma unidade de terapia intensiva (UTI) ou onde exista disponibilidade de instrumental equivalente, de forma a garantir um monitoramento clínico cuidadoso e manejo médico apropriado em caso de depressão respiratória ou sedação prolongada. Deve-se considerar doses coordenadas e ajuste de dose especialmente se for administrada mais que uma dose única de midazolam E.V.

itraconazol e fluconazol: ambos aumentaram a concentração plasmática de midazolam endovenoso em, aproximadamente, duas a três vezes, associado com aumento na meia-vida de eliminação em, aproximadamente, 2,4 vezes para o itraconazol e 1,5 vez para o fluconazol.

posaconazol: o posaconazol aumentou as concentrações plasmáticas de midazolam endovenoso em, aproximadamente, duas vezes.

Antibióticos macrolídeos

eritromicina: a coadministração de midazolam com eritromicina prolongou a meia-vida de eliminação de midazolam de 3,5 para 6,2 horas. Apesar de mudanças farmacodinâmicas relativamente menores terem sido observadas, é aconselhado ajuste de dose do midazolam endovenoso, especialmente se altas doses estão sendo administradas (ver item “5. Advertências e precauções”).

claritromicina: o uso concomitante de claritromicina e midazolam promove aumento da concentração plasmática de midazolam em 2,5 vezes e duplica sua meia-vida.

Informações adicionais com o uso do midazolam por via oral

roxitromicina: o uso concomitante de roxitromicina e midazolam promove aumento na concentração de midazolam de 50 % e prolongamento da meia-vida de 30%.

cimetidina e ranitidina: a cimetidina aumentou a concentração plasmática em equilíbrio dinâmico de midazolam em 26%, enquanto ranitidina não teve efeito. A coadministração de midazolam com cimetidina ou ranitidina não teve efeito clínico significativo na farmacocinética ou farmacodinâmica de midazolam. Essa informação indica que midazolam endovenoso pode ser usado em doses usuais com cimetidina e ranitidina e não é necessário ajuste de dose.

ciclosporina: não existe interação farmacocinética e farmacodinâmica entre ciclosporina e midazolam. Por isso, a dose de midazolam não precisa ser ajustada quando este é usado concomitantemente com ciclosporina.

nitrendipina: a nitrendipina não afeta a farmacocinética e farmacodinâmica do midazolam. As duas drogas podem ser usadas concomitantemente e nenhum ajuste de dose do midazolam é necessário.

saquinavir e outros inibidores de proteases HIV: a coadministração de ritonavir em combinação com lopinavir aumentou em 5,4 vezes as concentrações plasmáticas do midazolam endovenoso, com o aumento similar na meia-vida de eliminação. Caso midazolam endovenoso seja coadministrado com inibidores de protease HIV, as condições do tratamento devem seguir as condições descritas para o cetoconazol, no item “antifúngicos azólicos”).

anticoncepcionais orais: a farmacocinética de midazolam intramuscular não foi afetada pelo uso de anticoncepcionais orais. As duas drogas podem ser usadas concomitantemente, e não é necessário nenhum ajuste de dose de midazolam.

Bloqueadores de canais de cálcio

diltiazem: uma dose única de diltiazem aumentou as concentrações plasmáticas de midazolam endovenoso em, aproximadamente, 25%, e a meia-vida foi prolongada em, aproximadamente, 43%.

Informações adicionais com o uso de midazolam por via oral

o verapamil/diltiazem aumentou a concentração plasmática de midazolam oral em três e quatro vezes, aproximadamente. A meia-vida de midazolam foi aumentada em 41% e 49%, respectivamente.

Outras interações

atorvastatina: ocorre aumento de 1,4 vezes na concentração de midazolam, quando administrado por via endovenosa, em comparação com grupo de controle.

Informações adicionais com o uso do midazolam por via oral

fluvoxamina: a administração concomitante ao uso oral de midazolam aumentou a concentração plasmática de midazolam em 28% e dob

dia. A meia-vida de eliminação diminuiu em, aproximadamente, 50% a 60%.

