

mais de 20 a 30 segundos permitindo 2 minutos entre os sucessivos incrementos.

Em adultos normais com menos de 60 anos de idade, uma dose de 0,15 a 0,2 mg/kg, administrada sob injeção intravenosa em mais de 20 a 30 segundos e permitindo 2 minutos para o efeito, será geralmente suficiente. Uma dose inicial de 0,2 mg/kg é recomendada para pacientes cirúrgicos idosos de baixo risco (ASA I e II). Em alguns pacientes com doença sistêmica severa ou debilitação, uma dose ainda menor pode ser suficiente.

Em adultos não pré-medicados com menos de 60 anos de idade a dose pode ser mais alta (0,3 a 0,35 mg/kg), administrada sob injeção intravenosa em mais de 20 a 30 segundos e permitindo cerca de 2 minutos para efeito. Se necessário para indução completa, incremento de aproximadamente 25% da dose inicial do paciente pode ser usado. A indução pode, ao invés, ser completada com anestésicos líquidos inalatórios. Em casos resistentes, uma dose total acima de 0,6 mg/kg pode ser usada para indução, mas tais grandes doses podem prolongar a recuperação.

#### Paciente não pré-medicados

Pacientes idosos geralmente necessitam de menos midazolam para indução; uma dose adicional de 0,3 mg/kg é recomendada. Pacientes não pré-medicados com doença sistêmica grave ou outras debilitações geralmente necessitam de menos midazolam para indução. Uma dose inicial de 0,2 a 0,25 mg/kg será geralmente suficiente; em alguns casos tão pouco como 0,15 mg/kg pode ser suficiente.

**Midazolam não é recomendado para a indução de anestesia em crianças, assim como a experiência é limitada.**

#### Manutenção

Adultos  
A manutenção do nível desejado de inconsciência deve ser atingido ou por pequenas doses intravenosas intermitentes (média de 0,03 a 0,1 mg/kg) ou infusão intravenosa contínua de midazolam (média entre 0,03 e 0,1 mg/kg/h) tipicamente em combinação com analgésicos. As doses e os intervalos entre estas variam de acordo com as reações individuais de cada paciente. Em adultos com mais de 60 anos de idade, pacientes cronicamente doentes ou debilitados, doses de manutenção menores serão necessárias.

#### Crianças

Em crianças recebendo ketamina para anestesia (ataranalgesia), uma dose intramuscular de midazolam de 0,15 a 0,20 mg/kg é recomendada. Um nível suficientemente profundo de sono é geralmente alcançado após 2 a 3 minutos.

#### Sedação intravenosa na unidade de terapia intensiva

O nível desejável de sedação é alcançado por quantificação de maneira cadenciada de midazolam seguido por infusão contínua ou "bolus" intermitente, de acordo com a necessidade clínica, estado físico, idade e medicação concomitante (vide "Interações Medicamentosas").

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

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

Em pacientes hipovolêmicos, vasoconstritos e hipotérmicos a dose inicial deve ser reduzida ou omitida.

Quando midazolam é usado com analgésicos potentes, estes últimos devem ser administrados inicialmente, de modo que o efeito sedativo do midazolam possa ser quantificado com segurança, acima de qualquer sedação causada pelo analgésico.

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

#### Crianças

Dose intravenosa de 0,05 a 0,2 mg/kg acima de pelo menos 2 a 3 minutos para estabelecer o efeito clínico desejado. Midazolam não deve ser administrado como uma dose intravenosa rápida, seguido por infusão contínua intravenosa a 0,06 a 0,12 mg/kg/h (1 a 2 microgramas/kg/min). A taxa de infusão pode ser aumentada ou diminuída (geralmente de 25% do inicial ou taxa de infusão subsequente), se necessário, ou doses intravenosas suplementares de midazolam podem ser administradas para aumentar ou manter o efeito desejado.

Quando iniciando a infusão intravenosa com midazolam em pacientes hemodinamicamente comprometidos, a dose inicial habitual deve ser quantificada em pequenos incrementos e o paciente monitorado para instabilidade hemodinâmica, como por exemplo, hipotensão. Estes pacientes são também vulneráveis aos efeitos depressores respiratórios do midazolam e necessitam de monitorização cuidadosa da frequência respiratória e saturação de oxigênio.

