

Midazolam Injetável

ADVERTÊNCIAS

Uso adulto e pediátrico: o uso de Midazolam intravenoso foi associado a depressão respiratória e parada respiratória, especialmente quando usado para sedação em ambientes não hospitalares não apropriados para terapia intensiva. Em alguns casos, quando não foi feita detecção imediata e tratamento de forma eficaz, resultou-se em morte ou encefalopatia hipóxica. O midazolam intravenoso deve ser usado apenas em ambientes de atendimento ambulatorial ou hospitalar, incluindo consultórios médicos e odontológicos aptos a realizar o monitoramento contínuo das funções respiratória e cardíaca, por exemplo (ex: oximetria de pulso). Devem ser asseguradas disponibilidade imediata de medicamentos para ressuscitação, equipamento apropriado para ventilação e intubação, inclusos bolsa, máscara e válvulas apropriados para o tamanho e idade do paciente. Para pacientes pediátricos altamente sedados, um segundo profissional, que não seja o médico que realiza o procedimento, deve se dedicar a monitorar o paciente durante a execução do procedimento.

A dose inicial intravenosa para sedação em pacientes adultos pode ser tão baixa quanto 1 mg, porém não deve exceder 2,5 mg em um adulto saudável normal. Doses mais baixas são necessárias para pacientes mais velhos (acima de 60 anos), pacientes debilitados e pacientes sob administração concomitante de outros narcóticos ou substâncias depressoras do Sistema Nervoso Central (SNC). A dose inicial e todas as doses subsequentes devem ser tituladas lentamente; Administrar durante 2 minutos no mínimo e aguardar outros 2 minutos ou mais para avaliar totalmente o efeito sedativo. Recomenda-se a diluição das formulações para facilitar a injeção mais lenta. A dose de medicamento sedativo em pacientes pediátricos deve ser calculada com base em mg/kg, sendo que a dose inicial e todas as doses subsequentes devem ser tituladas lentamente. A dose pediátrica inicial do midazolam para sedação / ansiólise/ amnésia é dependente da idade, procedimento e rota (ver “**Dose e Administração**” para informação completa sobre posologia).

Neonatos: Midazolam não deve ser administrado por injeção rápida em neonatos. Hipotensão severa e convulsões foram relatadas quando da administração intravenosa rápida, particularmente com o uso concomitante de fentanil (ver “**Dose e Administração**” para a informação completa).

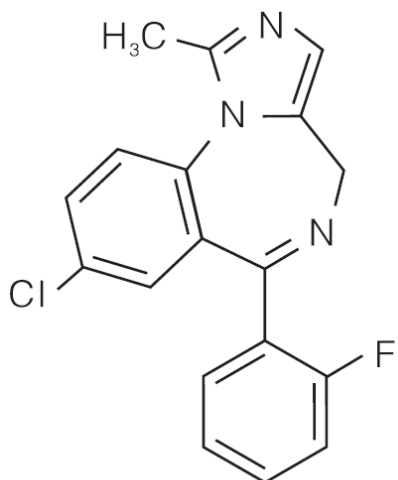
1. Nome do Medicamento em inglês:

Midazolam Injection

2. Ingredientes e Características

Nome Químico: o ingrediente ativo farmacêutico do produto é o Midazolam, o nome químico é 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo-[1,5a][1,4] benzodiazepina

Estrutura química :



Fórmula molecular: C₁₂H₁₈O

Peso molecular : 325,77

Excipientes: Cloreto de sódio, edetato dissódico, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Aparência: Líquido transparente, de incolor a levemente amarelado ou amarelo-esverdeado.

Apresentação: ampolas de vidro borosilicato; 5mg / ml, ampolas de 2 ml. 10 ampolas por caixa

Armazenamento: manter em temperatura ambiente e protegido da luz

Validade: 24 meses a partir da data de fabricação

Padronização: Farmacopéia Chinesa 2015, Volume II

3. Indicações

1. Via Intramuscular ou intravenosa para sedação / ansiólise/ amnésia pré-operatória

2. Via intravenosa como um agente para sedação / ansiólise/ amnésia antes ou durante procedimentos diagnósticos, terapêuticos ou endoscópicos, tais quais broncoscopia, gastroscopia, cistoscopia, angiografia coronária, cateterização cardíaca, procedimentos oncológicos e radiológicos, sutura de lacerações e outros procedimentos, podendo ser administrado isoladamente ou em combinação com outros depressores do Sistema Nervoso Central.

3. Via intravenosa para indução de anestesia geral, antes da administração de outros agentes anestésicos. Com o uso de pré-medicação narcótica, a indução da anestesia pode ser alcançada dentro de um intervalo de doses relativamente estreito e em curto período de tempo. Administração intravenosa de Midazolam também pode ser usada como componente da suplementação intravenosa de óxido nitroso e oxigênio (anestesia balanceada).

4. Infusão intravenosa contínua para sedação de pacientes intubados e em ventilação mecânica, como componente da anestesia ou durante tratamento em unidade de terapia intensiva

4. Dose e Administração

Midazolam injetável é um agente sedativo potente que requer administração lenta e individualização da dosagem. A experiência clínica demonstra que o Midazolam é de 3 a 4 vezes mais potente, por mg, do que o diazepam. Por conta de eventos adversos cardiorrespiratórios severos, que ameaçam a vida, deve haver provisão de monitoramento, detecção e correção dessas reações para todos os pacientes submetidos a administração de Midazolam Injetável, independentemente de idade e estado de saúde. Excessivas doses individuais ou mesmo rápida administração intravenosa pode resultar em depressão respiratória, obstrução das vias aéreas e/ou infarto. O potencial de ocorrência desses efeitos adversos aumenta em pacientes debilitados, em pacientes sob administração simultânea de outras drogas depressoras do Sistema Nervoso Central, e em pacientes sem tubo endotraqueal porém que estejam sendo submetidos a procedimento envolvendo as vias aéreas superiores, tais quais procedimentos

endoscópicos ou odontológicos (ver “**Advertências**” e “**Precauções**”).

Reações tais quais agitação, movimentos involuntários, hiperatividade, e combatividade foram reportadas em pacientes adultos e pediátricos. Na ocorrência dessas reações, cuidados devem ser adotados antes de continuar a administração de Midazolam. (ver “**Precauções**”).

Midazolam Injetável deve ser administrado somente por via intramuscular ou intravenosa. Cuidados devem ser tomados para evitar injeção ou extravasamento intra-arterial. (ver “**Precauções**”).

Midazolam injetável pode ser misturado na mesma seringa dos mesmos medicamentos geralmente usados como pré-medicação: sulfato de morfina, meperidina, escopolamina ou sulfato de atropina. Tanto as formulações de 1 mg/ml e 5 mg/ml de Midazolam podem ser diluídas com cloreto de sódio a 0,9% ou dextrose a 5% em água.

Monitoramento: a resposta do paciente a agentes sedativos, e seu consequente status respiratório, é variável, independentemente do nível de sedação ou rota de administração, a sedação é contínua. Um paciente pode facilmente evoluir de um estado de sedação leve para profunda, com potencial perda de reflexos protetivos. Isso é especialmente verdadeiro em pacientes pediátricos. Doses sedativas devem ser individualmente tituladas levando em conta a idade do paciente, estado clínico e o uso concomitante de depressores do SNC. É requerido o monitoramento contínuo da função cardíaca e respiratória (i.e., oxímetro de pulso)

Uso Adulto e Pediátrico: Diretrizes de sedação recomendam um histórico cuidadoso prévio à sedação, a fim de determinar como as condições médicas subjacentes de um paciente ou medicações simultâneas possam afetar sua resposta à sedação/analgesia, assim como uma avaliação física que inclua exame das vias aéreas focando em possíveis anormalidades. Outras recomendações dizem respeito ao cumprimento do jejum adequado pré-sedação. A titulação com múltiplas pequenas doses até atingir o efeito é essencial para uma administração segura. Deve-se notar que o tempo adequado para que se atinja o pico do efeito no sistema nervoso central (3 a 5

minutos) deve ser respeitado entre as sucessivas doses a fim de minimizar possíveis excessos de sedação. No caso da administração concomitante de múltiplos medicamentos sedativos, deve-se aguardar um tempo entre as doses a fim de permitir-se a avaliação do efeito de cada dose antes de aplicar a próxima substância. Isso é uma consideração importante para todos os pacientes que recebem Midazolam por via intravenosa.

A disponibilidade imediata de medicamentos para ressuscitação e equipamentos apropriados ao tamanho e idade do paciente devem ser assegurados, bem como pessoal treinado para a utilização desses itens e hábeis no manejo de vias respiratórias. (ver “**Precauções**”).

Pediatria: para pacientes em sedação profunda se faz necessária a presença de um segundo profissional, além do médico que está realizando o procedimento, para monitorar o paciente durante todo o procedimento.