Informações adicionais com o uso de midazolam por via oral carbamazepina e fenitoína: doses repetidas de carbamazepina ou fenitoína resultaram em diminuição da concentração plasmática de midazolam oral em até 90% e encurtamento da meia-vida de eliminação em cerca de 60%.

efavirenz: aumenta cinco vezes a relação de CYP3A, gerando o metabólito α -hidroximidazolam a partir do midazolam confirmando o efeito de indução do citocromo CYP3A.

extrato de equinacea purpúrea: diminuiu as concentrações plasmáticas de midazolam E.V. em, aproximadamente, 20%, com diminuição da meia-vida em cerca de 42%.

erva-de-são-joão: reduz a concentração plasmática de midazolam em 20% a 40%, associada à redução da meia-vida em 15% a 17%.

ácido valproico: deslocamentos de midazolam dos seus sítios de ligação com as proteínas plasmáticas pelo ácido valproico podem aumentar a resposta a midazolam, e, por isso, deve-se tomar cuidado para ajustar a dose de midazolam para pacientes com epilepsia (ver item “5. Advertências e precauções”).

Interação farmacodinâmica dos medicamentos

A coadministração de midazolam com outros sedativos/agentes hipnóticos, incluindo álcool, resulta em aumento do efeito sedativo e hipnótico. Tais exemplos incluem opiáceos/opioides quando utilizados com analgésicos e antitussígenos; antipsicóticos; outros benzodiazepínicos usados como ansiolíticos ou hipnóticos e barbituratos; assim como antidepressivos, anti-histamínicos e anti-hipertensivos de ação central. Aumento da ação sedativa, alterações da função respiratória e alterações hemodinâmicas podem ocorrer quando o midazolam é utilizado concomitantemente com quaisquer depressores de ação central, incluindo o álcool. Por isso deve ser realizada a monitoração adequada dos sinais vitais. O álcool deve ser evitado em pacientes que estejam recebendo midazolam (ver item “5. Advertências e precauções”). Ver também o item “10. Superdose”, referente à advertência de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.

Foi demonstrado que a anestesia espinal pode aumentar os efeitos sedativos do midazolam E.V. A dose do midazolam deve ser então reduzida. A dose endovenosa do midazolam também deve ser reduzida quando a lidocaína e a bupivacaína são administradas por via intramuscular.

Medicamentos que aumentam o estado de alerta e a memória, os inibidores da colinesterase como a fisostigmina, revertem os efeitos hipnóticos de midazolam. De modo similar, 250 mg de cafeína revertem parcialmente os efeitos sedativos de midazolam.

O halotano e anestésicos inalatórios: a administração E.V. de midazolam diminui a concentração alveolar mínima (CAM) de halotano requerido para anestesia geral.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho). As ampolas de midazolam injetável não podem ser congeladas, porque podem explodir. Além disso, pode ocorrer precipitação, mas o precipitado se dissolve com a agitação em temperatura ambiente.

Após preparo, manter em temperatura entre 2° e 8°C, por 24 horas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A solução de midazolam injetável pode ser diluída com cloreto de sódio a 0,9%, dextrose a 5 e 10%, levulose a 5%, solução de Ringer e de Hartmann em uma razão de mistura de 15 mg de midazolam para 100 a 1.000 mL de solução de infusão. Esta solução permanece física e quimicamente estável por 24 horas em temperatura ambiente, ou 3 dias a 5°C.

Incompatibilidades: não diluir soluções de midazolam injetável com Macrodex® 6% em dextrose. Não misturar soluções de midazolam injetável com soluções alcalinas. O midazolam sofre precipitação em bicarbonato de sódio. Para evitar potencial incompatibilidade com outras soluções, midazolam não deve ser misturado com outras soluções, exceto as mencionadas acima.

Do ponto de vista microbiológico o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação e as condições antes da utilização são da responsabilidade do usuário e não deverão ser superiores a 24 horas entre 2 e 8°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

As ampolas de midazolam são para uso único. Descarte qualquer solução não utilizada.

A solução deve ser inspecionada visualmente antes do uso. Apenas soluções límpidas e sem partículas devem ser usadas.

Aspecto físico: solução límpida, incolor, levemente amarelada, isenta de partículas estranhas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose padrão

O midazolam é um agente sedativo potente que requer administração lenta e individualização da dose.

A dose deve ser individualizada e titulada até o estado de sedação desejado de acordo com a necessidade clínica, o estado físico, a idade e a medicação concomitante.

