1488 1488

midazolam

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

TEUTO

APRESENTAÇÕES
Solução injetável 1mg/mL
Embalagem contendo 5 ampolas com 5mL.
Solução injetável 5mg/mL
Embalagem contendo 5 ampolas com 3mL.
Embalagens contendo 5 e 50 ampolas com 10mL.

USO INTRAVENOSO / INTRAMUSCULAR / RETAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Solução injetável 1mg/mL
Cada ampola de 5mL contém:
midazolam..........5mg
veículo q.s.p..........5mL
Solução injetável 5mg/mL
Cada ampola de 3mL contém:
midazolam..........15mg
veículo q.s.p..........3mL
Cada ampola de 10mL contém:
midazolam..........50mg
veículo q.s.p..........10mL
Excipientes: ácido clorídrico, cloreto de sódio, hidróxido de sódio, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS 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 I.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 15mg, 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 15mg (Monti, 1993). Para pacientes idosos, a dose de 15mg 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 3mg 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 10mg), em comparação com os pacientes entre 60 e 86 anos de idade (3,6mg).
Como indução anestésica em pacientes sem medicação prévia e abaixo dos 55 anos, midazolam é eficaz e pode ser administrado por via intravenosa na dose de 0,3 a 0,35mg/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 0,25mg/kg) (Versed(R), 1997; Freuchen e colaboradores, 1983; Jensen e colaboradores, 1982; Pakkanen & Kanto, 1982; Berggren & Eriksson, 1981).

Referências bibliográficas

Monti JM, Boussard M, Oliveira 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 & Mikkelson 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 tem efeitos hipnóticos e sedativos caracterizados por um início rápido e de curta duração. Também exerce efeito ansiolítico, anticonvulsivo e relaxante muscular. O midazolam prejudica a função psicomotora após doses únicas e/ou múltiplas, mas provoca alterações hemodinâmicas mínimas.
As ações centrais dos benzodiazepínicos são mediadas através de um aumento da neurotransmissão GABAérgica em sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepínicos, a afinidade do receptor GABA pelo neutotransmissor é reforçada através de modulação alostérica positiva, resultando em uma ação aumentada do GABA liberado no fluxo pós-sináptico do receptor transmembranar do íon cloreto.
O midazolam é um derivado do grupo das imidazobenzodiazepinas. Embora a base livre seja uma substância lipofílica com baixa solubilidade na água.
O nitrogênio básico na posição 2 do anel imidazobenzodiazepínico permite que o ingrediente ativo forme sais hidrossolúveis com ácidos. Esse efeito associado à rápida transformação metabólica são os motivos do rápido início de ação, e da curta duração dos efeitos. Por causa da sua baixa toxicidade, midazolam possui amplo índice terapêutico.
Após administração intramuscular ou intravenosa, ocorre 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 absoluta é de cerca de 50%.
-Distribuição: Quando midazolam é injetado por via intravenosa, a curva plasmática de concentração-tempo mostra uma ou duas fases de disposição distintas. O volume de distribuição em equilíbrio dinâmico é de 0,7 – 1,2L/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. O midazolam não é um substrato para transportadores de fármacos.
-Metabolismo: O midazolam é quase inteiramente eliminado após biotransformação. O midazolam é hidroxilado pelo citocromo P450, isoenzimas CYP3A4 e CYP3A5. As duas isoenzimas, CYP3A4 e CYP3A5, estão ativamente envolvidas nas duas vias principais do metabolismo oxidativo do midazolam no fígado. O metabolismo de midazolam após a administração oral depende, na mesma proporção, da CYP3A intestinal e a CYP3A hepática. Existem dois principais metabolitos oxidados 1'-hidroximidazolam (também conhecido como a α-hidroximidazolam) e 4-hidroximidazolam. O 1'-hidroximidazolam é o principal metabólito na urina e no plasma.
Após administração injetável, a concentração plasmática de 1'-hidroximidazolam é 12% do composto de origem. O 1'-hidroximidazolam é farmacologicamente ativo, mas contribui apenas minimamente (cerca de 10%) para os efeitos do midazolam intravenoso.
-Eliminação: Em voluntários jovens e sadios, a meia-vida de eliminação de midazolam varia de 1,5 a 2,5 horas. A meia-vida de eliminação do metabólito 1'-hidroximidazolam é inferior a uma hora; portanto, após administração de midazolam, a sua concentração e a do composto original diminuem em paralelo.
O clearance plasmático é de 300 a 500mL/min. Quando midazolam é administrado pela infusão I.V., sua cinética de eliminação não difere da observada após injeção em bolus. Sessenta a oitenta por cento da dose de midazolam sofre glicuronidação e é excretada na urina sob a forma de conjugado 1'-hidroximidazolam. Menos de 1% da dose inalterada é recuperada na urina. A administração repetida de midazolam por via oral ou I.V. não induz 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.
Em idosos do sexo masculino acima de 60 anos de idade, a meia-vida de eliminação do midazolam foi significativamente prolongada, sendo 2,5 vezes maior em comparação com a de indivíduos jovens do sexo masculino. A depuração total de midazolam foi significativamente reduzida em indivíduos do sexo masculino e a biodisponibilidade dos comprimidos orais foi significativamente aumentada. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas em idosos do sexo feminino em comparação aos indivíduos jovens do mesmo sexo.
-Crianças: a taxa de absorção retal em crianças é similar à de adultos. Entretanto, a meia-vida de eliminação (t ½) após administração I.V. e retal é mais curta em crianças de 3 a 10 anos, quando comparada com a de adultos. A diferença é compatível com um clearance metabólico maior em crianças.
Em crianças pré-termo e neonatos: a meia-vida de eliminação é, em média, de 6 a 12 horas, e o clearance é reduzido provavelmente por causa da imaturidade hepática. Os recém-nascidos com insuficiência hepática e renal relacionada à asfixia correm o risco de ter aumento súbito de concentrações séricas de midazolam devido a uma menor depuração hepática menor e variável.
-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: o clearance em pacientes cirróticos pode ser reduzido e a meia-vida de eliminação pode ser maior, quando comparado aos de voluntários sadios (vide "Advertências e Precauções"). Cirrose hepática pode aumentar a biodisponibilidade absoluta de midazolam administrado por via oral, por redução da biotransformação.
-Pacientes com insuficiência renal: A farmacocinética do midazolam não ligado não se altera em pacientes com insuficiência renal grave. O principal metabólito de midazolam, ligeiramente farmacologicamente ativo, 1'-hidroximidazolam glucoronida, que é excretado através dos rins, se acumula em pacientes com insuficiência renal grave. Este acúmulo ocasiona prolongamento da sedação. O midazolam deve, portanto, ser doseado cuidadosamente e titulado para o efeito desejado.
-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 é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a benzodiazepínicos ou a qualquer excipiente da sua formulação.