#### Neonatos

Midazolam pode ser administrado como uma infusão intravenosa contínua, iniciando a 0,03 mg/kg/h (0,5 mcg/kg/min) em neonatos < de 32 semanas ou 0,06 mg/kg/h (1 mcg/kg/min) em neonatos > 32 semanas. Doses iniciais intravenosas não devem ser usadas em neonatos, uma vez que a infusão pode ocorrer mais rapidamente para as primeiras várias 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 acumulação de drogas.

#### Compatibilidade com soluções de infusão

A solução de midazolam ampolas pode ser diluída com cloreto de sódio a 0,9%, dextrose a 5 e 10%, levulose a 5%, solução de Ringer e de Hartmann em uma razão de mistura de 15 mg de midazolam para 100 a 1000 mL de solução de infusão. Esta solução permanece física e quimicamente estável por 24 horas à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), ou 3 dias a 5°C.

#### Incompatibilidades

A solução de midazolam não deve ser diluída com Macrodex® a 6%, em dextrose ou misturada com injeções alcalinas.

Não misturar soluções de midazolam em injeções alcalinas. Midazolam precipita em bicarbonato de sódio.

#### Armazenamento

Midazolam não deve ser congelado pois pode explodir. Entretanto, a precipitação que pode ocorrer dissolve com agitação à temperatura ambiente.

#### SUPERDOSAGEM

##### Sintomas

Os sintomas da superdosagem são principalmente uma intensificação dos efeitos farmacológicos: sonolência, confusão mental, letargia e relaxamento muscular ou excitação paradoxal. Assim como em outros benzodiazepínicos, superdosagem não deve se apresentar como de risco à vida a menos que combinado com outros depressores do sistema nervoso central incluindo álcool. Sintomas mais sérios seriam arreflexia, hipotensão, depressão cardiorrespiratória, apnéia e, raramente, coma.

##### Tratamento

Na maioria dos casos, somente observação das funções vitais é requerido. No manuseio de superdosagem, atenção especial deve ser dada às funções cardiovasculares e respiratórias na unidade intensiva. Os efeitos da superdosagem podem ser controlados com flumazenil (antagonista de benzodiazepínicos).

#### PACIENTES IDOSOS

Pacientes idosos geralmente necessitam de menos midazolam para indução; uma dose adicional de 0,3 mg/kg é recomendada.

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - O ABUSO DESTES MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

#### USO RESTRITO À HOSPITAIS.

N.º de lote, data de fabricação e prazo de validade: VIDE CARTUCHO. Para sua segurança mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

MS - 1.0043.0791 - Farm. Resp.: Dra. Sônia Albano Badaró - CRF-SP 19.258



**EUROFARMA LABORATÓRIOS LTDA.**  
Av. Ver. José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP  
CNPJ: 61.190.096/0001-92 - Indústria Brasileira



**Eurofarma**  
0800-704-3876  
eurofarm@eurofarma.com.br  
www.eurofarma.com.br

2014C2-00 (A) (11/08)

# midazolam



Medicamento genérico Lei nº 9787, de 1999

#### Solução injetável

#### FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES

Solução injetável 5 mg. Embalagens contendo 5 ampolas de 5 mL.  
Solução injetável 15 mg. Embalagens contendo 5 ampolas de 3 mL.  
Solução injetável 50 mg. Embalagens contendo 5 ampolas de 10 mL.

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

#### Uso intramuscular e intravenoso.

#### Composição:

Cada unidade contém:  
midazolam ..... 5 mg  
Excipientes q.s.p. .... 5 mL  
midazolam ..... 15 mg  
Excipientes q.s.p. .... 3 mL  
midazolam ..... 50 mg  
Excipientes q.s.p. .... 10 mL  
Excipientes: cloreto de sódio e água para injeção.

#### Cuidados de armazenamento

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

#### Prazo de validade

Desde que observados os devidos cuidados de conservação, o prazo de validade de midazolam é de 24 meses, contados a partir da data de fabricação impressa em sua embalagem externa.

#### NÃO USE MEDICAMENTOS COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO.

#### INFORMAÇÕES TÉCNICAS

#### CARACTERÍSTICAS

##### Modo de Ação

Midazolam é um benzodiazepínicos de curta ação para pré-medicação, sedação, indução e manutenção da anestesia. É um derivado do grupo das midazobenzodiazepínicos. Midazolam, na forma básica, é uma substância lipofílica com baixa solubilidade na água. O nitrogênio básico na posição 2 do sistema do anel midazobenzodiazepínicos, capacita o midazolam a formar sais hidrossolúveis com ácidos. Estes produzem uma solução estável e bem tolerada para injeção. A ação farmacológica do midazolam é caracterizada pelo rápido início de ação, por causa da rápida transformação metabólica e da curta duração. Por causa da sua baixa toxicidade, o midazolam possui uma ampla margem terapêutica.