O acesso intravenoso não é obrigatoriamente necessário para todos os pacientes pediátricos sedados para diagnóstico ou terapia, uma vez que em alguns casos a dificuldade de garantir o acesso intravenoso se sobrepõe ao propósito de sedar a criança; a ênfase deve ser aplicada em ter disponível o equipamento intravenoso disponível para uso imediato e ter à disposição um profissional hábil no estabelecimento de acesso vascular em pacientes pediátricos.

Dosagem usual em adultos

1. Para Sedação/ Ansiólise/ Amnésia Pré-operatória

Via intramuscular: para uso intramuscular o midazolam injetável deve ser administrado em uma área de grande massa muscular.

A dose recomendada de midazolam na pré-medicação para pacientes com boa classificação de risco (ASA I e II) adultos abaixo de 60 anos de idade é de 0,07 a 0,08 mg/kg via intramuscular (aproximadamente 5 mg via intramuscular) administrados até 1 hora antes da cirurgia.

A dose deve ser individualizada e reduzida quando o paciente possuir doença pulmonar crônica obstrutiva (DPOC), tiver 60 anos ou mais de idade ou tiver recebido outros narcóticos ou outras drogas depressoras do SNC (ver Reações Adversas). Em um estudo

com pacientes de 60 anos ou mais que não recebem administração concomitante de narcóticos, 2 a 3 mg (0,02 a 0,05 mg/kg) de midazolam produziram sedação adequada durante o período pré-operatório. A dose de 1 mg de midazolam intramuscular pode ser suficiente para alguns pacientes mais idosos se a intensidade antecipada e a duração da sedação for menos crítica. Assim como qualquer potencial depressor respiratório, a administração intramuscular de midazolam exige que os pacientes sejam observados quanto a sinais de depressão cardiorrespiratória posterior à aplicação.

O início da ação se dá em 15 minutos, chegando ao pico entre 30 e 60 minutos. Pode ser administrado concomitantemente com sulfato de atropina ou escopolamina e doses reduzidas de narcóticos.

2. Sedação/ Ansiólise/ Amnésia Para Procedimentos

Via intravenosa: quando usado para sedação/ansiólise/amnésia para um procedimento, a dose deve ser individualizada e titulada. Midazolam deve sempre ser titulado lentamente; a administração deve se prolongar por no mínimo 2 minutos e deve-se aguardar 2 ou mais minutos adicionais para avaliação mais precisa do efeito sedativo.

A resposta individual irá variar de acordo com a idade, estado físico e uso concomitante de medicamentos, mas pode variar também independentemente desses fatores.

A formulação midazolam 1 mg/ml é recomendada para facilitar a injeção mais lenta em procedimentos. Midazolam pode ser diluído com cloreto de sódio a 0,9% ou dextrose a 5% em água.

Adultos saudáveis com idade abaixo dos 60 anos: titular lentamente até obtenção do efeito desejado (i.e. início da fala arrastada). Alguns pacientes podem responder a doses pequenas tais quais 1 mg. Não deve ser administrado mais do que 2,5 mg durante um período de ao menos 2 minutos. Aguarde 2 ou mais minutos adicionais para avaliação mais precisa do efeito sedativo. Se uma nova titulação posterior for necessária, continuar titulando, com aumentos gradativos, até o nível apropriado de sedação. Aguarde 2 ou mais minutos após cada aumento para avaliar com mais precisão o efeito sedativo. geralmente não é necessária uma dose total maior que 5 mg para atingir o objetivo desejado.

Se for utilizada pré-medicação com narcóticos ou outras drogas depressoras do SNC, o paciente irá requerer 30% menos midazolam em comparação com pacientes não pré-medicados.

Pacientes com 60 ou mais anos de idade, e debilitados ou crônicos III: Aumentos gradativos de dose devem ser mais lentos devido ao perigo de hipoventilação, obstrução das vias aéreas ou apnéia ser aumentado em pacientes mais idosos ou naqueles com doenças crônicas ou reserva pulmonar reduzida, e também porque o pico do efeito pode levar mais tempo nesses pacientes.

Titular lentamente até atingir o efeito desejado (i.e. início da fala arrastada). Alguns pacientes podem responder a doses baixas tais quais 1mg. Não deve ser administrado mais que 1,5mg durante um período de ao menos 2 minutos. Aguardar 2 ou mais minutos para avaliar com mais precisão o efeito sedativo. Se necessária uma titulação adicional, ela deve ser feita em uma taxa não superior a 1 mg a cada 2 minutos, aguardando a cada ciclo 2 ou mais minutos adicionais para avaliar com mais precisão o efeito sedativo. Doses totais superiores a 3,5 mg geralmente não são necessárias.

Se for utilizada pré-medicação com narcóticos ou outras drogas depressoras do SNC, o paciente irá requerer 50% menos midazolam em comparação com pacientes não pré-medicados.

Dose de Manutenção: doses adicionais para manter o estado de sedação podem ser aplicadas com incrementos de 25% da dose usada para alcançar inicialmente a sedação objetivada, mas, novamente, apenas por titulação lenta, especialmente nos pacientes idosos, doentes crônicos ou debilitados. Essas doses adicionais devem ser administradas apenas após avaliação clínica indicar claramente a necessidade de sedação adicional.

3. Indução da Anestesia

A resposta individual ao midazolam é variável, particularmente quando não é utilizada uma pré-medicação narcótica. A dosagem deve ser titulada até o efeito desejado ser atingido, de acordo com a idade do paciente e seu estado clínico.

Quando midazolam é usado antes de outros agentes intravenosos para indução da anestesia, a dose desses outros agentes pode ser reduzida de forma significativa, algumas

vezes até mesmo a 25% da dose inicial usual utilizada individualmente.

Pacientes não pré-medicados: na ausência de pré-medicação um paciente adulto com idade inferior a 55 anos irá necessitar geralmente de uma dose inicial de 0,3 a 0,35 mg/kg para indução, administrados por um período de 20 a 30 segundos e permitindo-se um tempo de 2 minutos para que se atinja o efeito. Se necessário complementar essa indução, incrementos de aproximadamente 25% da dose inicial adequada ao paciente podem ser usados; a indução pode alternativamente ser complementada com anestésicos inalatórios. Em casos de resistência, doses totais de até 0,6 mg/kg podem ser administradas para a indução, mas tais doses maiores podem retardar a recuperação.

Pacientes não pré-medicados com idade superior a 55 anos geralmente requerem menores doses de midazolam para a indução. Uma dose inicial de 0,3 mg/kg é recomendada.

Pacientes não pré-medicados com doenças sistêmicas severas ou outras debilitações geralmente requerem menos midazolam para indução. Uma dose inicial de 0,2 a 0,25 mg/kg geralmente será suficiente. em alguns casos, doses tão baixas tais quais 0,15 mg/kg podem ser suficientes.

Pacientes pré-medicados: Quando o paciente recebe pré-medicação sedativa ou narcótica, o intervalo de doses recomendadas geralmente é de 0,15 a 0,35 mg/kg.

Em adultos normais abaixo dos 55 anos de idade, uma dose de 0,25 mg/kg administrada num intervalo de 20 a 30 segundos e respeitando-se 2 minutos de espera até que faça efeito geralmente será o suficiente.

A dose inicial de 0,2mg/kg é recomendada para pacientes cirúrgicos de menor risco (ASA I e II) acima de 55 anos de idade.

Em alguns pacientes com doença sistêmica severa ou debilitação, doses baixas tais quais 0,15 mg/kg podem ser suficientes.

Pré-medicações com narcóticos frequentemente usadas incluem fentanil (1,5 a 2 µg intravenoso, administrado 5 minutos antes da indução), morfina (com dose individualizada até 0,15 mg/kg intramuscular), e meperidina (dose individualizada até 1 mg/kg intramuscular). Pré-medicações sedativas frequentemente usadas são o pamoato de hidroxizina (100 mg via oral) e secobarbital de sódio (200 mg via oral). Com

exceção do fentanil intravenoso, administrado 5 minutos antes da indução, todas as demais pré-medicações devem ser administradas aproximadamente 1 hora antes do horário previsto para a indução com midazolam.

A injeção de midazolam também pode ser usada durante a manutenção da anestesia, para procedimentos cirúrgicos, como um componente de uma anestesia balanceada. Uma pré-medicação efetiva com narcótico é especialmente recomendada nesses casos. Injeções incrementais de aproximadamente 25% da dose de indução devem ser fornecidas em resposta aos sinais de abrandamento da anestesia e repetidas tal qual seja a necessidade.

3. Infusão Contínua

Para infusão contínua é recomendada a diluição do midazolam para a concentração de 0,5 mg/ml com cloreto de sódio a 9% ou dextrose a 5% em água.

Dose adulta usual: se uma dose de ataque for necessária para iniciar rapidamente a sedação, 0,01 a 0,05 mg/kg (aproximadamente 0,5 a 4 mg para um adulto típico) podem ser administradas lentamente ou infundidas ao longo de vários minutos. essa dose pode ser repetida em intervalos de 10 a 15 minutos até que se atinja a sedação adequada.