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 I.V. de midazolam pode deprimir 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 pré-existente 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.
O midazolam injetável deve ser suspenso imediatamente se forem observados sinais de choque anafilático, reação de hipersensibilidade potencialmente fatal. Um tratamento médico de suporte deve ser iniciado. Os sinais de anafilaxia podem incluir erupção cutânea súbita, prurido ou urticária, edema da face, lábios, língua ou em outras partes do corpo, dispneia, respiração ofegante ou dificuldade para respirar, palidez cutânea, bradicardia ou taquicardia, hipotensão, perda ou sensação de perda de consciência. Dor torácica também pode ocorrer e pode ser um sinal de uma reação de hipersensibilidade potencialmente grave, chamada síndrome de Kounis.
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.
Quando midazolam injetável é administrado parenteralmente, 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;
-pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática (benzodiazepínicos podem precipitar ou exacerbar encefalopatia em pacientes com insuficiência hepática grave) ou insuficiência cardíaca congestiva;
-pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular.
Esses pacientes de alto risco precisam de doses menores (vide "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.
Critérios de alta: Após a administração de midazolam, os pacientes devem receber alta hospitalar ou do consultório de procedimento apenas quando autorizados pelo médico 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 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 maior para pacientes com histórico médico de abuso de álcool e/ou drogas.
Sintomas de abstinência: Uma vez desenvolvida dependência, a interrupção abrupta do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência. 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, diarreia, dor muscular, ansiedade extrema, tensão, agitação, confusão, irritabilidade; distúrbios do sono, mudanças de humor, alucinações e convulsões. Em casos graves, podem ocorrer os seguintes sintomas: despersonalização, dormência e formigamento nas extremidades, hipersensibilidade à luz, ruído e contato físico. Como o risco de sintomas de abstinência é maior após a descontinuação abrupta do tratamento, é recomendado que a dose seja diminuída gradualmente.
Duração do tratamento: A duração do tratamento com hipnóticos benzodiazepínicos deve ser a mais curta possível (vide "Posologia") 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: Amnésia anterógrada pode ocorrer com doses terapêuticas de midazolam injetável (frequentemente esse efeito é muito desejável em situações tais como antes e durante procedimentos cirúrgicos e diagnósticos); com o risco aumentado em doses mais elevadas. Amnésia prolongada pode proporcionar problemas para pacientes ambulatoriais, que devem receber alta após a intervenção. Após receberem midazolam parenteralmente, os pacientes devem ser dispensados do hospital ou do consultório somente com acompanhante.
Reações paradoxais: Foram relatadas com midazolam injetável reações paradoxais, tais como inquietação agitação, irritabilidade, movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperatividade, hostilidade, delírio, raiva, agressividade, ansiedade, pesadelos, alucinações, psicose, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos, excitação e ataque paroxísticos. Essas reações podem acontecer com doses elevadas e/ou quando a injeção é administrada rapidamente. A rara incidência de susceptibilidade a tais reações foi relatada em crianças e em doses mais elevadas em idosos. Nesse caso, a descontinuação desse medicamento deve ser considerada. 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 (vide "Interações Medicamentosas").
A eliminação da droga também pode demorar mais em pacientes com disfunção hepática, baixo débito cardíaco e em neonatos (vide "Farmacocinética em Populações Especiais").
Apneia do sono: O midazolam injetável deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes com síndrome de apneia do sono e os mesmos devem ser monitorados regularmente.
Pacientes idosos: embora rara, a ocorrência de eventos adversos cardiorrespiratórios graves com risco à 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 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. 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 (vide "Posologia").
Pacientes pediátricos: eventos adversos hemodinâmicos ocorreram em pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular. Por isso a administração intravenosa 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 de risco à vida, 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 (vide "Posologia").
Pacientes com insuficiência renal: Existe uma maior probabilidade de reações adversas em pacientes com doenças renal grave (vide "Posologia e Modo de Usar" e "Características Farmacológicas").