Midazolam possui um efeito sedativo e indutor do sono muito rápido, de pronunciada intensidade. Também exerce um efeito ansiolítico, anticonvulsivante e relaxante muscular. Após administração intramuscular ou intravenosa, ocorre uma memória 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 do midazolam pelo tecido muscular é rápida e completa. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas dentro de 30 minutos. A biodisponibilidade após administração intramuscular é superior a 90%.

###### • Absorção após administração retal

Midazolam é absorvido rapidamente. A concentração plasmática máxima é alcançada dentro de 30 minutos. A biodisponibilidade é cerca de 50%.

###### • Distribuição

Quando o midazolam é injetado por via intravenosa, a curva plasmática de concentração x tempo mostra duas fases distintas de distribuição. O volume de distribuição sob as condições de estado de equilíbrio é 0,7 - 1,2 L/kg. De 96 a 98% do midazolam liga-se a proteínas plasmáticas. Em animais e humanos, o midazolam mostrou ultrapassar a placenta e entrar na circulação fetal. Pequenas quantidades de midazolam são encontradas no leite humano.

###### • Metabolismo

Midazolam é metabolizado completa e rapidamente. O principal metabólito é o alfa-hidroxi-midazolam. A fração da dose extraída pelo fígado foi estimada em 40 - 50%. Muitas drogas inibem a produção deste metabólito *in vitro*. Para algumas destas drogas, este efeito foi também demonstrado *in vivo* ("Interações Medicamentosas").

###### • Eliminação

Em voluntários saudáveis, a meia-vida de eliminação situa-se entre 1,5 e 2,5 horas. O *clearance* plasmático está na média de 300 a 400 mL/min. Quando midazolam é administrado por infusão intravenosa, sua cinética de eliminação não difere daquela seguindo injeção em "bolus". A meia-vida de eliminação do principal metabólito, alfa-hidroxi-midazolam, é mais curta do que a da substância de origem. Este é conjugado com o ácido glucurônico. De 60 a 70% da dose é eliminada pelos rins com um conjugado alfa-hidroxi-midazolam.

###### • Situações clínicas especiais

##### Idosos

Em adultos com mais de 60 anos de idade, a meia-vida de eliminação pode ser prolongada acima de 3 vezes, e em alguns pacientes de unidades de cuidados intensivos necessitando de midazolam por infusão intravenosa para sedação prolongada, acima de 6 vezes. Nestes pacientes, a infusão a uma taxa inalterada resulta em altos níveis plasmáticos de estado de equilíbrio.

A meia-vida de eliminação também pode ser prolongada em pacientes com insuficiência renal, insuficiência cardíaca congestiva e disfunção hepática.

##### Crianças

As propriedades farmacocinéticas após administração retal de midazolam são similares àquelas nos adultos. Entretanto, a meia-vida de eliminação (11/2) após administração intramuscular e retal é mais curta em crianças de 3 a 10 anos (entre 1 e 1,5 horas quando comparadas com adultos). A diferença é consistente com um *clearance* aumentado em crianças. O *clearance* é similar ou maior que em adultos e a meia-vida de eliminação é similar ou menor que em adultos.

As propriedades farmacocinéticas durante e após infusões intravenosas contínuas com um adjuvante à anestesia geral e na unidade de terapia intensiva são similares àquelas dos adultos.

##### Neonatos

Em neonatos a meia-vida de eliminação é prolongada, com uma média de 6 horas (3-12 horas), devido à imaturidade hepática e *clearance* reduzido.

#### INDICAÇÕES

Midazolam é uma droga indutora de sono de ação curta que é indicada em pacientes adultos, pediátricos e neonatos para:

- Sedação da consciência antes de procedimentos diagnósticos ou terapêuticos com ou sem anestesia local (administração intravenosa).

- Pré-medição antes de indução anestésica (incluindo administração intramuscular ou retal em crianças).

- Indução e manutenção de anestesia. Como um agente indutor em adultos em anestesia inalatória ou um componente sedativo em anestesia combinada, incluindo anestesia intravenosa total (injeção ou infusão intravenosa).

- Altranalgesia em combinação com ketamina em crianças (administração intramuscular).

- Sedações prolongadas em unidades de terapia intensiva (administração intravenosa como injeção em "bolus" ou infusão contínua).