Em adultos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou cronicamente doentes, a dose deve ser determinada com cautela, e os fatores especiais relacionados a cada paciente devem ser levados em consideração.

O início da ação de midazolam ocorre em, aproximadamente, dois minutos após a injeção endovenosa. O efeito máximo é obtido em cinco a dez minutos.

A dose padrão está descrita conforme a tabela abaixo. Maiores detalhes estão descritos no texto após a tabela.

Tabela 2 – Dose padrão

Indicação	Adultos ≤ 60 anos de idade	Adultos ≥ 60 anos e cronicamente doentes, pacientes de alto risco	Crianças
Sedação consciente	e.v. Dose inicial: 2 – 2,5 mg Dose de titulação: 1 mg Dose total: 3,5 – 7,5 mg	e.v. Dose inicial: 0,5 - 1 mg Dose de titulação: 0,5 - 1 mg Dose total: < 3,5 mg	e.v. 6 meses – 5 anos de idade Dose inicial: 0,05 – 0,1 mg/kg Dose total: < 6 mg e.v. 6 – 12 anos de idade Dose inicial: 0,025 – 0,05 mg/kg Dose total: < 10 mg 13 – 16 anos de idade como adultos retal > 6 meses de idade 0,3 – 0,5 mg/kg i.m. 1 - 15 anos de idade 0,05 – 0,15 mg/kg
Pré-medicação anestésica	e.v. 1 – 2 mg repetida i.m. 0,07 – 0,1 mg/kg	e.v. Dose inicial: 0,5 mg Titulação lenta adicional conforme necessidade i.m. 0,025 – 0,05 mg/kg	retal > 6 meses de idade 0,3 – 0,5 mg/kg i.m. 1 – 15 anos de idade 0,08 – 0,2 mg/kg
Indução anestésica	e.v. 0,2 mg/kg (0,2 – 0,35 mg/kg sem pré-medicação)	e.v. 0,05 – 0,15 mg/kg (0,15 – 0,2 mg/kg sem pré-medicação)	Não é indicado a crianças
Componente sedativo em combinação com anestesia	e.v. Doses intermitentes de 0,03 – 0,1 mg/kg ou infusão contínua de 0,03 – 0,1 mg/kg/h	e.v. Doses menores que as recomendadas para adultos < 60 anos de idade	Não é indicado a crianças
Sedação em unidades de terapia intensiva	e.v. Dose inicial: 0,03 – 0,3 em incrementos de 1 – 2,5 mg Dose de manutenção: 0,03 – 0,2 mg/kg/h		e.v. neonatos < 32 semanas 0,03 mg/kg/h e.v. neonatos > 32 semanas até crianças com 6 meses de idade 0,06 mg/kg/h e.v. > 6 meses de idade Dose inicial: 0,05 – 0,2 mg/kg Dose de manutenção: 0,06 – 0,12 mg/kg/h

Sedação da consciência: para sedação basal (consciência) prévia à intervenção cirúrgica ou diagnóstica, midazolam é administrado E.V. A dose deve ser individualizada e titulada, não devendo ser administrada por injeção rapidamente ou em *bolus*. O início da sedação pode variar para cada indivíduo, de acordo com o estado físico do paciente e das circunstâncias detalhadas da aplicação (por exemplo: velocidade de administração, quantidade da dose). Se necessário, podem ser administradas doses subsequentes de acordo com a necessidade individual. Cuidados especiais devem ser adotados para pacientes com comprometimento da função respiratória.

Adultos

A injeção E.V. de midazolam deve ser administrada lentamente a uma velocidade de, aproximadamente, 1 mg em 30 segundos.

Em adultos com menos de 60 anos, a dose inicial é 2 mg a 2,5 mg, administrada cinco a dez minutos antes do início do procedimento. Podem ser administradas doses adicionais de 1 mg, se necessário. Doses médias totais têm sido em torno de 3,5 a 7,5 mg. Geralmente não é necessária dose total maior que 5 mg.

Em adultos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou com doenças crônicas, a dose inicial deve ser reduzida para cerca de 0,5 mg a 1 mg e ser administrada cinco a dez minutos antes do início do procedimento. Doses adicionais de 0,5 mg a 1 mg podem ser administradas, se necessário. Uma vez que nessas pacientes o pico do efeito pode ser atingido menos rapidamente, doses adicionais de midazolam devem ser tituladas muito lenta e cuidadosamente. Geralmente não é necessária dose total maior que 3,5 mg.