Para manutenção da sedação, a taxa inicial de infusão é de 0,02 a 0,1 mg/kg/h (1 a 7 mg/h). Taxas maiores de infusão de ataque ou de manutenção podem ser requeridas ocasionalmente em alguns pacientes. As doses recomendadas mais baixas devem ser usadas em pacientes sob efeito residual de drogas anestésicas ou naqueles que estejam recebendo concomitantemente a administração de sedativos ou opióides.

A resposta individual ao midazolam é variável. A taxa de infusão deve ser titulada até que se atinja o nível adequado de sedação, levando-se em consideração a idade do paciente, o estado clínico e medicação em uso. Em geral, o midazolam deve ser infundido na menor taxa capaz de produzir o nível desejado de sedação. A avaliação da sedação deve ser realizada em intervalos regulares e a taxa de infusão do midazolam ajustada para cima ou para baixo em 25% a 50% da taxa de infusão inicial, a fim de que seja assegurada uma titulação adequada do nível de sedação. Maiores ajustes ou mesmo pequenas doses incrementais podem ser

necessárias se for verificada rápida mudança no nível de sedação. Em adição, a taxa de infusão deve ser reduzida em 10% a 25% a cada pequeno conjunto de horas para que se encontre a mínima taxa de infusão efetiva. Encontrar a taxa mínima efetiva de infusão reduz o potencial acúmulo de midazolam e permite uma recuperação mais rápida, uma vez que a infusão é terminada. Pacientes que exibem agitação, hipertensão ou taquicardia em resposta a uma estimulação nociva, mas que entretanto estão adequadamente sedados, podem ser beneficiados pela administração simultânea de um analgésico opióide geralmente irá reduzir a taxa mínima efetiva de infusão do midazolam.

Dose pediátrica usual

Ao contrário de pacientes adultos, pacientes pediátricos geralmente recebem incrementos de midazolam em uma base de mg/kg. Considerando o grupo como um todo, os pacientes pediátricos geralmente requerem maiores doses de midazolam (mg/kg) do que adultos. Os pacientes pediátricos mais novos (abaixo dos 6 anos de idade) podem requerer maiores doses(mg/kg) do que os pacientes pediátricos de mais idade, e podem requerer também atenção no monitoramento. Em pacientes pediátricos obesos, a dose deve ser calculada com base no peso corpóreo ideal. quando administrado midazolam somado a opióides ou outros sedativos, aumenta-se a possibilidade de depressão respiratória, obstrução das vias aéreas ou hipoventilação. para monitoramento apropriado do paciente, ver **“Advertências”** e **“Dose e Administração”**). O profissional de saúde que utiliza esse medicamento em pacientes pediátricos deve estar atento e seguir as diretrizes profissionais para sedação em pediatria apropriadas para a situação.

1. Para Sedação/ Ansiólise/ Amnésia antes e durante procedimentos ou durante anestesia Via intramuscular

Dose pediátrica usual (não neonatos): a sedação após injeção intramuscular de midazolam é dependente da idade e da dose: doses maiores podem resultar em sedação mais profunda e prolongada. Doses de 0,1 a 0,15 mg/kg são geralmente efetivas e não prolongam a emergência da anestesia geral. Para pacientes mais ansiosos, doses de até 0,5 mg/kg têm sido usadas. Apesar de não estudada sistematicamente, a dose total

geralmente não excede 10 mg. Se o midazolam for administrado junto a um opióide, a dose de cada um deles deve ser reduzida.

Via intravenosa com injeções intermitentes

Dose pediátrica usual (não neonatos): Deve ser notado que a profundidade da sedação/ansiólise necessária para pacientes pediátricos depende do tipo de procedimento a ser performedo. Por exemplo, uma simples sedação/ansiólise branda no período pré-operatório é muito diferente de uma profunda sedação e anestesia requerida para um procedimento endoscópico em uma criança. Por este motivo, há um amplo intervalo de dosagem. Para todos pacientes pediátricos, independentemente das indicações para sedação/ansiólise, é vital titular midazolam e outros medicamentos concomitantes lentamente até que se atinja o efeito clínico desejado. A administração da dose inicial de midazolam deve estender-se durante 2 a 3 minutos. Uma vez que midazolam é solúvel em água, ele leva um tempo cerca de 3 vezes maior que o diazepam para atingir o pico de efeito sobre o Eletroencefalograma; por esse motivo deve-se aguardar 2 a 3 minutos adicionais para avaliar com precisão o efeito sedativo antes de iniciar o procedimento ou repetir a dose. Se uma sedação posterior for necessária, continuar a titular com pequenos incrementos até que o nível adequado de sedação seja atingido. Se outros medicamentos depressores do SNC forem administrados concomitantemente, o pico de ação desses medicamentos deve ser levado em consideração e a dose de midazolam ajustada. A importância de realizar a titulação é vital para a segurança do paciente pediátrico. A dose total de midazolam irá variar de acordo com a resposta do paciente, o tipo e duração do procedimento, assim como os tipos e doses de medicamentos concomitantes.

(1). Pacientes pediátricos com idade inferior a 6 meses: a informação disponível é limitada para pacientes com menos de 6 meses de idade não-intubados. É incerto qual o momento em que o paciente transita de uma fisiologia neonatal para uma fisiologia pediátrica; por isso, as recomendações de dose são incertas. Pacientes nessa idade são particularmente vulneráveis à obstrução das vias aéreas e hipoventilação, por isso a titulação com pequenos incrementos até que

se atinja o efeito clínico é essencial, bem como monitoramento cuidadoso.

(2). Pacientes pediátricos entre 6 meses e 5 anos de idade: a dose inicial é de 0,05 a 0,1 mg/kg. Uma dose total de até 0,6 mg/kg pode ser necessária para alcançar o efeito desejado, mas normalmente não excede 6mg. Maiores doses estão associadas com sedação prolongada e risco de hipoventilação.

(3) Pacientes pediátricos de 6 a 12 anos de idade: a dose inicial é de 0,025 a 0,05 mg/kg. Uma dose total de até 0,4 mg/kg pode ser necessária para alcançar o efeito desejado, mas normalmente não excede 10 mg. Maiores doses estão associadas com sedação prolongada e risco de hipoventilação.

(4). Pacientes pediátricos de 12 a 16 anos de idade: Devem receber doses conforme esquema adotado para adultos. Maiores doses estão associadas com sedação prolongada. Alguns paciente nessa idade podem requerer doses maiores que as de adultos, mas normalmente não excede 10 mg.

A dose de midazolam deve ser reduzida em pacientes pré-medicados com opióides ou outros agentes sedativos, incluindo midazolam. Pacientes de maior grau de risco ou debilitados podem requerer dosagens menores, ainda que com ou sem administração concomitante de outros medicamentos sedativos (ver “**Precauções**” e “**Advertências**”)

2. Para Sedação/ Ansiólise/ Amnésia em unidades de terapia intensiva

Infusão intravenosa contínua

Dose pediátrica usual (não neonatos): para iniciar a sedação, uma dose de ataque de 0,05 a 0,2 mg/kg administrada no decorrer de ao menos 2 a 3 minutos pode ser usada para estabelecer o efeito clínico desejado em pacientes cuja traquéia esteja intubada. (Midazolam não deve ser administrado como uma rápida dose intravenosa!) Essa dose de ataque pode ser seguida por uma infusão contínua intravenosa para manter o efeito. Uma infusão de midazolam tem sido utilizada em pacientes cuja traquéia estava intubada, porém que eram permitidos de respirar espontaneamente. ventilação assistida é recomendada para pacientes pediátricos que estejam recebendo outras drogas depressoras do SNC, tais quais opióides. Baseado em parâmetros farmacocinéticos e experiência clínica reportada, infusão contínua intravenosa de midazolam deve ser iniciada a uma taxa de

0,06 a 0,12 mg/kg/h (1 a 2 µg/kg/min). A taxa de infusão pode ser aumentada ou reduzida (geralmente em 25% da taxa de infusão inicial ou subsequente) conforme necessário, ou doses intravenosas suplementares de midazolam podem ser administradas para aumentar ou manter o efeito desejado. Avaliações frequentes, em intervalos regulares, utilizando escalas padronizadas de dor/sedação são recomendadas. A eliminação do fármaco pode ocorrer com atraso em pacientes recebendo eritromicina e/ou outras substâncias inibidoras de enzimas do citocromo P450-3A4 (ver “**Precauções**” e “**Interações Medicamentosas**”) e também em pacientes com disfunção hepática, baixo débito cardíaco (especialmente aqueles com necessidades de suporte inotrópico) e em neonatos. Pode ser observada hipotensão em pacientes criticamente doentes, particularmente aqueles recebendo opióides e/ou quando o midazolam é rapidamente administrado.

Ao iniciar a infusão de midazolam em pacientes com comprometimento hemodinâmico, a dose de ataque usual de midazolam deve ser titulada com pequenos incrementos e o paciente deve ser monitorado quanto a possível instabilidade hemodinâmica, ou seja, hipotensão. Esses pacientes são também vulneráveis aos efeitos depressivos respiratórios do midazolam e requerem monitoramento cuidadoso da taxa respiratória e da saturação de oxigênio.