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

		Tempo para despertar (minutos)	
	Número de pacientes	Média ±DP	Faixa
Todos os pacientes	37	27,8 ± 37,2	0 – 140
Pacientes sem disfunção renal ou hepática.	24	13,6 ± 16,4	0 – 58
Pacientes com disfunção renal e sem disfunção hepática.	9	44,6 ± 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 I.V. com um aumento subsequente da meia-vida. Portanto, os efeitos clínicos podem ser mais intensos e prolongados. A dose necessária de midazolam pode ter de ser reduzida e deve ser estabelecida monitoração adequada dos sinais vitais (vide "Posologia e Modo de Usar" e "Contraindicações").
Grupos específicos de pacientes: Em 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 (vide "Posologia").
Pacientes com insuficiência respiratória crônica: é recomendada a dose mais baixa, por causa do risco de depressão respiratória (vide "Posologia").
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 hipoventilação. 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 que pode resultar em coma ou morte, depressão respiratória e/ou cardiovascular clinicamente relevante (vide item "Interações Medicamentosas").
Histórico médico de abuso de álcool e de drogas: midazolam deve ser evitado por pacientes com histórico médico de abuso de álcool e de drogas.
Outros: assim como com qualquer substância depressora do sistema nervoso central e/ou com propriedades musculo relaxantes, deve-se ter cuidado especial ao administrar midazolam a pacientes com miastenia gravis, por causa da fraqueza muscular pré-existente.
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 usar midazolam, o paciente deve ser alertado para não dirigir veículo ou operar máquina até sua recuperação completa. O médico deve decidir quando essas atividades podem ser retomadas. Se a duração do sono for insuficiente ou se bebidas alcoólicas forem consumidas, é maior a probabilidade de redução da atenção (vide também "Interações Medicamentosas").
Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.
Gravidez e lactação
Categoria de risco na gravidez: C.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
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. Foi sugerido um aumento de malformação congênita associado ao uso de benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre da gravidez.
Se o produto for prescrito à mulher em idade fértil, ela deve procurar seu médico para descontinuar o medicamento, em caso de pretender engravidar ou se suspeitar de gravidez. A administração de midazolam 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 cronicamente benzodiazepínicos durante o último estágio da gravidez podem ter desenvolvido dependência física e 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.
O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.
Até o momento, não há informações de que midazolam injetável possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
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 (vide "Advertências e Precauções").
Interações farmacocinéticas droga-droga (vide "Contraindicações" e "Advertências e Precauções")
O midazolam é quase exclusivamente metabolizado pelo citocromo P450 3A (CYP3A4 e CYP3A5). Inibidores e indutores da CYP3A têm o potencial de aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas e, subsequentemente, os efeitos farmacodinâmicos do midazolam. Nenhum outro mecanismo, além da modulação da atividade do CYP3A, foi evidenciado como uma fonte para uma interação farmacocinética fármaco-fármaco clinicamente relevante com midazolam. O midazolam não é conhecido por mudar a farmacocinética de outros fármacos.
Quando coadministrado com um inibidor de CYP3A, os efeitos clínicos de midazolam podem ser mais intensos e mais duradouros e uma dose mais baixa pode ser necessária. Inversamente, o efeito do midazolam pode ser mais fraco e mais curto quando coadministrado com um indutor do CYP3A e uma dose mais elevada pode ser necessária.