## CONTRA-INDICAÇÕES

MIDAZOLAM É CONTRA-INDICADO EM CASOS DE HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA AOS BENZODIAZEPÍNICOS.

## PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

MIDAZOLAM DEVE SER USADO SOMENTE QUANDO MATERIAIS DE RESSUSCITAÇÃO APROPRIADOS PARA O TAMANHO E A IDADE ESTÃO DISPONÍVEIS, DESTA MANEIRA, ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA DE MIDAZOLAM PODE DEPRIMIR A CONTRATILIDADE MIOCÁRDICA E CAUSAR APNÉIA. EVENTOS ADVERSOS CARDIORRESPIRATÓRIOS GRAVES OCORRERAM EM RARAS OCASIÕES. ESTES INCLUEM DEPRESSÃO RESPIRATORIA, APNÉIA, PARADA RESPIRATORIA E/OU PARADA CARDÍACA.

TAIS INCIDENTES DE RISCO DE VIDA SÃO MAIS PROVÁVEIS DE OCORRER EM ADULTOS COM MAIS DE 60 ANOS DE IDADE, NAQUELES COM INSUFICIÊNCIA RESPIRATORIA PRÉ-EXISTENTE OU PREJUIZO DA FUNÇÃO CARDÍACA, E PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSTABILIDADE CARDIOVASCULAR, PARTICULARMENTE QUANDO A INJEÇÃO É ADMINISTRADA MUITO RAPIDAMENTE OU QUANDO UMA ALTA DOSE É ADMINISTRADA.

CUIDADOS ESPECIAIS DEVEM SER OBSERVADOS AO ADMINISTRAR MIDAZOLAM PARENTERALMENTE A PACIENTES REPRESENTANTES DE GRUPOS DE ALTO RISCO:

- ADULTOS COM MAIS DE 60 ANOS DE IDADE;

- PACIENTES CRONICAMENTE DOENTES OU DEBILITADOS;

- PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RESPIRATORIA CRÔNICA;

- PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA, INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA OU COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA;

- PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSTABILIDADE CARDIOVASCULAR.

ESTES PACIENTES DE ALTO RISCO DEBEM SER "MENORES (VIDE "POSOLOGIA")" E DEVEM SER MONITORIZADOS CONTINUAMENTE PARA SINAIS PRECOZES DE ALTERAÇÃO DAS FUNÇÕES VITAIS.

BENZODIAZEPÍNICOS DEVEM SER USADOS COM EXTREMA CAUTELA EM PACIENTES COM HISTÓRIA DE ÁLCOOL OU ABUSO DE DROGAS. ASSIM COMO COM QUALQUER SUBSTÂNCIA DEPRESSORA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL COM PROPRIEDADES MÚSCULO-RELAXANTES, CUIDADOS PARTICULARES DEVEM SER TOMADOS QUANDO DA ADMINISTRAÇÃO DE MIDAZOLAM EM PACIENTES COM *MIASTENIA GRAVIS*, DEVIDO À PRÉ-EXISTENTE FRAQUEZA MUSCULAR.

## TOLERÂNCIA

ALGUMA PERDA DE EFICÁCIA FOI RELATADA, QUANDO MIDAZOLAM FOI USADO COMO SEDAÇÃO DE TEMPO PROLONGADO EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA.

## DEPENDÊNCIA

QUANDO MIDAZOLAM É USADO EM SEDAÇÃO DE TEMPO PROLONGADO, DEVE-SE TER EM MENTE QUE DEPENDÊNCIA FÍSICA AO MIDAZOLAM PODE SE DESENVOLVER. O RISCO DE DEPENDÊNCIA AUMENTA COM A DOSE E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

## SINTOMAS DE RETIRADA

DURANTE TRATAMENTO PROLONGADO COM MIDAZOLAM EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA, DEPENDÊNCIA FÍSICA PODE SE DESENVOLVER. PORTANTO, TÉRMINO ABRUPTO DO TRATAMENTO PODE SER ACOMPANHADO POR SINTOMAS DE RETIRADA. OS SEGUINTES SINTOMAS PODEM OCORRER: CEFALÉIAS, DOR MUSCULAR, ANSIEDADE, TENSÃO, AGITAÇÃO, CONFUSÃO, IRRITABILIDADE, FEBRE, DEBILIDADE, FEBRE DE INSÔNIA, MUDANÇAS DE HUMOR, ALUCINAÇÕES E CONVULSÕES. DESDE QUE O RISCO DE SINTOMAS DE RETIRADA É MAIOR APÓS A DESCONTINUAÇÃO ABRUPTA DO TRATAMENTO, É RECOMENDADO QUE A DOSE SEJA DIMINUÍDA GRADUALMENTE.