3. Para Sedação em unidades de terapia intensiva

Infusão intravenosa contínua

Baseado em parâmetros farmacocinéticos e na experiência clínica reportada em neonatos prematuros e maduros cuja traquéia foi intubada, a infusão intravenosa contínua de midazolam deve ser iniciada a uma taxa de 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) em neonatos com de menos de 32 semanas e a 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) em neonatos de mais de 32 semanas de gestação. Doses de ataque intravenosas não devem ser usadas em neonatos, é melhor que a infusão possa correr mais rapidamente pelas primeiras horas para estabelecer o níveis plasmáticos terapêuticos. A taxa de infusão deve ser cuidadosamente e frequentemente reavaliada, particularmente após as primeiras 24 horas, a fim de que se administre a menor dose efetiva possível e se

reduza a possibilidade de acúmulo do medicamento.

A Hipotensão pode ser observada em pacientes criticamente doentes e em infantes prematuros e maduros, particularmente aqueles recebendo fentanil e/ou quando midazolam é administrado rapidamente. Devido ao risco aumentado de apnéia, extremo cuidado é recomendável quando se estiver realizando a sedação pacientes nascidos prematuros cuja traqueia não foi intubada.

5. Reações Adversas

1. Ver “**Advertências**” a respeito de eventos cardiorrespiratórios e possíveis reações paradoxais

2. Flutuações em sinais vitais foram os sinais mais frequentemente observados após administração parenteral de midazolam em adultos e incluíam diminuição do volume corrente e/ou redução da taxa respiratória (23,3% dos pacientes após administração intravenosa e 10,8% dos pacientes após administração intramuscular) e apnéia (15,4% dos pacientes após administração intravenosa), bem como variações da pressão sanguínea e pulso. A maioria dos efeitos adversos sérios , particularmente aqueles associados à oxigenação e ventilação foram reportados quando da administração de midazolam junto a outros medicamentos depressores do SNC. A incidência de tais eventos é maior em pacientes envolvidos em procedimentos relacionados às vias aéreas sem o devido efeito protetivo de um tubo endotraqueal (por exemplo, endoscopia alta e procedimentos odontológicos).

3. As seguintes reações adversas foram reportadas em adultos após administração intramuscular: cefaléia (1,3%); efeitos locais no sítio de injeção: dor local (3,7%), endurecimento (0,5%), rubor (0,5%), rigidez muscular (0,3%). A administração de midazolam em pacientes mais idosos ou de maior risco cirúrgico tem sido associada com raros relatos de morte sob circunstâncias compatíveis com depressão cardiorrespiratória. Na maioria desses casos, os pacientes também receberam outras substâncias depressoras do SNC capazes de

provocar depressão respiratória, especialmente narcóticos. (ver “**Dose e Administração**”).

4. As seguintes reações adversas foram reportadas após administração intravenosa de midazolam sozinho como agente sedativo/ansiolítico/amnésico em pacientes adultos: soluços (3,9%), náusea (2,8%), vômito (2,6%), tosse (1,3%), sedação excessiva (1,6%), dor de cabeça (1,5%), tontura (1,2%). Efeitos locais no sítio de administração: sensibilidade (5,6%), dor durante a injeção (5,0%), rubor (2,6%), endurecimento (1,7%), flebite (0,4%).

5. Os seguintes eventos adversos foram relatados na literatura médica após uso de midazolam intravenoso em pacientes pediátricos: dessaturação (4,6%), apnéia (2,8%), hipotensão (2,7%), reações paradoxais (2,0%), soluço (1,2%), atividade semelhante a convulsão (1,1%) e nistagmo (1,1%). A maioria dos eventos adversos relacionados às vias aéreas ocorreram em pacientes recebendo outros medicamentos depressores do SNC e em pacientes nos quais midazolam não foi utilizado como único agente sedativo.

6. Para informações referentes a episódios de hipotensão e convulsões após administração de midazolam em neonatos, ver (“**Advertências**” e “**Precauções**”)

7. Outras experiências adversas, observadas principalmente após administração intravenosa em dose única com finalidade sedativa/ansiolítica/amnésica e que ocorreram em incidência inferior a 1,0% em pacientes adultos e pediátricos são as seguintes:

Respiratórias: laringoespasma, broncoespasmo, dispnéia, hiperventilação, respiração ofegante, respirações rasas, obstrução das vias aéreas, taquipnéia.

Cardiovasculares: bigeminia, contrações ventriculares prematuras, episódio vasovagal, bradicardia, taquicardia, ritmo nodal.

Gastrointestinais: paladar ácido, salivação excessiva, náusea.

SNC/Neuromuscular: amnésia retrógrada, euforia, alucinações, confusão, argumentatividade, nervosismo, ansiedade,

torpor, inquietude, delírio ou agitação de emergência, emergência prolongada da anestesia, sonho durante emergência, distúrbios do sono, insônia, pesadelos, movimentos atetóides, atividade semelhante a convulsão, ataxia, tontura, disforia, fala arrastada, disfonia, parestesia.

Sentidos: visão borrada, diplopia, nistagmo, pupilas dilatadas, movimentos cíclicos das pálpebras, distúrbios visuais, dificuldade em focar os olhos, bloqueio dos ouvidos, perda de equilíbrio, tontura.

Integumentares: inchaço, calor, queimação ou sensação de frio no local da injeção.

Hipersensibilidade: reações alérgicas incluindo reações semelhantes a anafilaxia, rash cutâneo, prurido.

Outros: bocejos, letargia, calafrios, fraqueza, dor de dente, sensação de desmaio, hematoma.

6. Contraindicações

Midazolam injetável é contraindicado em pacientes com sensibilidade conhecida ao medicamento. Benzodiazepinas são contraindicadas em pacientes com glaucoma de ângulo fechado agudo. Benzodiazepinas podem ser usadas em pacientes com glaucoma de ângulo aberto apenas se estiverem sendo propriamente tratados. Medições da pressão intraocular em pacientes sem doença ocular mostram uma baixa moderada após indução com midazolam; pacientes com glaucoma não foram estudados.

7. Precauções e Cuidados

Cuidados

Antes da administração intravenosa de midazolam em qualquer dose, deve ser assegurada a disponibilidade imediata de oxigênio, medicamentos para ressuscitação, equipamentos tais quais bolsa de ventilação, máscara e válvula que tenham tamanho apropriado para a idade e tamanho do paciente, pessoal devidamente capacitado para suporte às vias aéreas e ventilação do paciente. O paciente deve ser continuamente monitorado para sinais precoces de

hipoventilação, obstrução das vias aéreas ou apnéia, com meios prontamente disponíveis (ex.: oxímetro de pulso). Hipoventilação, obstrução das vias aéreas e apnéia podem levar a hipóxia e/ou parada cardíaca a menos que medidas efetivas sejam tomadas imediatamente. A disponibilidade imediata de agentes reversos específicos (flumazenil) é altamente recomendada. Sinais vitais devem ser continuamente monitorados também nos períodos de recuperação. Devido ao potencial do midazolam de causar depressão respiratória (ver **Farmacologia**), especialmente agonistas opióides e outros sedativos, ele deve ser usado para sedação/ansiólise/amnésia apenas na presença de profissional habilitado na detecção precoce de hipoventilação, mantendo um fluxo de ar patente e suporte ventilatório. Quando usado para sedação/ansiólise/amnésia, midazolam deve ser sempre titulado vagarosamente em pacientes adultos ou pediátricos. Eventos adversos hemodinâmicos foram reportados em pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular; administração intravenosa rápida deve ser evitada nesta população (ver **Dose e Administração**).

Eventos cardiorrespiratórios sérios já foram observados após administração de midazolam. Isso inclui depressão respiratória, obstrução das vias aéreas, dessaturação de oxigênio, apnéia, parada respiratória e/ou cardíaca, em alguns casos resultando em morte ou dano neurológico permanente. Também houveram raros relatos de episódios hipotensivos que requireram tratamento durante ou após manipulações cirúrgicas ou diagnósticas, particularmente em pacientes adultos ou pediátricos com instabilidade hemodinâmica. Hipotensão ocorreu mais frequentemente nos estudos de sedação em pacientes pré-medicados com narcóticos.

Reações tais quais agitação, movimentos involuntários (incluindo movimentos tônico/clônicos) e tremor muscular), hiperatividade, e combatividade foram relatados em pacientes adultos e pediátricos. Essas reações podem ser devido à dosagem

inadequada ou excessiva ou administração imprópria de midazolam; entretanto, deve ser considerada a possibilidade de hipóxia cerebral ou verdadeiras reações paradoxais. Na ocorrência dessas reações, a resposta a cada dose de midazolam e demais fármacos, incluindo anestésicos locais, deve ser avaliada antes de dar prosseguimento. A reversão de tais respostas com flumazenil foi relatada em pacientes pediátricos.