Crianças

Intramuscular (crianças de 1 até 15 anos de idade): em crianças, a dose é 0,05 a 0,15 mg/kg, administrada cinco a dez minutos antes do início do procedimento.

Geralmente não é necessária dose total maior que 10 mg. Essa via de administração somente deve ser utilizada em casos excepcionais. A administração retal é preferível, pois a injeção intramuscular pode ser dolorosa. Em pacientes pediátricos com menos de 15 kg de peso corpóreo, soluções de midazolam com concentração superior a 1 mg/mL não são recomendadas. Soluções mais concentradas devem ser diluídas para 1 mg/mL.

Endovenosa: o midazolam deve ser titulado lentamente até o efeito clínico desejado. A dose inicial de midazolam deve ser administrada em dois a três minutos. Deve-se esperar um tempo adicional de dois a cinco minutos para avaliar completamente o efeito sedativo antes de iniciar um procedimento ou repetir a dose. Se for necessária sedação complementar, continuar a titular com pequenos incrementos até que o nível apropriado de sedação seja alcançado. Bebês e crianças pequenas menores que 5 anos de idade podem requerer doses substancialmente mais altas que crianças de mais idade e adolescentes.

1.Pacientes pediátricos menores que 6 meses de idade: informações limitadas estão disponíveis em pacientes pediátricos não intubados menores de 6 meses de idade. Pacientes pediátricos de menos de 6 meses de idade são particularmente vulneráveis à obstrução de vias aéreas e à hipoventilação. Desse modo, o uso de midazolam para sedação em crianças com menos de 6 meses de idade não é recomendado, a menos que os benefícios sejam superiores aos riscos. Nesses casos, a titulação com pequenos incrementos até o efeito clínico e monitoração cuidadosa são essenciais.

2.Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 anos de idade: doses iniciais de 0,05 a 0,1 mg/kg. Uma dose total de até 0,6 mg/kg pode ser necessária para alcançar o objetivo final, mas não deve exceder 6 mg. Sedação prolongada e risco de hipoventilação podem estar associados ao uso de doses maiores.

3.Pacientes pediátricos de 6 a 12 anos de idade: dose inicial de 0,025 a 0,05 mg/kg. Uma dose total até de 0,4 mg/kg e até um máximo de 10 mg. Sedação prolongada e risco de hipoventilação podem estar associados ao uso de doses maiores.

4.Pacientes pediátricos de 13 a 16 anos de idade: devem ser consideradas as mesmas doses utilizadas por adultos.

Retal (crianças maiores que 6 meses de idade): a dose total de midazolam varia de 0,3 a 0,5 mg/kg. A dose total deve ser administrada em uma única aplicação e deve-se evitar a administração retal repetida. O uso em crianças menores que 6 meses de idade não é recomendado, uma vez que dados disponíveis nessa população são limitados. Administração retal da solução da ampola é realizada por meio de um aplicador plástico fixado no bico da seringa. Se o volume a ser administrado for muito pequeno, pode-se adicionar água a um volume total de 10 mL.

Anestesia – Pré-medicação

Pré-medicação: o midazolam administrado lentamente antes de um procedimento produz sedação (indução do sono ou sonolência e alívio da ansiedade) e comprometimento da memória (pré-operatória. O midazolam pode também ser administrado em combinação com anticolinérgicos. Para essa indicação, o midazolam deve ser administrado por via E.V. ou I.M., profundamente dentro de uma grande massa muscular, 20 a 60 minutos antes da indução anestésica.

Adultos: para sedação pré-operatória (indução do sono ou sonolência e alívio da apreensão) e para comprometer a memória de eventos pré-operatórios, a dose de baixo risco recomendada para adultos (estado físico ASA I e II, pacientes abaixo de 60 anos) é de 1-2 mg E.V. repetida quando necessário, ou 0,07 a 0,1 mg/kg I.M. A dose deve ser reduzida e individualizada quando midazolam é administrado a idosos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou com doenças crônicas. A dose inicial recomendada E.V. é de 0,5 mg e deve ser lentamente aumentada caso necessário. Aguarde dois ou três minutos para avaliar os efeitos entre as doses. A dose de 0,025 a 0,05 mg/kg I.M. é recomendada quando não há administração concomitante de

narcóticos. A dose habitual é de 2 a 3 mg.