## AMNÉSIA

MIDAZOLAM CAUSA AMNÉSIA ANTERÓGRADA (FREQUENTEMENTE ESTE EFEITO É MUITO DESEJÁVEL EM SITUAÇÕES COMO ANTES E DURANTE PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS), A DURAÇÃO DESTA EFEITO É DIRETAMENTE RELACIONADA À DOSE ADMINISTRADA. AMNÉSIA PROLONGADA PODE PROPORCIONAR PROBLEMAS PARA PACIENTES AMBULATORIAIS, QUE SÃO PROGRAMADOS PARA DISPENSA SEGUINDO A INTERVENÇÃO. APÓS RECEBEREM MIDAZOLAM PARENTERALMENTE, OS PACIENTES DEVEM SER DISPENSADOS DO HOSPITAL OU DO CONSULTÓRIO SOMENTE SE ACERTINHADOS DE QUE NÃO TERÃO SINTOMAS DE RETIRADA.

À ELIMINAÇÃO DE MIDAZOLAM DO ORGANISMO PODE SER RETARDADO EM PACIENTES RECEBENDO COMPONENTES QUE INIBEM CERTAS ENZIMAS HEPÁTICAS (PARTICULARMENTE O CITOCROMO P 450 III A), EM PACIENTES COM DISFUNÇÃO HEPÁTICA, COM BAIXO DÉBITO CARDÍACO E EM NEONATOS.

EVENTOS HEMODINÂMICOS ADVERSOS FORAM RELATADOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSTABILIDADE CARDIOVASCULAR; ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA RÁPIDA DEVE SER EVITADA NESTA POPULAÇÃO.

## CRIANÇAS PRÉ-TERMO E NEONATOS

DEVIDO AO RISCO AUMENTADO DE APNÉIA, EXTREMA CAUTELA É NECESSÁRIA QUANDO SEDANDO PACIENTES PRÉ-TERMO E ANTES DE PRÉ-TERMO CUJAS TRAQUEIAS NÃO ESTEJAM ENTUBADAS.

INJEÇÃO RÁPIDA DEVE SER EVITADA NA POPULAÇÃO NEONATA.

O NEONATO TAMBÉM POSSUI FUNÇÃO ORGÂNICA IMATURA OU REDUZIDA E É TAMBÉM VULNERÁVEL AOS EFEITOS PROFUNDOS E PROLONGADOS DO MIDAZOLAM.

## - USO DURANTE A GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

DADOS INSUFICIENTES ESTÃO DISPONÍVEIS PARA O MIDAZOLAM PARA MENSURAR SUA SEGURANÇA DURANTE A GRAVIDEZ. OS BENZODIAZEPÍNICOS DEVEM SER EVITADOS DURANTE A GRAVIDEZ. SE, EXCEPCIONALMENTE E CONSIDERADO PELO MÉDICO QUE A ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTO DURANTE O TRABALHO DE PARTO OU PARTO É ESSENCIAL, EFEITOS NO FETO TAIS COMO HIPOTERMIA, HIPOTÔNIA, SUÇÃO FRACA E MODERADA DEPRESSÃO RESPIRATORIA PODEM SER ESPERADOS, DEVIDO À AÇÃO FARMACOLÓGICA DO PRODUTO. ENTRETANTO, BEBÊS NASCIDOS DE MÃES QUE RECEBERAM BENZODIAZEPÍNICOS CRONICAMENTE DURANTE O ÚLTIMO ESTÁGIO DA GRAVIDEZ PODEM TER DESENVOLVIDO DEPENDÊNCIA E PODEM ESTAR SOB ALGUM RISCO DE DESENVOLVER SINTOMAS DE RETIRADA NO PERÍODO APÓS O NASCIMENTO.

UMA VEZ QUE O MIDAZOLAM PASSA PARA O LEITE MATERNO, MIDAZOLAM NÃO DEVE SER ADMINISTRADO A MÃES QUE ESTEJAM AMAMENTANDO.