O uso concomitante de barbitúricos, álcool ou outros depressores do SNC pode aumentar o risco de hipoventilação, obstrução das vias aéreas, dessaturação ou apnéia, e pode contribuir para um efeito mais profundo e/ou prolongado do medicamento. Pré-medicação com narcóticos também deprime a resposta ventilatória à estimulação com dióxido de carbono.

Pacientes cirúrgicos pediátricos e adultos de maior risco, pacientes idosos e pacientes adultos e pediátricos debilitados requerem menores doses, enquanto ou não estejam sob sedação simultânea por outros medicamentos. Pacientes adultos e pediátricos com DPOC são não-usualmente sensíveis aos efeitos depressores respiratórios de midazolam. Pacientes pediátricos e adultos envolvidos em procedimentos das vias aéreas superiores, tais quais endoscopias ou procedimentos odontológicos, são particularmente vulneráveis a episódios de dessaturação e hipoventilação devido à obstrução parcial das vias aéreas.

Pacientes adultos e pediátricos com falência renal crônica e pacientes com falência cardíaca congestiva eliminam midazolam mais lentamente (ver **Farmacodinâmica**). Por frequentemente possuírem funcionamento ineficiente de um ou mais sistemas e por conta da dose requerida diminuir com a idade, aos pacientes idosos recomenda-se dose inicial reduzida de midazolam, e a possibilidade de efeitos mais profundos e/ou prolongados deve ser levada em consideração.

Midazolam injetável não deve ser administrado a pacientes adultos ou

pediátricos em choque ou coma, ou em casos de intoxicação alcoólica aguda com depressão dos sinais vitais. Deve-se empregar cuidado especial no uso de midazolam intravenoso em pacientes com doença aguda descompensada, tais quais distúrbios severos de fluidos ou eletrólitos.

Há poucos relatos de injeção intra-arterial de midazolam. Eventos adversos incluem reações locais, bem como relatos isolados de atividade de convulsão, nas quais relação causal direta não pôde ser estabelecida. Devem ser tomadas precauções quanto a administração não-intencional intra-arterial. O extravasamento também deve ser evitado.

A segurança e eficácia do midazolam após administração que não seja intramuscular ou intravenosa não foi estabelecida. Midazolam deve ser administrado somente por via intravenosa ou intramuscular.

A decisão a respeito de quando os pacientes que receberam administração do medicamento Midazolam Injetável podem retomar atividades que requerem um total estado de alerta mental, operar equipamentos e máquinas ou dirigir veículos automotores deve ser individualizada. Testes grosseiros a respeito da recuperação dos efeitos de midazolam não podem ser tidos como confiáveis ao ponto de predizer o tempo de reação mediante estresse. É recomendado que nenhum paciente opere máquinas ou veículos automotores até que os efeitos do medicamento, tais quais tontura, tenham diminuído ou até que um dia inteiro tenha se passado após a anestesia e cirurgia, a qual dessas opções for a mais prolongada. Para pacientes pediátricos, cuidado particular deve ser tomado para assegurar deambulação segura.

Uso durante a gravidez: foi sugerido por diversos estudos um risco aumentado de malformações congênitas associado ao uso de medicamentos benzodiazepínicos (diazepam e clordiazepóxido). Se for utilizado o medicamento durante a gravidez, o paciente deve ser alertado quanto ao potencial risco ao feto.

Sintomas de retirada semelhantes a efeitos barbitúricos foram relatados após descontinuação de benzodiazepinas (ver **Dose e Administração**).

Uso em prematuros e neonatos: injeção rápida deve ser evitada na população neonatal. Midazolam administrado rapidamente (menos de 2 minutos) por injeção intravenosa foi associado a hipotensão severa em neonatos, particularmente quando o paciente recebeu também administração de fentanil. Da mesma forma, hipotensão severa foi observada em neonatos recebendo infusão contínua de midazolam e que receberam injeção intravenosa rápida de fentanil. Convulsões foram reportadas em vários neonatos após administração rápida intravenosa.

O neonato também possui função dos órgãos imatura ou reduzida e também é vulnerável a efeitos respiratórios mais profundos e/ou prolongados.

Precauções

Geral: Doses intravenosas de midazolam devem ser reduzidas para pacientes idosos e pacientes debilitados (ver **Precauções e Dose e Administração**). Esses pacientes provavelmente também levarão mais tempo para recuperarem-se completamente após administração de midazolam para indução da anestesia.

Midazolam não protege contra o aumento da pressão intracraniana ou contra o aumento da pressão sanguínea e/ou frequência cardíaca associadas à intubação endotraqueal sob anestesia geral leve.

Uso concomitante de outros depressores do SNC: a eficácia e segurança de Midazolam em uso clínico se dão em função da dose administrada, do estado clínico individual do paciente, e do uso de medicamentos concomitantes capazes de deprimir o SNC.

O intervalo de efeitos pode variar de sedação moderada a níveis profundos de sedação virtualmente equivalente a um estado geral de anestesia onde o paciente pode requerer suporte externo às funções vitais. Cuidados devem ser tomados ao individualizar e

cuidadosamente titular a dose de midazolam a pacientes sob condições médicas e cirúrgicas, administre até o efeito desejado se certificando de aguardar o tempo adequado para o pico de efeito sobre o SNC tanto do midazolam como dos medicamentos concomitantes, e tenha pessoal, equipamentos e instalações apropriadas para monitoramento e intervenção (ver **Precauções e Cuidados e Dose e Administração**). Profissionais administrando midazolam devem possuir habilidades necessárias para manejo dos efeitos adversos razoavelmente previsíveis, particularmente habilidades no manejo das vias aéreas para informação a respeito da retirada (ver **Abuso de Drogas e Dependência**).

Informação aos pacientes: para assegurar um uso seguro e efetivo dos benzodiazepínicos, as seguintes informações e instruções devem ser comunicadas ao paciente quando apropriado:

1. Informe ao seu médico sobre qualquer consumo de álcool e medicamentos, especialmente medicamentos para pressão sanguínea e antibióticos, incluindo substâncias adquiridas sem prescrição. Álcool tem um efeito potencializado quando consumido com benzodiazepinas; portanto, o cuidado deve ser exercido.
2. Informe ao seu médico se estiver grávida ou planejando gravidez.
3. Informe ao seu médico se estiver amamentando
4. Pacientes devem ser informados dos efeitos farmacológicos do midazolam, tais quais sedação e amnésia, que podem ser profundas em alguns pacientes. A decisão sobre quando os pacientes podem retomar atividades que exigem total estado de alerta mental, tais quais operar máquinas ou dirigir veículos automotores deve ser individualizada
5. Pacientes recebendo infusão contínua intravenosa de midazolam em unidades de terapia intensiva por um longo período de tempo podem experimentar sintomas de crise de retirada após descontinuação abrupta.

8. **Abuso de Drogas e Dependência**

Midazolam produziu dependência física de intensidade média a moderada em macacos cinomolgos após 5 a 10 semanas de administração. Os dados disponíveis a respeito do abuso de drogas e potencial do midazolam de causar dependência sugerem que o seu potencial de abuso é semelhante ao do diazepam.

Sintomas de retirada, semelhantes àqueles observados com barbitúricos e álcool (convulsões, alucinações, tremores, cólicas nos músculos abdominais, vômito e suor) ocorreram após descontinuação abrupta de benzodiazepina, incluindo midazolam.

Distensão abdominal, náusea, vômito e taquicardia são sintomas proeminentes da retirada em crianças. Os sintomas de retirada mais severos geralmente se limitam àqueles pacientes que receberam doses excessivas por um longo período de tempo. Geralmente sintomas de retirada moderados (ex.: disforia e insônia) foram reportados após descontinuação abrupta de benzodiazepínicos consumidas continuamente em níveis terapêuticos por vários meses. Consequentemente, após terapia prolongada, a descontinuação abrupta deve ser geralmente evitada e um esquema de retirada gradual deve ser seguido. Não há consenso na literatura médica a respeito dos esquemas de escalonamento; por isso, médicos são recomendados a individualizar a terapia para ir ao encontro das necessidades do paciente. Em alguns relatos de caso, pacientes que tiveram reações severas de retirada devido a descontinuação abrupta de midazolam utilizado em altas doses por longos períodos conseguiram se desvencilhar do midazolam após um período de alguns dias.

9. **Gravidez e Lactação**

1. Gravidez - efeitos teratogênicos: categoria D (ver **Precauções e Cuidados**). Estudos teratológicos realizados com maleato de midazolam injetável em coelhos e ratos em doses 5 a 10 vezes maior que a de humanos (0,35 mg/kg), não mostraram evidências de teratogenicidade.

Efeitos não teratogênicos: estudos em ratos não mostraram nenhum efeito adverso nos parâmetros reprodutivos durante a gestação e lactação. As doses testadas foram de aproximadamente 10 vezes a dose humana de 0,35 mg/kg

2. Parto: em humanos, níveis mensuráveis de midazolam foram encontrados no sêrum venoso materno, no sêrum venoso e arterial umbilicais e no fluido amniótico, indicando transferência do fármaco através da placenta. Após administração intramuscular de 0,05 mg/kg de midazolam, tanto a concentração no sêrum umbilical venoso e arterial os níveis de concentração foram menores que as concentrações maternas.