Em casos de indução do CYP3A e inibição irreversível (a chamada "inibição baseada em mecanismo"), os efeitos na farmacocinética de midazolam podem persistir por vários dias até várias semanas após a administração de um modulador do CYP3A. Exemplos de inibidores de CYP3A com base no mecanismo incluem: antibacterianos (por exemplo, claritromicina, eritromicina, isoniazida), agentes antirretrovirais (tais como inibidores de protease do HIV, como ritonavir, incluindo inibidores da protease reforçados pelo ritonavir, delavirdina), bloqueadores dos canais de cálcio (como verapamil, diltiazem), inibidores de tirosina quinase (como imatinibe, lapatinibe, idelalisibe) ou o modulador de receptor de estrógeno ralozifeno, e diversos constituintes de espécies vegetais (por exemplo, a bergamotina).
Em contraste com os outros inibidores baseados em mecanismos, o etinilestradiol combinado com norgestrel ou gestodene, quando utilizado para contracepção oral e suco de toranja (grapefruit) (200 ml), não modificou a exposição ao midazolam a um grau clinicamente significativo.
Estudos de interação realizados com midazolam injetável:
Inibidores de CYP3A4
O intervalo de potência de inibição/indução das drogas é vasto. O antifúngico cetoconazol, um inibidor muito potente do CYP3A4, aumenta a concentração plasmática do midazolam intravenoso em cerca de 5 vezes. A droga tuberculostática, rifampicina pertence ao grupo dos mais potentes indutores da CYP3A e sua coadministração resulta na diminuição da concentração plasmática do midazolam intravenoso em cerca de 60%.
A via de administração do midazolam também determina a magnitude da mudança em sua farmacocinética devida à modulação do CYP3A: (i). Espera-se que a alteração na concentração plasmática seja menor para a administração intravenosa do que para a oral de midazolam, já que a modulação do CYP3A não se limita ao fígado, mas também ocorre na parede intestinal, e, portanto, não afeta apenas a depuração sistêmica, mas também a biodisponibilidade do midazolam oral (ii). Não existem estudos que estejam investigando o efeito da modulação do CYP3A na farmacocinética do midazolam após administração retal e intramuscular. Como na administração retal a droga não passa pelo fígado e a expressão do CYP3A no cólon é menor do que a do trato gastrintestinal superior, espera-se que alterações na concentração plasmática do midazolam devidas à modulação do CYP3A sejam menores para a administração retal do que na administração oral. Após a administração intramuscular a droga entra diretamente na circulação sistêmica, espera-se que os efeitos da modulação do CYP3A sejam similares aos da administração intravenosa do midazolam. (iii) Em concordância com os princípios farmacocinéticos, estudos clínicos demonstraram que após dose única intravenosa de midazolam, a mudança do efeito máximo decorrente de modulação do CYP3A será menor enquanto a duração do efeito pode ser prolongado. Entretanto, após administração prolongada, tanto a magnitude quanto a duração do efeito serão aumentadas na presença da inibição do CYP3A.
A lista a seguir contém alguns exemplos de interação farmacocinética droga-droga com midazolam após administração intravenosa. É importante notar que nenhuma droga com efeitos moduladores de CYP3A demonstrados in vitro e in vivo, respectivamente, tem potencial para alterar a concentração do midazolam e, portanto, seu efeito.
A lista inclui informação de interação droga-droga obtida em estudos clínicos com o uso oral de midazolam coadministrado com a droga em questão, quando não existe informação para o uso de midazolam intravenoso.
Entretanto, conforme mencionado espera-se que a alteração na concentração plasmática seja menor no uso intravenoso do que comparado ao uso oral.
Antifúngicos azólicos
cetoconazol e voriconazol: cetoconazol e voriconazol aumentaram a concentração plasmática de midazolam intravenoso em cinco vezes e em 3-4 vezes, respectivamente, enquanto a meia-vida aumentou em três vezes. Caso midazolam injetável seja coadministrado com fortes inibidores 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 monitoramento clínico cuidadoso e manejo médico apropriado em caso de depressão respiratória ou sedação prolongada.
Devem-se considerar doses coordenadas e ajuste de dose, especialmente se for administrada mais que uma dose única de midazolam I.V.
itraconazol e fluconazol: ambos aumentaram a concentração plasmática de midazolam intravenoso 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 vezes para o fluconazol.
posaconazol: o posaconazol aumentou as concentrações plasmáticas de midazolam intravenoso em, aproximadamente, duas vezes.
Antibióticos macrolídeos