## - EFEITOS SOBRE A HABILIDADE DE DIRIGIR VEÍCULOS E/OU OPERAR MÁQUINAS

SEBEM AMNÉSIA, HIPOTENSÃO, CONFUSÃO E PREJUIZO DA FUNÇÃO MUSCULAR PODEM AFETAR ADVERSAMENTE A HABILIDADE DE DIRIGIR VEÍCULOS E/OU OPERAR MÁQUINAS. ANTES DE RECEBER MIDAZOLAM O PACIENTE DEVE SER ORIENTADO A NÃO DIRIGIR VEÍCULO OU OPERAR MÁQUINA ATÉ SUA RECUPERAÇÃO.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

AUMENTO DO EFEITO DEPRESSIVO PODE OCORRER QUANDO MIDAZOLAM É USADO CONCOMITANTEMENTE COM ANTIPSICÓTICOS, HIPNÓTICOS, ANSILÍTICOS/SEDATIVOS, ANTIDEPRESSIVOS, ANALGÉSICOS NARCÓTICOS, DROGAS ANTIÉPILEPTICAS, ANESTÉSICOS E SEDATIVOS ANTI-HISTAMÍNICOS.

HÁ UMA INTERAÇÃO POTENCIALMENTE RELEVANTE ENTRE O MIDAZOLAM E COMPONENTES QUE INIBEM CERTAS ENZIMAS HEPÁTICAS (PARTICULARMENTE CITOCROMO P 450 III A).

DADOS EVIDENTES INDICAM QUE ESTES COMPONENTES INFLUENCIAM A FARMACOCINÉTICA DO MIDAZOLAM E ISTO PODE LEVAR A UM GRAU ALTERADO E/OU DURAÇÃO DA SEDAÇÃO. NO PRESENTE ESTA INTERAÇÃO É CONHECIDA OCORRENDO "IN VIVO" COM CETOCONAZOL, FLUCONAZOL, ITRACONAZOL, ERITROMICINA, DILTIAZEM, VERAPAMIL E CIMETIDINA, MAS NÃO COM CICLOSPORINA, RANITIDINA E TIRENIDIPINA.

PORTANTO, PACIENTES RECEBENDO OS COMPONENTES OU OUTROS QUE INIBEM O CITOCROMO P450III, JUNTO COM MIDAZOLAM DEVEM SER MONITORADOS DEBIDAMENTE PARA AS PRIMEIRAS HORAS APÓS A ADMINISTRAÇÃO DO MIDAZOLAM. ESTUDOS MOSTRARAM QUE A RANITIDINA NÃO TEM EFEITO SIGNIFICANTE NA FARMACOCINÉTICA DO MIDAZOLAM ADMINISTRADO INTRAVENOSO.

O ALCOOL PODE AUMENTAR O EFEITO SEDATIVO DO MIDAZOLAM.

A ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA DE MIDAZOLAM DIMINUI A CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA (CAM) DE HALOTANO REQUERIDO PARA ANESTESIA GERAL.

## REAÇÕES ADVERSAS

OS SEGUINTES EFEITOS ADVERSOS FORAM RELATADOS QUANDO MIDAZOLAM FOI ADMINISTRADO:

### SISTEMA NERVOSO CENTRAL E PERIFÉRICO E DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS:

SONOLÊNCIA E SEDAÇÃO PROLONGADA, REDUÇÃO DA ATENÇÃO, CONFUSÃO, EUFORIA, ALUCINAÇÃO, FADIGA, CEFALÉIA, TONTURA, ATAXIA, SEDAÇÃO POS-OPERATÓRIA, AMNÉSIA ANTERÓGRADA, A DURAÇÃO DA QUAL É DIRETAMENTE RELACIONADA À DOSE ADMINISTRADA. A AMNÉSIA ANTERÓGRADA PODE ESTAR PRESENTE NO FINAL DO PROCEDIMENTO E CASOS ISOLADOS DE AMNÉSIA PROLONGADA FORAM RELATADOS.

### REAÇÕES PARADOXAIS:

REAÇÕES PARADOXAIS TAIS COMO AGITAÇÃO, MOVIMENTOS INVOLUNTÁRIOS, (INCLUINDO CONVULSÕES TÔNICO-CLÔNICAS E TREMORES MUSCULARES), HIPERATIVIDADE, HOSTILIDADE, REAÇÃO DE RAIVA, AGRESSIVIDADE, EXCITAÇÃO PARADOXAL E ATAQUE. FORAM RELATADAS COM FREQUÊNCIA A MAIS ALTA EM IDADES DE SUCESSORIBILIDADE. A TAIS REAÇÕES FORAM RELATADAS EM CRIANÇAS E IDOSOS. SE TAIS SINTOMAS SUGESTIVOS DE UMA REAÇÃO PARADOXAL OCORREREM, A RESPOSTA AO MIDAZOLAM DEVE SER AVALIADA ANTES DO PROCEDIMENTO. CONVULSÕES FORAM RELATADAS EM BEBÊS PREMATUROS E NEONATOS.