O uso de midazolam injetável em obstetrícia não foi avaliado em estudos clínicos. Devido ao midazolam ser transferido através da placenta e devido a outros benzodiazepínicos administrados nas últimas semanas de gestação causarem depressão do SNC neonatal, o midazolam não é recomendado em uso obstétrico.

3. Lactação e Amamentação: midazolam é excretado no leite humano. Devem ser tomados cuidados quando se administra midazolam a uma mulher amamentando.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de midazolam para sedação/ansiolise/amnésia após uma dose única intramuscular, administrações intramusculares intermitentes e infusão contínua foram estabelecidas em pacientes pediátricos neonatais. Para diretrizes específicas de monitorização segura e dosagem, ver **Cuidados, farmacologia, Indicações, Precauções, Reações Adversas, Sobredose e Dose e Administração.**

Uso geriátrico

Devido ao fato de pacientes geriátricos possuírem distribuição alterada e reduzidas funções renal e/ou hepática, doses reduzidas de midazolam são recomendadas. Doses de midazolam intravenosas ou intramusculares devem ser reduzidas para pacientes idosos e

pacientes debilitados (ver **Dose e Administração**) e sujeitos acima dos 70 anos podem ser particularmente sensíveis. esses pacientes também provavelmente levarão maior tempo para se recuperarem completamente após administração de midazolam para indução da anestesia, Administração de midazolam intramuscular e intravenoso em pacientes idosos e/ou de alto risco cirúrgico foi associada com raros relatos de morte sob circunstâncias compatíveis com depressão respiratória. Em muitos desses casos o paciente recebeu concomitantemente outros depressores do SNC capazes de causar depressão respiratória, especialmente narcóticos (ver **Dose e Administração**).

Diretrizes específicas para dose e monitoramento em pacientes geriátricos são fornecidas na seção **Dose e Administração.**

10. Interações Medicamentosas

O efeito sedativo do midazolam é acentuado por qualquer medicamento administrado concomitantemente que seja capaz de causar depressão do SNC, particularmente opióides (ex.: morfina, meperidina, fentanil) e também secobarbital e droperidol. Conseqüentemente, a dose de midazolam deve ser ajustada de acordo com o tipo e quantidade de medicamentos usados concomitantemente e a resposta clínica desejada (ver **Dose e Administração**)

Recomenda-se cautela quando midazolam é administrado concomitantemente a outros medicamentos inibidores do sistema enzimático P450-3A4, tais quais cimetidina (ranitidina não), eritromicina, diltiazem, verapamil, cetoconazol e itraconazol. Essas interações medicamentosas podem resultar em sedação prolongada devido à diminuição no *clearance* plasmático do midazolam.

O efeito de uma dose única via oral de 800 mg de cimetidina ou 300 mg de ranitidina no estado estacionário da concentração de midazolam foi examinado em um estudo de *crossover* randomizado (n=8). Cimetidina aumentou a média da concentração estacionária do midazolam de 57 para 71 ng/ml. Ranitidina aumentou esse número para 62 ng/ml. Nenhuma alteração no tempo de

reação de escolha ou na taxa de sedação foi detectada após dosar os pacientes com receptores antagonistas H₂.

Em um estudo controlado por placebo, eritromicina administrada em doses de 500mg, 3 vezes ao dia por uma semana (n=6) reduziu o *clearance* do midazolam após uma dose única intravenosa de 0,5 mg/kg. A meia-vida aproximadamente dobrou.

Recomenda-se cautela quando midazolam é administrado a pacientes recebendo eritromicina, uma vez que isso pode resultar em uma redução do *clearance* plasmático do midazolam.

Os efeitos de diltiazem (60 mg 3 vezes ao dia) e verapamil (80 mg 3 vezes ao dia) na farmacocinética e farmacodinâmica do midazolam foram investigados em um estudo cruzado de três vias (n=9). A meia-vida do midazolam aumentou de 5 para 7 horas quando midazolam foi tomado junto com verapamil ou diltiazem. Nenhuma interação foi observada em sujeitos saudáveis entre midazolam e nifedipino.

Em um estudo controlado por placebo, onde saquinavir ou placebo foi administrado oralmente em dose de 1200 mg, 3 vezes ao dia por 5 dias (n=12), uma redução de 56% no *clearance* de midazolam foi observado após dose única de 0,05 mg/kg intravenosa. A meia-vida aproximadamente dobrou.

Uma redução moderada na dosagem de indução por tiopental (cerca de 15%) foi observada após uso de midazolam intramuscular como pré-medicação em adultos.

A administração intravenosa de midazolam reduz a concentração alveolar mínima (CAM) de halotano requerida para anestesia geral. Esse decréscimo se correlaciona com a dose de midazolam administrada; não foram realizados estudos similares em pacientes pediátricos, mas não há razão científica para esperar que pacientes pediátricos respondam de forma diferente do que adultos.

Apesar da possibilidade de efeitos de interação minoritários não terem sido completamente estudados, midazolam e pancurônio têm sido usados juntos em

pacientes sem que se note mudanças clinicamente significativas nas doses, estabelecimento ou duração em adultos. O midazolam não protege contra as mudanças circulatórias características após administração de succinilcolina ou pancurônio e não protege contra o aumento da pressão intracraniana observada após administração de succinilcolina; não foram realizados estudos similares em pacientes pediátricos mas não há razões científicas para se esperar que a resposta desses pacientes seja diferente.

Nenhuma outra interação significativa, em adultos ou crianças, foi observada com o uso concomitante de fármacos comumente usados como pré-medicação incluindo atropina, escopolamina, glicopirrolato, diazepam, hidroxizina, d-tubocurarina, succinilcolina e outros relaxantes musculares não-despolarizantes) ou anestésicos locais tópicos (incluindo lidocaína, diclonina, HCl e cetocaína). Em neonatos entretanto, hipotensão severa foi relatada com a administração concomitante de fentanil. Esse efeito tem sido observado em neonatos sob infusão de midazolam que receberam injeção rápida de fentanil e em pacientes sob infusão de fentanil que receberam injeção rápida de midazolam.

11. **Sobredose**

As manifestações relatadas de sobredose de midazolam são similares àquelas observadas com outros benzodiazepínicos, incluindo sedação, sonolência, confusão, coordenação prejudicada, reflexos reduzidos, coma e efeitos indesejados sobre os sinais vitais. Nenhuma evidência de toxicidade específica do midazolam a algum órgão foi relatada.

Tratamento: o tratamento da sobredose de midazolam é o mesmo que se utiliza após sobredose de outros benzodiazepínicos. Respiração, frequência cardíaca e pressão sanguínea devem ser monitoradas e medidas de suporte geral devem ser adotadas. Deve-se dar atenção à manutenção das vias aéreas patentes e ao suporte ventilatório, incluindo administração de oxigênio. Uma

infusão intravenosa deve ser iniciada. Se a hipotensão evoluir, o tratamento pode incluir terapia com fluidos intravenosos, reposicionamento, uso judicioso de vasopressores apropriados à situação clínica, se indicados, e outras contra-medidas apropriadas. Não há informação quanto a se diálise peritoneal, diurese forçada ou hemodiálise possuem algum valor no tratamento da sobredose de midazolam.

Flumazenil, um antagonista específico dos receptores benzodiazepínicos, é indicado para reverter parcial ou completamente os efeitos sedativos das benzodiazepinas e pode ser usado em situações onde há confirmação ou suspeita de sobredose de midazolam. Há relatos de reversão dos efeitos hemodinâmicos associados ao uso de midazolam por paciente pediátricos após a administração de flumazenil. Antes da administração de flumazenil, medidas necessárias devem ser tomadas para assegurar o fluxo das vias aéreas, ventilação apropriada e estabelecimento de um acesso intravenoso adequado. Flumazenil é considerado um adjunto, e não um substituto, para o próprio manejo da sobredose de benzodiazepinas. Pacientes tratados com flumazenil devem ser monitorados para possível re-sedação, depressão respiratória e outros efeitos residuais das benzodiazepinas por um período apropriado após o tratamento. Flumazenil somente irá reverter os efeitos induzidos pelas benzodiazepinas, mas não irá reverter os efeitos das medicações concomitantes. A reversão dos efeitos benzodiazepínicos pode estar associada à ocorrência de convulsão em alguns pacientes de alto risco. O prescritor deve estar ciente do risco de convulsões na associação com flumazenil, particularmente em pacientes com uso prolongado de benzodiazepínicos e em sobredose de antidepressivos cíclicos. Deve-se consultar a bula completa do flumazenil antes da utilização.

12. Farmacologia e Toxicologia.

Farmacodinâmica

Midazolam é um benzodiazepínico de curta ação depressor do SNC.