1488 1488

eritromicina: coadministração de midazolam com eritromicina resultou em aumento de 1,6 – 2 vezes a concentração plasmática de midazolam intravenoso, associado a um aumento de 1,5-1,8 vezes na meia-vida terminal de midazolam. Apesar de mudanças farmacodinâmicas relativamente menores terem sido observadas, é aconselhado ajuste de dose do midazolam intravenoso, especialmente se altas doses estão sendo administradas (vide "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.
Antagonistas do receptor histamínico 2
cimetidina e ranitidina: cimetidina aumentou a concentração plasmática em equilíbrio dinâmico de midazolam em 26%, enquanto ranitidina não teve efeito. Coadministração de midazolam com cimetidina ou ranitidina não teve efeito clínico significativo na farmacocinética ou farmacodinâmica de midazolam. Essa informação indica que midazolam intravenoso 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 a farmacodinâmica do midazolam. As duas drogas podem ser usadas concomitantemente e nenhum ajuste de dose do midazolam é necessário.
Anestesia intravenosa
A disposição de midazolam intravenoso também foi alterada por propofol intravenoso (aumento de 1,6 vezes da área sob a curva e meia-vida).
Inibidores de protease
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 intravenoso, com aumento similar na meia-vida de eliminação. Caso midazolam intravenoso seja coadministrado com inibidores de protease HIV, as condições do tratamento devem seguir as condições descritas para o cetoconazol, no item "antifúngicos azólicos".
Inibidores da protease do VHC: Boceprevir e telaprevir reduzem a depuração do midazolam. Este efeito resultou num aumento de 3-4 vezes da área sob a curva de midazolam após administração intravenosa e prolongou a sua meia-vida de eliminação em 4 vezes.
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 em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio aumentou as concentrações plasmáticas de midazolam intravenoso em, aproximadamente, 25%, e a meia-vida foi prolongada em, aproximadamente, 43%. Esse valor foi inferior ao aumento de 4 vezes observado após a administração oral de midazolam.
Outras interações
atorvastatina: resultou em aumento de 1,4 vez na concentração de midazolam quando administrado por via intravenosa, em comparação com grupo de controle.
fentanil intravenoso é um inibidor fraco da eliminação de midazolam: a área sob a curva e a meia-vida do midazolam intravenoso aumentaram 1,5 vezes na presença de fentanil.
clorzoxazona: diminuiu a proporção do metabólito 1'-hidroximidazolam gerado pelo CYP3A (também chamado de α-hidroximidazolam) para midazolam, indicando um efeito inibitório do CYP3A. Para uma série de fármacos ou ervas medicinais, observou-se uma fraca interação com a eliminação do midazolam com alterações concomitantes na sua exposição (mudanças menores de duas vezes da área sob a curva) (bicalutamida, everolimus, ciclosporina, simeprevir, propiverina, berberina, contido também em Goldenseal). Estima-se que estas interações fracas sejam ainda mais atenuadas após administração intravenosa.
Indutores do CYP3A4
rifampicina: diminuiu as concentrações plasmáticas de midazolam intravenoso em, aproximadamente, 60%, após sete dias de rifampicina 600mg, uma vez ao dia. A meia-vida de eliminação diminuiu em, aproximadamente, 50% a 60%.
ticagrelor é um indutor fraco da CYP3A, mas também tem um pequeno efeito no midazolam administrado por via intravenosa (-12%) e nas exposições de 4-hidroxi-midazolam (-23%).
Ervas medicinais e alimentos
Extrato de equinacea purpúrea: diminuiu as concentrações plasmáticas (área sob a curva) de midazolam I.V. em, aproximadamente, 20%, com diminuição da meia-vida de 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%.