O USO DE MIDAZOLAM MESMO EM DOSES TERAPÊUTICAS PODE LEVAR AO DESENVOLVIMENTO DE DEPENDÊNCIA FÍSICA. APÓS ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA PROLONGADA, A DESCONTINUAÇÃO, ESPECIALMENTE DESCONTINUAÇÃO ABRUPTA DO PRODUTO, PODE SER ACOMPANHADA POR SINTOMAS DE RETIRADA INCLUINDO CONVULSÕES DE RETIRADA.

### DESDORDENS GASTRINTESTINAIS:

NAUSEA, VÔMITO, SOLUÇO, CONSTIPAÇÃO E BOCA SECA.

### DESDORDENS CARDIOVASCULARES:

REAÇÕES ADVERSAS CARDIORRESPIRATORIAS GRAVES OCORRERAM EM RARAS OCASIÕES. ESTAS INCLUEM DEPRESSÃO RESPIRATORIA, APNÉIA, PARADA RESPIRATORIA, E/OU PARADA CARDÍACA. TAIS INCIDENTES DE RISCO DE VIDA SÃO MAIS PROVÁVEIS DE OCORRER EM ADULTOS COM MAIS DE 60 ANOS DE IDADE E NAQUELES COM INSUFICIÊNCIA RESPIRATORIA PRÉ-EXISTENTE OU PREJUIZO DA FUNÇÃO CARDÍACA, PARTICULARMENTE QUANDO A INJEÇÃO É ADMINISTRADA MUITO RAPIDAMENTE OU QUANDO UMA ALTA DOSE É ADMINISTRADA (VIDE "PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS").

OS SEGUINTES EVENTOS CARDIORRESPIRATÓRIOS ADVERSOS FORAM RELATADOS: HIPOTENSÃO, DISCRETO AUMENTO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA, EFEITOS VASODILATADORES E DISPNÉIA. EM CASOS ISOLADOS, LARINGOESPASMO OCORREU SEGUINDO INJEÇÃO DE MIDAZOLAM.

### DESDORDENS DA PELE E APÊNDICES:

"RASH" (ERUPÇÃO) CUTÂNEO, REAÇÃO URTICARIFORME E PRURIDO.

### DESDORDENS DO CORPO COMO UM TODO:

EM CASOS ISOLADOS, HIPERSENSIBILIDADE GENERALIZADA, REAÇÕES DE PELE À REAÇÕES ANAFILACTÓIDES FORAM RELATADAS.

### REAÇÕES LOCAIS:

ERITEMA E DOR NO SÍTO DA INJEÇÃO, TROMBOFLEBITE E TROMBOSE.

## POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

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

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

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

## Sedação da consciência

Para sedação basal (consciência) anterior à intervenção cirúrgica ou diagnóstica, midazolam é administrado por injeção intravenosa. A dose deve ser individualizada e titulada não devendo ser administrada por injeção em "bolus" simples ou rapidamente. O início da sedação pode variar individualmente dependendo do estado físico do paciente e as circunstâncias detalhadas da dose (por ex.: velocidade de administração e quantidade da dose). Se necessário, doses subsequentes podem ser administradas de acordo com a necessidade individual. A droga tem efeito em torno de 2 minutos após a injeção ter sido administrada, com um pico de efeito em torno de 3 minutos.

### Adultos

A injeção intravenosa de midazolam deve ser administrada lentamente a uma taxa de aproximadamente 1 mg em 30 segundos.

Em adultos com menos de 60 anos de idade a dose inicial é 2,5 mg administrada 5 a 10 minutos antes do início do procedimento. Se necessário, doses adicionais de 1 mg podem ser administradas. Doses médias totais foram em média de 3,5 a 7,5 mg. Uma dose total maior que 5,0 mg não é geralmente necessária.

Em adultos maiores de 60 anos, pacientes debilitados ou cronicamente doentes a dose inicial deve ser reduzida cerca de 1,0 mg e ser administrada 5 a 10 minutos antes do início do procedimento. Doses adicionais de 0,5 a 1 mg podem ser administradas se necessário. Uma vez que nestes pacientes o pico do efeito pode ser atingido menos rapidamente, doses adicionais de midazolam devem ser tituladas muito lenta e cuidadosamente. Uma dose total maior que 3,5 mg não é geralmente necessária.