Os efeitos do midazolam no SNC são dependentes da dose administrada, da via de administração, da presença ou da ausência de outros medicamentos. O tempo para estabelecimento dos efeitos sedativos após administração intramuscular em adultos é de 15 minutos, com o pico de sedação ocorrendo após 30 a 60 minutos após a injeção. Em um estudo em adultos, quando testados no dia seguinte, 73% dos pacientes que receberam midazolam via intramuscular não se recordaram de cartas de memória mostradas 30 minutos após da administração do medicamento, 40 % não se recordaram das cartas de memória mostradas 60 minutos após a administração do medicamento. O tempo para estabelecimento dos efeitos sedativos em pacientes pediátricos inicia em 5 minutos e tem seu pico entre 15 e 30 minutos dependendo da dose administrada. Em pacientes pediátricos, mais de 85% não se recordaram de figuras mostradas após receberem midazolam intramuscular, em comparação com 5% dos pacientes controlados por placebo.

A sedação em pacientes adultos e pediátricos é alcançada de 3 a 5 minutos após a injeção intravenosa. O tempo de estabelecimento da sedação é afetado pela dose total administrada e pela administração concomitante de narcóticos na pré-medicação. 71% dos pacientes adultos em estudos de endoscopia não se recordaram da introdução do endoscópio; 82% não se recordaram da retirada do endoscópio. Em um estudo de pacientes pediátricos submetidos a punção lombar ou aspiração da medula óssea, 88% dos pacientes tiveram a memória afetada em comparação com 9% do grupo placebo. Em outro estudo pediátrico oncológico, 91% dos pacientes tratados com midazolam sofreram de amnésia, em comparação com 35% dos pacientes que receberam apenas fentanil.

Quando midazolam é administrado via intravenosa com um agente indutor da anestesia, essa indução ocorre em aproximadamente 15 minutos quando

administrada pré-medicação com narcóticos e em 2 minutos a 2 minutos e meio sem a pré-medicação narcótica ou outras pré-medicações sedativas. Algum grau de prejuízo à memória foi observado em 90% dos pacientes submetidos a teste. Um estudo dose-resposta de pacientes pediátricos pré-medicados com 1 mg/kg de meperidina intramuscular observou que somente 4 de 6 pacientes pediátricos que receberam 600 mcg/kg de midazolam intravenoso perderam a consciência, com o fechamento dos olhos se dando após 108 ± 140 segundos. esse grupo foi comparado com pacientes pediátricos que receberam tiopental 5 mg/kg intravenoso; 6/6 fecharam os olhos após 20 ± 3.2 . midazolam não necessariamente induz anestesia nessa dose independentemente do uso concomitante de opióide em pacientes pediátricos.

Midazolam, usado conforme orientado, não retarda o despertar após anestesia geral em adultos. Testes grosseiros de recuperação após o despertar (orientação, habilidade de permanecer em pé, etc) geralmente indicam recuperação após 2 horas, porém a recuperação pode levar até 6 horas em alguns casos. Quando comparado com pacientes que receberam tiopental, pacientes que receberam midazolam geralmente se recuperam a uma taxa ligeiramente mais lenta. A recuperação da anestesia ou sedação para procedimentos em pacientes pediátricos depende da dose de midazolam administrada, coadministração de outros medicamentos depressores do SNC e duração do procedimento.

Em pacientes sem lesão intracraniana, a indução da anestesia com midazolam intravenoso é associada a uma redução moderada da pressão do fluido cérebro-espinhal, de forma similar à observada após administração intravenosa de tiopental. Dados preliminares em pacientes neurocirúrgicos com pressão intracraniana normal, porém com *compliance* reduzido mostram elevações comparáveis da pressão intracraniana com midazolam e tiopental após intubação. Não foram relatados estudos similares em pacientes pediátricos.

A dose intramuscular de midazolam comumente usada na pré-medicação não provoca depressão na resposta ventilatória à estimulação por dióxido de carbono em uma extensão clinicamente significativa de adultos. Doses indutivas intravenosas de midazolam deprimem a resposta ventilatória ao estímulo por dióxido de carbono por 15 minutos ou mais além da duração da depressão ventilatória após administração de tiopental em adultos. O prejuízo à resposta ventilatória ao dióxido de carbono é mais proeminente em adultos com DPOC.

Sedação com midazolam intravenoso não afeta de forma adversa os mecanismos de respiração (resistência, recuo estático e demais aferições de volume pulmonar); a capacidade total pulmonar e o pico de fluxo expiratório decrescem de forma significativa, porém *compliance* estático e o fluxo respiratório máximo a 50% da capacidade pulmonar total do pulmão (V_{max}) aumenta. Em um estudo de pacientes pediátricos sob anestesia geral, midazolam intramuscular (100 mcg/kg ou 200 mcg/kg) mostrou ser capaz de deprimir a resposta ao dióxido de carbono em uma maneira dose-relativa.

Em estudos hemodinâmicos cardíacos em adultos, a indução intravenosa de anestesia geral com midazolam foi associada a uma leve a uma moderada redução na pressão arterial média, débito cardíaco, volume sistólico e resistência vascular sistêmica. Frequências cardíacas lentas (menores que 65 BPM), particularmente em pacientes em uso de propranolol para angina, tenderam a ter um leve aumento. Frequências cardíacas maiores (ex.: 85 BPM) tenderam a diminuir levemente. Em pacientes pediátricos, uma comparação do midazolam intravenoso (500 mcg/kg) com propofol (2,5 mg/kg) revelou uma média de 15% de decréscimo na pressão sistólica em pacientes que receberam midazolam intravenoso em comparação com uma média de 25% de decréscimo após propofol.

13. Toxicidade

Carcinogênese: Maleato de midazolam foi administrado com a dieta em ratos e camundongos por 2 anos em dosagens de 1, 9 e 80mg/kg/dia. Em camundongos fêmeas, o grupo submetido à maior dose teve uma incidência marcante de tumores hepáticos. Doses de 9 mg/kg/dia de maleato de midazolam (4 vezes uma dose de indução em humanos de 0,35 mg/kg, baseado em uma comparação de superfície corporal) não aumentaram a incidência de tumores.

A patogênese da indução desses tumores não é conhecida, esses tumores foram encontrados após administração crônica, enquanto que o uso humano será geralmente de dose única ou algumas doses.

Mutagênese: Midazolam não teve atividade mutagênica em *Salmonella typhimurium* (5 cepas bacterianas), células pulmonares de hamster chineses (V79), linfócitos humanos ou no teste de micronúcleos em camundongos.

Prejuízos à fertilidade: Um estudo de reprodução em ratos machos e fêmeas não mostrou nenhum prejuízo à fertilidade em doses até 10 vezes maiores que a dose intravenosa humana de 0,35 mg/kg.

14. Farmacocinética

A atividade do midazolam se deve primariamente ao fármaco original. A eliminação do fármaco original ocorre pelo metabolismo hepático do midazolam em metabólitos hidroxilados que são conjugados e excretados na urina. Seis estudos farmacocinéticos de dose-única envolvendo adultos saudáveis verificaram nos parâmetros farmacocinéticos do midazolam os seguintes dados: volume de distribuição (VD), 1,0 a 3,1 l/kg; eliminação de meia vida, 1,8 a 6,4 horas (em média aproximadamente 3 horas); *clearance* total (Cl), 0,25 a 0,254 l/h/kg. Em um grupo de estudo paralelo, não houve diferença no *clearance*, em sujeitos com administração de doses intravenosas de 0,15 mg/kg (n=4) e 0,3 mg/kg (n=4) indicando cinética linear. O *clearance* foi reduzido com sucesso em aproximadamente 30% em doses de 0,45 mg/kg (n=4) e 0,6 mg/kg (n=5)

indicando cinética não linear no alcance da dose.

Absorção: A biodisponibilidade absoluta da rota intramuscular foi mais do que 90% em um estudo cruzado em que sujeitos saudáveis (n=17) receberam administração de doses de 7,5 mg intravenosa ou intramuscular. O pico médio da concentração (C_{max}) e o tempo para atingir o pico (T_{max}) após administração intramuscular foram de 90 ng/ml (20% CV) e 0,5 hora (50% CV). C para o 1-hidróxi metabólito após a dose intramuscular foi de 8 ng/ml (T= 1,0 hora).

Após administração intramuscular, C para o midazolam e seu 1-hidróxi metabólito foram aproximadamente metade daqueles encontrados após injeção intravenosa.

Distribuição: O volume de distribuição (VD) determinado por seis estudos de farmacocinética de dose-única envolvendo indivíduos saudáveis adultos variou de 1,0 a 30,1 l/kg. O gênero feminino, idades mais elevadas e obesidade estão associados ao aumento do VD do midazolam. Em humanos, o midazolam mostrou cruzar a placenta e entrar na circulação fetal e foi detectado no leite humano e LCR.

Em pacientes adultos e pediátricos acima de 1 ano de idade, midazolam se liga às proteínas plasmáticas em aproximadamente 97%, principalmente albumina; e no caso do 1-hidróxi metabólito a ligação é de aproximadamente 89%.