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 de efeitos colaterais como a ação sedativa e depressão cardiorrespiratória podem também ocorrer quando o midazolam é utilizado concomitantemente com quaisquer depressores de ação central, incluindo o álcool. Por isso deve ser realizada monitoração adequada dos sinais vitais. O álcool deve ser evitado em pacientes que estejam recebendo midazolam (vide "Advertências e Precauções"). Vide também o item "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 I.V. A dose do midazolam deve ser então reduzida. A dose intravenosa do midazolam também deve ser reduzida quando a lidocaína ou a bupivacaína são administradas por via intramuscular.
Medicamentos que aumentam o estado de alerta e a memória, como a fisostigmina, revertem os efeitos hipnóticos de midazolam. De modo similar, 250mg de cafeína revertem parcialmente os efeitos sedativos de midazolam.
Halotano e anestésicos inalatórios: a administração I.V. de midazolam diminui a concentração alveolar mínima (CAM) de halotano requerido para anestesia geral.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30ºC). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.
As ampolas de midazolam não podem ser congeladas, porque podem explodir. Além disso, pode ocorrer precipitação, mas o precipitado se dissolve com a agitação em temperatura ambiente.
Este medicamento tem prazo de validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Atenção: O número de lote e data de validade gravados na ampola podem se tornar ilegíveis ou até serem perdidos caso a embalagem entre em contato com algum tipo de solução alcoólica.
Não use 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%, solução de Ringer e solução Ringer lactato em uma razão de mistura de 15mg de midazolam para 100 a 1000mL de solução de infusão. Essa solução permanece física e quimicamente estável por 24 horas em temperatura ambiente, ou 3 dias a 5ºC.
Incompatibilidades
Não diluir soluções de midazolam injetável com Dextran 70 a 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.
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, incolores a amareladas e sem partículas devem ser usadas.
Características físicas e organolépticas: Solução límpida, incolor à amarelada.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar
-Segure a ampola inclinada a um ângulo de aproximadamente 45°.
-Apoie a ponta dos polegares no estrangulamento da ampola.
-ATENÇÃO: o ponto de tinta deve estar voltado para frente, do lado oposto aos polegares.
-Com o dedo indicador envolva a parte superior da ampola, pressionando-a para trás até sua abertura.
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 intravenosa. 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	**i.v.** Dose inicial: 2 - 2,5mg Dose de titulação: 1mg Dose total: 3,5 - 7,5mg	**i.v.** Dose inicial: 0,5 - 1mg Dose de titulação: 0,5 - 1mg Dose total: < 3,5mg	**i.v. 6 meses - 5 anos de idade:** Dose inicial: 0,05-0,1mg/kg Dose total: < 6mg **i.v. 6 - 12 anos de idade:** Dose inicial: 0,025-0,05mg/kg Dose total: < 10mg **13 - 16 anos de idade:** como adultos **retal > 6 meses de idade:** 0,3 - 0,5mg/kg **i.m. 1 - 15 anos de idade:** 0,05 - 0,15mg/kg
Pré-medicação anestésica	**i.v.** 1 - 2mg repetida **i.m.** 0,07 - 0,1mg/kg	**i.v.** Dose inicial: 0,5mg Titulação lenta adicional conforme necessidade **i.m.** 0,025 - 0,05mg/kg	**retal > 6 meses de idade:** 0,3 - 0,5mg/kg **i.m. 1 - 15 anos de idade:** 0,08 - 0,2mg/kg
Indução anestésica	**i.v.** 0,2mg/kg (0,2 - 0,35mg/kg sem pré-medicação)	**i.v.** 0,05 - 0,15mg/kg (0,15 - 0,2mg/kg sem pré-medicação)	Não é indicado a crianças.
Componente sedativo em combinação com anestesia	**i.v.** Doses intermitentes de 0,03 - 0,1mg/kg ou infusão contínua de 0,03 - 0,1mg/kg/h	**i.v.** Doses menores que as recomendadas para adultos < 60 anos de idade	Não é indicado a crianças.
Sedação em unidades de terapia intensiva	**i.v.** Dose inicial: 0,03 - 0,3 em incrementos de 1 - 2,5mg Dose de manutenção: 0,03 - 0,2mg/kg/h		**i.v. neonatos ≤ 32 semanas gestacionais:** 0,03mg/kg/h **i.v. neonatos > 32 semanas gestacionais até crianças com 6 meses de idade:** 0,06mg/kg/h **i.v. > 6 meses de idade:** Dose inicial: 0,05 - 0,2mg/kg Dose de manutenção: 0,06 - 0,12mg/kg/h

