

Prontomid®
Bula do Profissional

Prontomid®

LABORATÓRIOS B. BRAUN S.A.

SOLUÇÃO INJETÁVEL

1mg/ml – Frasco ampola de 50mL e 100mL

Prontomid®
midazolam

APRESENTAÇÕES

Prontomid® é uma solução para infusão injetável de midazolam límpida e incolor na concentração 1mg/ml, disponível em frasco ampola de plástico transparente de 50mL e 100mL, embaladas por um envelope plástico. Cada caixa contém 10 unidades.

Via de Administração: **VIA INTRAVENOSA / INTRAMUSCULAR.**

USO ADULTO E PEDIÁTRICO.

COMPOSIÇÃO

Cada ml de solução injetável de **Prontomid®** contém 1mg de midazolam. (como cloridrato de midazolam, 1,112 mg)

Excipientes: cloreto de sódio, ácido clorídrico, água para injetáveis

Osmolalidade: 270-310 mOsm/kg

pH: 2,9-3,7

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Prontomid® é um medicamento indutor do sono de ação curta, indicado para:

Uso Adulto

- Sedação consciente antes e durante procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, com ou sem anestesia local;
- Anestesia: pré-medicação antes de indução anestésica; indução anestésica, como um componente sedativo em combinação com anestesia;
- Sedação em unidades de terapia intensiva

Uso Pediátrico

- Sedação consciente antes e durante procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, com ou sem anestesia local
- Anestesia: pré-medicação antes de indução anestésica;
- Sedação em unidades de terapia intensiva

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Midazolam é eficaz como medicação pré-anestésica, quando administrado na dose de 2 a 3mg por via intramuscular. Esses foram os achados de Wong e colaboradores, em 1991, em estudo que envolvia 100 pacientes entre 60 e 86 anos.

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

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

Referências Bibliográficas

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

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

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

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Farmacodinâmica:**

Prontomid® tem efeitos hipnóticos e sedativos caracterizados por um início rápido e curta duração. Também exerce efeito ansiolítico, anticonvulsivante e relaxante muscular. Prontomid® prejudica a função psicomotora após doses únicas e / ou múltiplas, mas causa alterações hemodinâmicas mínimas.

As ações centrais dos benzodiazepínicos são mediadas por um aumento na neurotransmissão GABAérgica nas sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepínicos, a afinidade do receptor gaba pelo neurotransmissor é potencializada por meio da modulação alostérica positiva, resultando em um aumento da ação da gaba liberada no fluxo pós-sináptico do receptor transmembrana do íon cloreto.

O midazolam é um derivado do grupo das imidazobenzodiazepinas. Embora a base livre seja uma substância lipofílica com baixa solubilidade na água, o nitrogênio básico na posição 2 do sistema de anel imidazobenzodiazepínico permite que o princípio ativo midazolam forme sais hidrossolúveis com ácidos. Este efeito associado à rápida transformação metabólica são as razões para o rápido início de ação e a curta duração dos efeitos. Devido à sua baixa toxicidade, o midazolam tem um amplo índice terapêutico. Após administração intramuscular ou intravenosa, ocorre amnésia anterógrada de curto prazo (o paciente não se lembra dos eventos que ocorreram durante o pico de atividade do composto).

Grupo farmacoterapêutico: Hipnóticos e sedativos – derivados benzodiazepínicos.

Código ATC: N05C D08.

Farmacocinética:**Absorção após injeção intramuscular**

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

Distribuição

Quando a midazolam é injetado por via intravenosa, a curva plasmática de concentração-tempo mostra uma ou duas fases distintas de distribuição.

O volume de distribuição em estado estacionário é de 0,7-1,2 l/kg.

Cerca de 96 a 98% de midazolam é ligado a proteínas plasmáticas, principalmente à albumina.

Existe uma passagem lenta e insignificante de midazolam para o líquido cefalorraquidiano. Em humanos, foi demonstrado que midazolam atravessa a placenta lentamente e entra na circulação fetal. Pequenas quantidades de midazolam são encontradas no leite humano.