Em pacientes acima de 70 anos, midazolam I.M. deve ser administrado cuidadosamente, sob observação contínua, porque pode ocorrer sonolência excessiva.

Crianças

Intramuscular (crianças de 1 a 15 anos de idade): em crianças entre as idades de 1 a 15 anos, são necessárias doses proporcionalmente mais altas que em adultos em relação ao peso corpóreo. A dose média de 0,08 a 0,2 mg/kg de midazolam administrada via I.M. tem mostrado ser efetiva e segura. É recomendado que o midazolam seja administrado profundamente em uma grande massa muscular, 30 a 60 minutos antes da indução anestésica.

Retal (crianças acima de 6 meses): a dose total de midazolam, geralmente de 0,4 mg/kg, variando de 0,3 a 0,5 mg/kg, deve ser administrada 20 a 30 minutos antes da indução anestésica. A administração retal da solução da ampola é realizada por meio de um aplicador plástico fixado no bico da seringa. Se o volume a ser administrado for muito pequeno, pode-se adicionar água a um volume total de 10 mL.

Indução anestésica

Adultos: se midazolam injetável for usado para indução de anestesia antes de outros agentes anestésicos terem sido administrados, a resposta individual é variável. A dose deve ser titulada até o efeito desejado de acordo com a idade e o estado clínico do paciente. Quando midazolam injetável é usado antes de outros agentes E.V. para indução anestésica, a dose inicial de cada agente pode ser significativamente reduzida, para apenas 25% da dose usual inicial dos agentes usados isoladamente.

O nível desejável de anestesia é atingido por titulação escalonada e cautelosa. A dose de indução E.V. de midazolam deve ser administrada lentamente em pequenos incrementos. Cada incremento, de 5 mg ou menos, deve ser injetado em 20 a 30 segundos, com intervalo de dois minutos entre os sucessivos incrementos.

Adultos abaixo de 60 anos: em adultos abaixo de 60 anos hígidos, geralmente é suficiente uma dose de 0,2 mg/kg, administrada E.V. em 20 a 30 segundos, com intervalo de dois minutos para o efeito. Uma dose inicial de 0,2 mg/kg é recomendada para pacientes idosos cirúrgicos de baixo risco (ASA I e II). Em alguns pacientes com doença sistêmica grave ou debilidade, pode ser suficiente uma dose ainda menor.

Em adultos não pré-medicados, com idade abaixo de 60 anos, a dose pode ser mais alta (0,3 a 0,35 mg/kg), administrada E.V. em 20 a 30 segundos, com intervalo de aproximadamente dois minutos para efeito. Se necessário, para completar a indução, pode ser usado incremento de, aproximadamente, 25% da dose inicial do paciente. Em vez disso, a indução pode ser completada com anestésicos líquidos voláteis inalatórios. Em casos resistentes, uma dose total de 0,6 mg/kg pode ser usada para indução, mas essas doses elevadas podem prolongar a recuperação.

Adultos acima de 60 anos e/ou criticamente doentes e/ou alto risco: Em pacientes idosos não pré-medicados, a dose inicial recomendada de midazolam injetável para indução é de 0,15 – 0,2 mg/kg. Em pacientes pré-medicados, a dose de midazolam por administração endovenosa é de 0,05 – 0,15 mg/kg administrada em 20 a 30 segundos. Deve-se aguardar dois minutos para avaliação do efeito.

Crianças: o midazolam não é recomendado para a indução de anestesia em crianças, já que a experiência é limitada.

Componente sedativo em combinação com anestesia

Adultos: o midazolam pode ser administrado como um componente sedativo em combinação com anestesia, com o uso de pequenas doses E.V. contínua de midazolam (média entre 0,03 e 0,1 mg/kg/h), tipicamente em combinação com analgésicos. As doses e os intervalos entre elas variam de acordo com as reações individuais de cada paciente.

Em adultos acima de 60 anos de idade, doentes crônicos ou debilitados, são necessárias doses de manutenção menores.

Crianças: A utilização de midazolam como componente sedativo em combinação com anestesia é restrita aos adultos, pois a experiência com crianças é limitada.