Metabolismo: Estudos in-vitro com microsomas hepáticos humanos indicaram que a biotransformação do midazolam é mediada pelo citocromo P450-3A4. Esse citocromo também parece estar presente no trato da mucosa gastrointestinal bem como no fígado. 60 a 70% dos produtos da biotransformação são 1-hidroxi-midazolam (também chamado alfa-hidroxi-midazolam) enquanto 4-hidroxi-midazolam constitui 5% ou menos. pequenas quantidades de um derivado dihidróxido também foram detectados, mas não quantificados. os principais produtos da excreção urinária são conjugados glucurônicos dos derivados hidroxilados.

Fármacos que inibem a atividade do citocromo P450-3A4 podem inibir o *clearance* do midazolam e elevar o platô das concentrações de midazolam.

Estudos da administração intravenosa de 1-hidroxi-midazolam em humanos sugerem que essa molécula é no mínimo tão potente quanto a molécula primária e pode contribuir para a atividade farmacológica do midazolam. Estudos *in vitro* demonstraram que as afinidades do 1-hidróxido e 4-hidróxido pelos receptores benzodiazepínicos são de aproximadamente 20% e 7%, respectivamente, em comparação com o midazolam.

Excreção: O *Clearance* do midazolam é reduzido em associação com idades avançadas, falência cardíaca congestiva, doença hepática (cirrose) ou condições com diminuído débito cardíaco e fluxo sanguíneo hepático.

O principal produto da excreção é o 1--hidroxi-midazolam na forma de um conjugado glucurônico; quantidades menores dos conjugados glucurônicos do 1-hidróxido e do dihidróxido foram também detectados. A quantidade de midazolam excretado na urina sem sofrer modificação após uma dose única é de menos de 0,5% (n=5). Após uma única dose intravenosa por infusão em 5 voluntários saudáveis, 45% a 57% da dose foi excretada na urina como 1-hidroximetil-midazolam conjugado.

Farmacocinética da Infusão Contínua: o perfil farmacocinético do midazolam após infusão contínua, baseado em 282 sujeitos adultos, mostrou ser similar ao perfil exibido após administração de dose única para sujeitos de idades, gênero, hábitos corporais e estados físicos comparáveis. no entanto, o midazolam pode acumular nos tecidos periféricos com a infusão contínua. os efeitos desse acúmulo são maiores após infusões por longos períodos. tais efeitos podem ser reduzidos ao se manter a menor taxa de infusão de midazolam capaz de produzir a sedação satisfatória.

Episódios pouco frequentes de hipotensão ocorreram durante infusão contínua;

entretanto, nem tempo para estabelecimento desse episódio nem a duração do episódio pareceram ter relação com as concentrações plasmáticas do midazolam ou alfa-hidroxi-midazolam. Além disso, não parece haver um aumento da chance de ocorrência de episódios hipotensivos com doses de ataque aumentadas.

Pacientes com função renal prejudicada podem possuir meia-vida de eliminação maior para o midazolam (ver **Populações Específicas, Falência Renal**)

15. **Populações Especiais**

Mudanças no perfil farmacocinético do midazolam devido a interações medicamentosas, variáveis fisiológicas, etc podem resultar em mudanças no tempo, perfil e farmacologia da resposta da concentração plasmática ao midazolam nesses pacientes. por exemplo, pacientes com falência renal aguda parecem ter uma meia-vida de eliminação do midazolam mais longa e podem experimentar recuperação mais lenta. Em outros grupos, a relação entre meia-vida prolongada e duração do efeito não foi estabelecida

População pediátrica e Neonatal: em pacientes pediátricos com idade de 1 ano ou mais, as propriedades farmacocinéticas após uma única dose de midazolam reportadas em 10 estudos separados são similares à percebida em adultos. O *clearance* normalizado pelo peso é semelhante ou maior (0,19 a 0,80 l/h/kg) que em adultos e a meia-vida de eliminação terminal do midazolam é substancialmente prolongada (6,5 a 12,0 horas) e as diferenças se devem à idade, função imatura do órgão ou vias metabólicas doentes ou debilitadas.

População Obesa: em um estudo comparando pacientes normais (n=20) e obesos (n=20), a meia-vida média foi maior no grupo dos obesos (5,9 contra 2,3 horas). isso se deve ao aumento aproximado de 50% no VD corrigido pelo peso corporal total. O *clearance* não foi significativamente diferente nesses dois grupos.

População Geriátrica: Em 3 estudos paralelos, as farmacocinéticas do midazolam administrado via intravenosa ou intramuscular foram comparadas em sujeitos mais jovens (idade média 29 anos, n=52) e sujeitos idosos saudáveis (média de 73 anos de idade, n=53). A meia-vida plasmática foi aproximadamente 2 vezes maior no grupo de idosos. O VD médio baseado no peso corporal total aumentou consistentemente entre 15% até 100% no grupo de idosos. O *Clearance* médio diminuiu aproximadamente em 25% nos idosos nos 2 estudos e foi similar ao de pacientes mais novos em outro estudo.

Falência Cardíaca Congestiva: nesses pacientes parece haver um aumento de duas vezes na meia-vida de eliminação, uma redução de 25% no *clearance* plasmático e um aumento de 40% no volume de distribuição do midazolam.

Doença Hepática: a farmacocinética do midazolam foi estudada após doses únicas intravenosas de 0,075 mg/kg administradas em 7 pacientes com cirrose alcoólica comprovada por biópsia e em 8 pacientes controle. A meia-vida média do midazolam aumentou em 2,5 vezes, o *clearance* diminuiu em 50% e o VD aumentou em 20% nos pacientes com cirrose alcoólica. Em outro estudo de 21 homens com cirrose hepática, sem ascite e com função renal normal de acordo com as medições realizadas do *clearance* de creatinina, nenhuma alteração foi observada na farmacocinética do midazolam ou 1-hidroxi-midazolam quando em comparação com indivíduos saudáveis.

Doença Renal: pacientes com doença renal podem ter maiores eliminações de meia-vida para o midazolam e seus metabólitos, o que pode resultar em uma recuperação mais lenta. As farmacocinéticas do midazolam e do 1-hidroxi-midazolam em 6 pacientes de UTI que desenvolveram falência renal aguda foram comparadas com um grupo controle com função renal normal. Midazolam foi administrado por injeção (5 a 15 mg/h). O *Clearance* de midazolam foi reduzido (1,9 contra 2,8 ml/min/kg) e a meia-vida foi prolongada (7,6 contra 13 horas) nos pacientes com falência renal. O *clearance*

renal do glucuronídeo de 1-hidroxi-midazolam foi prolongado (4 contra 136 ml/min) e a meia-vida do glucuronídeo do 1-hidroxi-midazolam foi prolongada (12 contra 25 horas ou mais). Os níveis plasmáticos acumularam em todos os pacientes com doença renal em aproximadamente 10 vezes aquele do fármaco original. A relação entre o acúmulo de metabólitos e a sedação prolongada é incerta até o momento.

Em um estudo com pacientes renais crônicos (n=15) recebendo uma dose única de midazolam, houve um aumento de 2 vezes no *clearance* e no volume de distribuição, porém a meia-vida permaneceu inalterada. Os níveis de metabólitos não foram estudados.

Relação Entre Efeito E Concentração Plasmática: Relação concentração-efeito (após dose intravenosa) tem extensa variabilidade entre diferentes sujeitos, o que pode ser demonstrado por uma variedade de medidas farmacodinâmicas (ex.: tempo de reação, movimentos oculares, sedação). Análise por regressão logística dos scores de sedação e platô da concentração plasmática indicaram que havia ao menos 50% de possibilidade de pacientes, mesmo sedados, responderem a comandos verbais (escore de sedação = 3) quando as concentrações plasmáticas eram maiores que 100 ng/ml. Havia ao menos 50% de probabilidade que os pacientes estivessem adormecidos, porém respondessem ao estímulo glabellar (escore de sedação = 4) quando a concentração plasmática era de 100 ng/ml.

16. Interações medicamentosas

Para informações referentes a interações medicamentosas, ver **Precauções**.

Importado por: **Osteofix Comercio de Produto Medico Odontologico Ltda**

CNPJ: 08.739.624/0001-37
Endereço: SIA Trecho 17, Via IA-4,
Lote 1235, CEP: 71200-260,
Brasília/DF, Brasil
Telefone: (61) 3028-8858
AFE/ANVISA: 1.06491.3
AE/ANVISA: 1.23.877-3
Responsável Técnico: Augusto
Gabriel L. Jesus - CRF/DF 5938

**AUTORIZADO CONFORME A RDC nº 483,
DE 2021 - ANVISA/MS**

Este produto não foi avaliado pela Anvisa quanto aos critérios de qualidade, eficácia e segurança. Aprovado por agência reguladora sanitária estrangeira: NATIONAL MEDICAL PRODUCTS ADMINISTRATION (NMPA - China).