Sedação da consciência: Para sedação basal (consciência) prévia à intervenção cirúrgica ou diagnóstica, midazolam é administrado I.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 I.V. de midazolam deve ser administrada lentamente a uma velocidade de, aproximadamente, 1mg em 30 segundos.
Em adultos com menos de 60 anos, a dose inicial é 2mg a 2,5mg, administrada cinco a dez minutos antes do início do procedimento. Podem ser administradas doses adicionais de 1mg, se necessário. Doses médias totais têm sido em torno de 3,5 a 7,5mg. Geralmente, não é necessária dose total maior que 5mg.
Em adultos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou com doenças crônicas, a dose inicial deve ser reduzida para cerca de 0,5mg a 1mg e ser administrada cinco a dez minutos antes do início do procedimento. Doses adicionais de 0,5mg a 1mg podem ser administradas, se necessário. Uma vez que nesses 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 3,5mg.
Crianças
-Intramuscular (crianças de 1 até 15 anos de idade): Em crianças, a dose é 0,05 a 0,15mg/kg, administrada cinco a dez minutos antes do início do procedimento.
Geralmente não é necessária dose total maior que 10mg. 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 15kg de peso corpóreo, soluções de midazolam com concentração superior a 1mg/mL não são recomendadas. Soluções mais concentradas devem ser diluídas para 1mg/mL.
-Intravenosa: 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 para 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 0,1mg/kg. Uma dose total de até 0,6mg/kg pode ser necessária para alcançar o objetivo final, mas não deve exceder 6mg. 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 0,05mg/kg. Uma dose total até de 0,4mg/kg e até um máximo de 10mg. 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 0,5mg/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 de plástico fixado no bico da seringa. Se o volume a ser administrado for muito pequeno, pode-se adicionar água a um volume total de 10mL.
Anestesia – Pré-medicação
Pré-medicação: midazolam administrado lentamente antes de um procedimento produz sedação (indução do sono ou sonolência e alívio da apreensão) e comprometimento da memória pré-operatória.
O midazolam pode também ser administrado em combinação com anticolinérgicos. Para essa indicação, midazolam deve ser administrado por via I.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 a 2mg I.V., repetida quando necessário, ou 0,07 a 0,1mg/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 I.V. é de 0,5mg 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 0,05mg/kg I.M. é recomendada quando não há administração concomitante de narcóticos. A dose habitual é de 2 a 3mg.
Em pacientes acima de 70 anos, midazolam I.M. deve ser administrado cautelosamente, sob observação contínua, porque pode ocorrer sonolência excessiva.
Crianças
-Intramuscular (crianças de 1 a 15 anos de idade): Em crianças entre 1 e 15 anos, são necessárias doses proporcionalmente mais altas que em adultos em relação ao peso corpóreo. A dose média de 0,08 a 0,2mg/kg de midazolam administrada via I.M. tem mostrado ser efetiva e segura. É recomendado que 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 0,4mg/kg, variando de 0,3 a 0,5mg/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 de plástico fixado no bico da seringa. Se o volume a ser administrado for muito pequeno, pode-se adicionar água ao volume total de 10mL.
Indução anestésica
Adultos: Se midazolam injetável for usado para indução de anestesia antes de outros agentes anestésicos serem 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 I.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 I.V. de midazolam deve ser administrada lentamente em pequenos incrementos. Cada incremento, de 5mg 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 0,2mg/kg, administrada I.V. em 20 a 30 segundos, com intervalo de dois minutos para o efeito. Uma dose inicial de 0,2mg/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 0,35mg/kg), administrada I.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 0,6mg/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 com alto risco: Em pacientes idosos não pré-medicados, a dose inicial recomendada de midazolam injetável para indução é de 0,15 - 0,2mg/kg. Em pacientes pré-medicados, a dose de midazolam por administração intravenosa é de 0,05 a 0,15/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 uso de pequenas doses I.V. intermitentes (média de 0,03 a 0,1mg/kg) ou infusão I.V. contínua (média entre 0,03 e 0,1mg/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 intravenosa na unidade de terapia intensiva
O nível desejável de sedação é alcançado por titulação escalonada de midazolam I.V., por infusão contínua ou bolus intermitente, de acordo com a necessidade clínica, o estado físico, a idade e a medicação concomitante (vide "Interações Medicamentosas").
Adultos: A dose inicial deve ser administrada lentamente em incrementos. Cada incremento de 1 a 2,5mg deve ser injetado em 20 a 30 segundos, permitindo dois minutos entre incrementos sucessivos.
A dose inicial I.V. pode variar de 0,03 a 0,3mg/kg, mas, geralmente, não é necessária uma dose total maior que 15mg.
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 0,2mg/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 15kg de peso corpóreo, soluções de midazolam com concentração superior a 1mg/mL não são recomendadas. Soluções mais concentradas devem ser diluídas para 1mg/mL.
Crianças acima de 6 meses de idade: Em pacientes intubados e ventilados, uma dose de ataque de 0,05 a 0,2mg/kg I.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 intravenosa. A dose de ataque é seguida por infusão contínua I.V. de 0,06 a 0,12mg/kg/h (1 a 2microgramas/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 I.V. suplementares de midazolam podem ser administradas para aumentar ou manter o efeito desejado.
Quando se iniciar a infusão intravenosa 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 I.V. contínua, iniciando com 0,03mg/kg/h (0,5microgramas/kg/min) em neonatos com idade menor ou igual a 32 semanas ou 0,06mg/kg/h (1micrograma/kg/min) em neonatos com mais de 32 semanas. Doses intravenosas 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.
Instruções posológicas especiais
Pacientes com insuficiência renal: Em pacientes com insuficiência renal grave, midazolam pode ser acompanhado de sedação mais pronunciada e prolongada, possivelmente incluindo depressão respiratória e cardiovascular clinicamente relevante. O midazolam deve, portanto, ser doseado cuidadosamente nesses pacientes e titulado para o efeito desejado.
Pacientes com insuficiência hepática: Os efeitos clínicos em pacientes com insuficiência hepática podem ser mais intensos e prolongados. A dose de midazolam pode precisar ser reduzida e os sinais vitais devem ser monitorados (vide "Advertências e Precauções" e "Características Farmacológicas").