Metabolismo

Midazolam é quase inteiramente eliminado após a biotransformação. O midazolam é hidroxilado pelo citocromo P450, isoenzimas CYP3A4 e CYP3A5. As duas isoenzimas, CYP3A4 e CYP 3A5, estão ativamente envolvidas nas duas principais vias do metabolismo oxidativo do midazolam no fígado. Existem dois principais metabólitos oxidados, 1'-hidroximidazolam (também conhecido como α -hidroximidazolam) e 4-hidroximidazolam. O 1'-hidroximidazolam é o principal metabólito na urina e no plasma. Após a administração injetável, a concentração plasmática de 1'-hidroximidazolam é de 12% do composto original. O 1'-hidroximidazol é farmacologicamente ativo, mas contribui minimamente (cerca de 10%) para os efeitos do midazolam intravenoso.

Eliminação

Em voluntários jovens e saudáveis, a meia-vida de eliminação de midazolam varia de 1,5 a 2,5 horas.

O clearance plasmático está na faixa de 300-500 ml/min.

O midazolam é excretado principalmente por via renal (60-80% da dose injetada), sob a forma do conjugado 1'-hidroximidazolam. Menos de 1% da dose inalterada é recuperada na urina.

A meia-vida de eliminação do 1'-hidroximidazolam é inferior a 1 hora.

Quando o midazolam é administrado por infusão intravenosa, sua cinética de eliminação não difere da observada após injeção bolus.

Farmacocinética em populações especiais:

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

Pacientes obesos: a meia-vida média é maior nos pacientes obesos que nos não obesos (8,4 versus 2,7 horas).

O aumento da meia-vida é secundário a um aumento de, aproximadamente, 50% no volume de distribuição corrigido pelo peso corporal total. No entanto, a depuração não difere dos não obesos. Pacientes com insuficiência hepática: a depuração em pacientes cirróticos pode ser reduzida e a meia-vida de eliminação pode ser mais longa quando comparada à de voluntários saudáveis (ver "Advertências e Precauções"). A cirrose hepática pode aumentar a biodisponibilidade absoluta do midazolam administrado por via oral, por redução da biotransformação.

Pacientes com insuficiência hepática: o *clearance* em pacientes cirróticos pode ser reduzido e a meia-vida de eliminação pode ser maior, quando comparado aos de voluntários saudáveis.

Pacientes com insuficiência renal: A farmacocinética do midazolam não ligado não se altera em pacientes com insuficiência renal grave, no entanto, seu principal metabólito (1'-hidroximidazolam glucoronida), ligeiramente farmacologicamente ativo e que é excretado pelos rins, se acumula nestes pacientes. Este acúmulo ocasiona prolongamento da sedação. Dessa forma, midazolam deve ser doseado cuidadosamente e titulado para o efeito desejado (ver item "8. Posologia e modo de usar", "Pacientes com insuficiência renal")

Pacientes críticos: a meia-vida de eliminação de midazolam é prolongada em até 6 vezes em pacientes críticos.

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

Crianças: A meia-vida de eliminação após administração intravenosa é menor em crianças de 3 a 10 anos (1 a 1,5 horas) em comparação com a de adultos. A diferença é compatível com um *clearance* metabólico maior em crianças.

Neonatos

Em neonatos, a meia-vida de eliminação é em média de 6 a 12 horas, provavelmente devido à imaturidade do fígado e o *clearance* é reduzido. Os recém-nascidos com insuficiência hepática e renal relacionados à asfixia correm o risco de gerar inesperadamente alta concentração sérica de midazolam devido a um *clearance* significativamente reduzido e variável.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Prontomid® é contraindicado nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade conhecida ao midazolam, benzodiazepínicos ou a qualquer um dos excipientes da formulação.
- Sedação consciente em pacientes com insuficiência respiratória grave ou depressão respiratória aguda.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O midazolam só deve ser administrado por médicos experientes, treinados no reconhecimento e tratamento dos eventos adversos esperados, quando houver materiais de ressuscitação apropriados para o peso e a idade do paciente, já que a administração intravenosa do midazolam pode deprimir a contratilidade miocárdica e causar apneia.

Eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos incluíram depressão respiratória, apneia, parada respiratória e/ou parada cardíaca. A ocorrência de tais incidentes com risco de vida é mais provável de ocorrer quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando uma dose alta é administrada.

Pacientes pediátricos com menos de 6 meses de idade são particularmente vulneráveis à obstrução das vias aéreas e hipoventilação, portanto a titulação com pequenos incrementos ao efeito clínico e o monitoramento cuidadoso da frequência respiratória e da saturação de oxigênio são essenciais.