Sedação endovenosa na unidade de terapia intensiva

O nível desejável de sedação é alcançado por titulação escalonada de midazolam E.V., por infusão contínua ou *bolus* intermitente, de acordo com a necessidade clínica, o estado físico, a idade e a medicação concomitante (ver item “6. Interações medicamentosas”).

Adultos: a dose inicial deve ser administrada lentamente em incrementos. Cada incremento de 1 a 2,5 mg deve ser injetado em 20 a 30 segundos, permitindo dois minutos entre incrementos sucessivos.

A dose inicial E.V. pode variar de 0,03 a 0,3 mg/kg, mas, geralmente, não é necessária uma dose total maior que 15 mg.

Em pacientes hipovolêmicos, com vasoconstrição e hipotermia, a dose inicial deve ser reduzida ou omitida.

Quando midazolam é usado com analgésicos potentes, esses analgésicos devem ser administrados inicialmente, de modo que o efeito sedativo de midazolam possa ser titulado com segurança, somado à sedação causada pelo analgésico.

A dose de manutenção pode variar de 0,03 a 0,2 mg/kg/h. Em pacientes hipovolêmicos, com vasoconstrição ou hipotermia, a dose de manutenção deve ser reduzida. O nível de sedação deve ser mensurado regularmente se as condições do paciente permitirem.

Crianças

Em recém-nascidos pré-termo, recém-nascidos de termo e pacientes pediátricos com menos de 15 kg de peso corpóreo, soluções de midazolam com concentração superior a 1 mg/mL não são recomendadas. Soluções mais concentradas devem ser diluídas para 1 mg/mL.

Crianças acima de 6 meses de idade

Em pacientes entubados e ventilados, uma dose de ataque de 0,05 a 0,2 mg/kg E.V. deve ser administrada em, no mínimo, dois ou três minutos, para estabelecer o efeito clínico desejado. O midazolam não deve ser administrado rapidamente por meio de injeção endovenosa. A dose de ataque é seguida por infusão contínua E.V. de 0,06 a 0,12 mg/kg/h (1 a 2 microgramas/kg/min). A velocidade de infusão pode ser aumentada ou diminuída (geralmente em 25% do inicial ou da taxa de infusão subsequente) de acordo com a necessidade, ou doses E.V. suplementares de midazolam podem ser administradas para aumentar ou manter o efeito desejado.

Quando se iniciar a infusão endovenosa com midazolam em pacientes hemodinamicamente comprometidos, a dose inicial habitual deve ser titulada em pequenos incrementos e o paciente monitorado quanto à instabilidade hemodinâmica, como hipotensão. Esses pacientes são também vulneráveis aos efeitos depressores respiratórios de midazolam e necessitam de monitoração cuidadosa da frequência respiratória e saturação de oxigênio.

Crianças até 6 meses de idade

O midazolam pode ser administrado como uma infusão E.V. contínua, iniciando com 0,03 mg/kg/h (0,5 microgramas/kg/min) em neonatos com menos de 32 semanas ou 0,06 mg/kg/h (1 micrograma/kg/min) em neonatos com mais de 32 semanas.

Doses endovenosas iniciais não devem ser usadas em neonatos. Até certo ponto a infusão pode correr mais rapidamente nas primeiras horas para estabelecer níveis plasmáticos terapêuticos. A taxa de infusão deve ser cuidadosa e frequentemente reavaliada, particularmente após as primeiras 24 horas, no sentido de administrar a menor dose efetiva possível e reduzir o potencial para acúmulo de droga.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes efeitos adversos têm sido relatados com midazolam injetável:

Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade generalizada (reações de pele, reações cardiovasculares, broncoespasmo), choque anafilático e angioedema.

Distúrbios psiquiátricos: estado de confusão, humor eufórico, alucinações. Reações paradoxais, tais como agitação, movimentos involuntários (incluindo movimentos tônico-clônicos e tremor muscular), hiperatividade, hostilidade, reação de raiva, agressividade, excitação paradoxal e agressividade foram relatadas, particularmente em crianças e idosos.

Dependência: o uso de midazolam, mesmo em doses terapêuticas, pode levar ao desenvolvimento de dependência física.