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes efeitos adversos têm sido relatados com midazolam injetável:
Distúrbios do sistema imune: reações de hipersensibilidade generalizada (reações de pele, reações cardiovasculares, broncoespasmo), choque anafilático e angioedema.
Distúrbios psiquiátricos: estado de confusão, desorientação, distúrbios emocionais e do humor. Mudanças na libido foram relatados ocasionalmente. Reações paradoxais, tais como inquietação, agitação, irritabilidade, movimentos involuntários (incluindo movimentos tônico-clônicos e tremor muscular), hiperatividade, nervosismo, hostilidade, raiva, agressividade, ansiedade, pesadelos, sonhos anormais, alucinações, psicose, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos, excitação e agressividade paradoxal foram relatados, particularmente em crianças e idosos.
Dependência: o uso de midazolam, mesmo em doses terapêuticas, pode levar ao desenvolvimento de dependência física. Após administração I.V. prolongada, a descontinuação, especialmente a descontinuação abrupta do produto, pode ser acompanhada de sintomas de abstinência, incluindo convulsões de abstinência. Abuso foi reportado em politoxicodependência.
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 cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos têm incluído parada cardíaca, hipotensão, bradicardia e 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 pré-existente ou comprometimento da função cardíaca, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando se administra uma dose elevada (vide "Advertências e Precauções").
Distúrbios respiratórios: eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos incluem depressão respiratória, apneia, parada respiratória, dispneia, 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 pré-existente ou comprometimento da função cardíaca, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando uma alta dose é administrada (vide "Advertências e Precauções").
Distúrbios do sistema gastrintestinal: náusea, vômito, constipação e boca seca.
Distúrbios da pele e anexos: rash cutâneo, urticária e prurido.
Reações locais e gerais: eritema e dor no local de aplicação da injeção, tromboflebite e 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas: Os benzodiazepínicos normalmente causam sonolência, ataxia, disartria e nistagmo. Uma superdose de midazolam raramente é um risco à vida, se o medicamento é administrado em monoterapia, mas pode resultar em arreflexia, apneia, hipotensão, depressão cardiorrespiratória e, em raros casos, coma. Se ocorrer coma, esta normalmente dura poucas horas, mas pode ser mais prolongado e cíclico, 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 do 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 efeitos cardiorrespiratórios ou efeitos relacionados ao sistema nervoso central.
Caso 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 benzodiazepínico, 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.

DIZERES LEGAIS
M.S. Nº 1.0370.0636
Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva
CRF-GO nº 2.659

LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A.
CNPJ - 17.159.229/0001-76
VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 - DAIA
CEP 75132-140 - Anápolis - GO
Indústria Brasileira

SAC 0800 6218 001
teuto.com.br

PAPEL RECICLÁVEL

CL 1488 - 66/20
406890/15

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA
USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 03/06/2024.