### Crianças

- **Intramuscular:** Em crianças a dose é 0,1 a 0,15 mg/kg administrada 5 a 10 minutos antes do início do procedimento. Para pacientes mais ansiosos, mais que 0,5 mg/kg podem ser administrados. Uma dose total maior que 10,0 mg não é geralmente necessária.

- **Intravenosa:** Midazolam deve ser titulado lentamente para o efeito clínico desejado. A dose inicial de midazolam deve ser administrada em tempo maior que 2 a 3 minutos. Deve-se esperar um tempo adicional de 2 a 3 minutos para avaliar completamente o efeito sedativo antes de iniciar um procedimento ou repetir a dose. Se sedação complementar for necessária, continuar a titular com pequenos incrementos até que o nível apropriado de sedação seja alcançado. Bebês e crianças com menos de 5 anos de idade podem requerer doses substancialmente mais altas que crianças de mais idade e adolescentes.

- Pacientes pediátricos menores que 6 meses de idade:** Informações limitadas estão disponíveis em pacientes pediátricos não entubados nessa faixa etária. Estes pacientes são particularmente vulneráveis à obstrução de vias aéreas e hipoventilação, portanto, titulação com pequenos incrementos para o efeito clínico e monitorização cuidadosa são essenciais.
- Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 anos de idade:** doses iniciais de 0,05 a 0,1 mg/kg. Uma dose total superior a 0,6 mg/kg pode ser necessária para alcançar o objetivo final, mas não deve exceder 6 mg.
- Pacientes pediátricos de 6 a 12 anos de idade:** dose inicial de 0,025 a 0,005 mg/kg; dose total acima de 0,4 mg/kg a um máximo de 10 mg.
- Pacientes pediátricos de 12 a 16 anos de idade:** devem ser considerados como os adultos.

## Anestesia

Pré-medição com midazolam administrado lentamente antes de um procedimento produz uma sedação (indução do sono ou sonolência e alívio da apreensão) e enfraquecimento da memória pré-operatória.

Midazolam pode também ser administrado em combinação com anticónciínicos. Para esta indicação midazolam deve ser administrado por via intramuscular, 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 impedir a memória de eventos pré-operatórios, a dose recomendada para adultos de baixo risco (Estado físico ASA I e II, pacientes abaixo de 60 anos) é 0,007 a 0,1 mg/kg (aproximadamente 5 mg).

A dose deve ser reduzida e individualizada quando o midazolam é administrado a idosos, pacientes cronicamente doentes ou debilitados.

A dose de 0,025 a 0,05 mg/kg é recomendada se não há administração concomitante de narcóticos. A dose habitual é 2 a 3 mg. Em pacientes acima de 70 anos de idade, midazolam intramuscular deve ser administrado cautelosamente, sob contínua observação, por causa da sonolência excessiva que pode ocorrer.

### Crianças

Em crianças entre as idades de 1 e 15 anos doses proporcionalmente mais altas são requeridas que em adultos em relação ao peso corpóreo. A dose média de 0,08 a 0,2 mg/kg de midazolam administrado por via intramuscular mostraram ser efetiva e segura. É recomendado que midazolam deva ser administrado profundamente em uma grande massa muscular 30 a 60 minutos antes da indução anestésica.

### - Administração retal em crianças

A dose total de midazolam geralmente 0,4 mg/kg, variando de 0,3 a 0,5 mg/kg, deve ser administrado 20 a 30 minutos antes da indução da anestesia. Administração retal da solução da ampola é realizada por meio de um aplicador plástico fixado ao final da seringa. Se o volume a ser administrado for muito pequeno, pode-se adicionar água para injeção a um volume total de 10 mL.

## Indução (adultos)

Se o midazolam é usado para indução de anestesia antes de outros agentes anestésicos serem administrados a resposta individual é variável. A dose deve ser quantificada para o efeito desejado de acordo com a idade do paciente e seu estado clínico. Quando o midazolam é usado antes de outros agentes intravenosos para indução de anestesia, a dose inicial de cada agente pode ser significativamente reduzida, a valores tão baixos quanto 25% da dose inicial dos agentes individuais. O nível desejável de anestesia é alcançado por quantificação de maneira cuidadosa. A dose de indução intravenosa de midazolam deve ser administrada lentamente em pequenos incrementos. Cada incremento de não mais que 5 mg deve ser totalmente injetado em