Cuidados especiais devem ser tomados ao administrar midazolam a pacientes representantes de grupos de alto risco:

- Adultos acima de 60 anos de idade
- Pacientes cronicamente doentes ou debilitados, por exemplo:
 - pacientes com insuficiência respiratória crônica,
 - pacientes com insuficiência renal crônica,
 - pacientes com comprometimento da função hepática (benzodiazepínicos podem precipitar ou exacerbar a encefalopatia em pacientes com insuficiência hepática grave),
 - pacientes com comprometimento da função cardíaca,
 - pacientes pediátricos, especialmente os com instabilidade cardiovascular.

Esses pacientes de alto risco precisam de doses menores e devem ser monitorados continuamente com relação a sinais precoces de alteração das funções vitais.

Benzodiazepínicos devem ser usados com cautela em pacientes com histórico de abuso de álcool ou drogas.

Como em qualquer substância com propriedades depressivas do sistema nervoso central (SNC) e/ou de relaxamento muscular, deve ser tomado cuidado especial ao administrar midazolam a um paciente com *miastenia gravis*.

Tolerância

Alguma perda de eficácia foi relatada quando midazolam foi usado em sedação prolongada em unidades de terapia intensiva (UTI).

Dependência

Quando midazolam é usado em sedação prolongada em unidades de terapia intensiva, deve-se ter em mente que pode ser desenvolvida dependência física a ele. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento e é maior para pacientes com histórico médico de abuso de álcool ou drogas.

Sintomas de abstinência

Durante o tratamento prolongado com midazolam em UTI, a dependência física pode ser desenvolvida. Portanto, o término abrupto do tratamento pode ser acompanhado de sintomas de abstinência. Podem ocorrer os seguintes sintomas: dores de cabeça, diarreia, dores musculares, ansiedade extrema, tensão, inquietação, confusão, irritabilidade, distúrbios do sono, alterações de humor, alucinações e convulsões. Em casos graves, podem ocorrer os seguintes sintomas: despersonalização, dormência e formigamento das extremidades e hipersensibilidade a luz, ruído e contato físico.

Como o risco de sintomas de abstinência é maior após a descontinuação abrupta do tratamento, é recomendado que a dose seja diminuída gradualmente.

Amnésia

Amnésia anterógrada pode ocorrer com doses terapêuticas (frequentemente esse efeito é muito desejável em situações tais como: antes e durante procedimentos cirúrgicos e diagnósticos), a duração da qual está diretamente relacionada com a dose administrada, com o risco aumentando em dosagens mais elevadas.

A amnésia prolongada pode proporcionar problemas para pacientes ambulatoriais, que devem receber alta após a intervenção.

Após receberem midazolam parenteral, os pacientes somente devem receber alta do hospital ou do consultório com acompanhante.

Reações paradoxais

Reações paradoxais como inquietação, agitação, irritabilidade, movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperatividade, hostilidade, ilusão, raiva, agressividade, ansiedade, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos adversos comportamentais, excitação paroxística e agressão, foram relatados com o uso de midazolam. Essas reações podem ocorrer com doses elevadas e / ou quando a injeção é administrada rapidamente. A maior incidência dessas ações foi relatada entre crianças e idosos. No caso destas reações, a descontinuação do medicamento deve ser considerada.

Eliminação retardada do midazolam

A eliminação do Midazolam pode ser alterada em pacientes que recebem substâncias que inibem ou induzem CYP3A4 e pode ser necessário ajustar a dose de midazolam de acordo.

A eliminação da droga também pode demorar mais em pacientes com disfunção hepática, baixo débito cardíaco e em neonatos.

Recém-nascidos e recém-nascidos prematuros

Devido ao risco maior de apneia, recomenda-se extrema cautela ao sedar pacientes prematuros e pacientes que foram prematuros. É necessário um monitoramento cuidadoso da frequência respiratória e da saturação de oxigênio. Deve-se evitar a injeção rápida na população neonatal. Recém-nascidos têm função de órgãos

reduzida e/ou imatura e são também vulneráveis aos efeitos respiratórios profundos e/ou prolongados do midazolam.

Advertências em relação aos excipientes:

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a ingestão diária máxima de 2g de sódio para adultos. **Prontomid®** contém 3,5mg de sódio por mililitro, equivalente a 0,2% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS.