Após administração E.V. prolongada, a descontinuação, especialmente a descontinuação abrupta do produto, pode ser acompanhada de sintomas de abstinência, incluindo convulsões de abstinência.

Distúrbios do sistema nervoso: sedação prolongada, redução da atenção, cefaleia, tontura, ataxia, sedação pós-operatória e amnésia anterógrada cuja duração é diretamente relacionada com a dose. A amnésia anterógrada pode ainda estar presente no final do procedimento e, em casos isolados, amnésia prolongada tem sido relatada. Foram relatadas convulsões em lactentes prematuros e neonatos.

Distúrbios cardíacos: eventos adversos cardiopulmonares graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos têm incluído parada cardíaca, hipotensão, bradicardia, efeitos vasodilatadores. A ocorrência de incidentes com risco à vida é mais provável em adultos com mais de 60 anos de idade e naqueles com insuficiência respiratória preexistente ou comprometimento da função cardíaca, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando se administra uma dose elevada (ver item “5. Advertências e precauções”).

Distúrbios respiratórios: eventos adversos cardiopulmonares graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos incluem depressão respiratória, apneia, parada respiratória, dispnéia, laringoespasmo. A ocorrência de incidentes com risco à vida é mais provável em adultos com mais de 60 anos de idade e naqueles com insuficiência respiratória preexistente ou comprometimento da função cardíaca, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando uma alta dose é administrada (ver item “5. Advertências e precauções”).

Distúrbios do sistema gastrointestinal: náusea, vômito, constipação e boca seca.

Distúrbios da pele e anexos: rash cutâneo, urticária, prurido.

Reações locais e gerais: eritema e dor no local de aplicação da injeção, tromboflebite, trombose.

Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos: existem relatos de quedas e fraturas em pacientes sob uso de benzodiazepínicos. O risco é maior em pacientes recebendo, concomitantemente, sedativos (incluindo bebidas alcoólicas) e em pacientes idosos.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas: Os benzodiazepínicos normalmente causam sonolência, ataxia, disartria e nistagmo. Uma superdose de midazolam apresenta um risco à vida, se o medicamento é administrado em monoterapia, mas pode resultar em arreflexia, apneia, hipotensão, depressão cardiopulmonar, e, em raros casos, coma. Se ocorrer coma, esta normalmente dura por poucas horas, mas pode ser mais prolongada e cíclica, particularmente em pacientes idosos. Os efeitos depressores respiratórios podem ser mais graves em pacientes com doença respiratória. Os benzodiazepínicos aumentam os efeitos de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo álcool.

Tratamento: Monitorar os sinais vitais do paciente e instituir medidas de suporte de acordo com seu estado clínico. Os pacientes podem necessitar especialmente de tratamento sintomático para os efeitos cardiopulmonares ou efeitos relacionados ao sistema nervoso central.

Caso o midazolam tenha sido administrado oralmente, deve-se evitar a absorção adicional por meio de um método apropriado, como o tratamento com carvão ativado por período de uma a duas horas. Se o carvão ativado for usado, é imperativo proteger as vias aéreas em pacientes sonolentos. Em caso de ingestão mista, pode-se considerar uma lavagem gástrica. Entretanto, esse procedimento não deve ser uma medida rotineira.

Se a depressão do SNC for grave, considerar o uso de flumazenil, um antagonista benzodiazepínicos, que deve ser administrado sob rigorosas condições de monitoramento. O flumazenil tem meia-vida curta (cerca de uma hora). Portanto, os pacientes que estiverem sob uso de flumazenil precisam de monitoramento depois da diminuição dos seus efeitos.

O flumazenil deve ser usado com extrema cautela na presença de drogas que reduzem o limiar de convulsão (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consultar a bula de flumazenil para informações adicionais sobre o uso correto desse medicamento.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA
USO RESTRITO A HOSPITAIS
Registro MS – 1.0497.1222**

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90 - Embu-Guarulhos - SP – CEP: 06900-000
CNPJ: 60.665.981/0001-18
Indústria Brasileira
Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krenas
CRF-SP: 49136

Fabricado na unidade fabril:
Av. Prof. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550
Bairro São Cristóvão - Pouso Alegre - MG - CEP: 37550-000
CNPJ: 60.665.981/0005-41 - Indústria Brasileira
SAC 0800 11 1559

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 20/10/2014