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

Sedação, amnésia, deficit de atenção e função muscular prejudicada podem afetar negativamente a capacidade de dirigir ou utilizar máquinas.

Antes de receber o medicamento, o paciente deve ser avisado para não dirigir veículos ou operar máquinas até que esteja completamente recuperado. O médico deve decidir quando essas atividades podem ser retomadas.

CrITÉRIOS de alta

Após a alta médica, é recomendado que o paciente seja acompanhado ao regressar para casa.

Uso em populações especiais:**Gravidez**

Não há dados suficientes sobre midazolam para avaliar sua segurança durante a gravidez. Estudos com animais não indicam um efeito teratogênico, mas foi observada fetotoxicidade, tal como com outros benzodiazepínicos. Foi sugerido um aumento de malformação congênita associado ao uso de benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre da gravidez. A administração de altas doses de midazolam no último trimestre de gravidez, durante o parto ou quando usado como agente indutor de anestesia para cesariana pode produzir efeitos adversos maternos ou fetais (risco de inalação na mãe, irregularidades no ritmo cardíaco fetal, hipotonia, má sucção, hipotermia e depressão respiratória no recém-nascido).

Além disso, bebês nascidos de mães que receberam cronicamente benzodiazepínicos durante o último estágio da gravidez podem ter desenvolvido dependência física e estar sob algum risco de desenvolver sintomas de abstinência no período pós-natal.

Consequentemente, o midazolam pode ser usado durante a gravidez se for claramente necessário, mas é preferível evitar o seu uso para cesarianas.

O risco para neonatos deve ser considerado em caso de administração de midazolam para qualquer cirurgia próxima ao fim da gestação.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

O midazolam passa em baixas concentrações para o leite materno. As mães lactantes devem ser aconselhadas a interromper a amamentação durante 24 horas após a administração de medicamento.

Fertilidade

Não há dados disponíveis.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O Midazolam é metabolizado pelo CYP3A4. Inibidores e indutores de CYP3A têm o potencial de aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas e, subsequentemente, os efeitos do midazolam, o que requer ajuste da dose.

As interações farmacocinéticas com inibidores ou indutores de CYP3A4 são mais pronunciadas para o midazolam oral do que para o midazolam intravenoso, em particular porque o CYP3A4 também existe no trato

gastrointestinal superior. Isto porque para a via oral tanto o *clearance* sistêmico quanto a disponibilidade serão alterados enquanto para a via parenteral somente a alteração no *clearance* sistêmico se torna efetiva. Após uma única dose de midazolam administrada por via intravenosa, a consequência sobre o efeito clínico máximo devido à inibição de CYP3A4 será menor enquanto a duração do efeito pode ser prolongada. Entretanto, após a dosagem prolongada do midazolam, tanto a magnitude quanto a duração do efeito serão aumentadas na presença da inibição de CYP3A4.

Não existem estudos disponíveis que estejam investigando o efeito da modulação do CYP3A4 na farmacocinética do midazolam após administração retal e intramuscular. Espera-se que estas interações sejam menos pronunciadas para a via retal do que para a via oral porque o trato gastrointestinal é contornado enquanto que após a administração intramuscular os efeitos da modulação do CYP3A4 não devem diferir substancialmente daqueles observados com a administração intravenosa de midazolam.

Quando coadministrado com um inibidor de CYP3A4, os efeitos clínicos do midazolam podem ser mais fortes e duradouros e uma dose menor pode ser necessária. Notavelmente, a administração de altas doses ou infusões de midazolam de longa duração a pacientes que recebem fortes inibidores de CYP3A4, por exemplo, durante a terapia intensiva, pode resultar em efeitos hipnóticos de longa duração, recuperação retardada e depressão respiratória, necessitando assim de ajustes de dose. É recomendado monitorar cuidadosamente os efeitos clínicos e sinais vitais durante o uso de midazolam com um inibidor de CYP3A4. As interações entre o midazolam e os medicamentos que inibem o CYP3A4 estão listadas a seguir na tabela 1.

O efeito do midazolam pode ser mais fraco e de menor duração quando coadministrado com um indutor de CYP3A e uma dose maior pode ser necessária. As interações entre o midazolam e os medicamentos que induzem o CYP3A4 estão listadas a seguir na tabela 2.

Deve-se considerar que o processo de indução precisa de vários dias para atingir seu efeito máximo e também de vários dias para se dissipar. Ao contrário de um tratamento de vários dias com um indutor, um tratamento de curto prazo deve resultar em interações farmacodinâmicas medicamento-medimento menos aparente com midazolam. No entanto, para indutores fortes não se pode excluir uma indução relevante mesmo após tratamento de curto prazo.

O Midazolam não é conhecido por mudar a farmacocinética de outros medicamentos.

Tabela 1: As interações entre o midazolam e os medicamentos que inibem o CYP3A

| Medicamento | Interação com Midazolam intravenoso ^a |
|--|---|
| Antifúngicos azólicos^b | |
| Cetoconazol, voriconazol | Cetoconazol e voriconazol aumentaram a concentração plasmática de midazolam intravenoso em 5 vezes e em 3-4 vezes respectivamente, enquanto a meia-vida de eliminação aumentou em aproximadamente 3 vezes. Caso midazolam injetável seja coadministrado com fortes inibidores de CYP3A, esse procedimento deve ser feito em uma unidade de terapia intensiva (UTI) ou onde exista disponibilidade de instrumental equivalente, de forma a garantir o monitoramento clínico cuidadoso e o manejo médico apropriado em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Devem-se considerar doses coordenadas e ajuste de dose, especialmente se for administrada mais que uma dose única de midazolam por via intravenosa. A mesma recomendação pode se aplicar também para outros antifúngicos azólicos, uma vez que são relatados efeitos sedativos aumentados do midazolam administrado por via intravenosa, embora menores. |
| Fluconazol, Itraconazol | Ambos, fluconazol e o itraconazol, aumentaram a concentração plasmática de midazolam intravenoso em 2-3 vezes, associada com aumento na meia-vida de eliminação em aproximadamente 2,4 vezes para o itraconazol e 1,5 vezes para o fluconazol. |
| Posaconazol | O posaconazol aumentou as concentrações plasmáticas de midazolam intravenoso em aproximadamente 2 vezes. |

| | |
|---|---|
| Antibióticos macrolídeos | |
| Eritromicina | Eritromicina resultou em um aumento de 1,6-2 vezes da concentração plasmática de midazolam intravenoso, associado a um aumento de 1,5-1,8 vezes na meia-vida de eliminação de midazolam. |
| Claritromicina | A claritromicina aumentou a concentração plasmática de midazolam em até 2,5 vezes, associada com aumento na meia-vida de eliminação em 1,5-2 vezes. |
| Telitromicina, Roxitromicina | Informações adicionais do uso oral de midazolam: A telitromicina aumentou os níveis plasmáticos de midazolam oral em 6 vezes. Embora não haja informações sobre a roxitromicina com midazolam administrado por via intravenosa, o efeito leve na meia-vida de eliminação do comprimido de midazolam oral, aumentando em 30%, indica que os efeitos da roxitromicina no midazolam intravenoso podem ser menores. |
| Anestesia intravenosa | |
| Propofol | O propofol intravenoso aumentou a área sob a curva e meia-vida do midazolam intravenoso em 1,6 vezes. |
| Inibidores de protease c | |
| Saquinavir e outros inibidores de proteases HIV (vírus da imunodeficiência humana) | A coadministração com inibidores de protease pode causar um grande aumento na concentração de midazolam. A coadministração de ritonavir em combinação com lopinavir aumentou em 5,4 vezes as concentrações plasmáticas do midazolam intravenoso, com aumento similar na meia-vida de eliminação. Caso midazolam intravenoso seja coadministrado com inibidores de protease HIV, as recomendações descritas acima para os antifúngicos azólicos, cetoconazol e voriconazol devem ser seguidas. |
| Inibidores da protease do vírus da hepatite C (HCV) | Boceprevir e telaprevir reduzem a depuração do midazolam. Este efeito resultou em um aumento de 3,4 vezes da área sob a curva de midazolam após administração intravenosa e prolongou a sua meia vida de eliminação em 4 vezes. |
| Bloqueadores de canais de cálcio | |
| Diltiazem | Uma dose única de diltiazem em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio aumentou as concentrações plasmáticas de midazolam intravenoso em aproximadamente 25% e a meia-vida de eliminação foi prolongada em aproximadamente 43%. Esse valor foi inferior ao aumento de 4 vezes observado após a administração oral de midazolam. |
| Verapamil | Informações adicionais do uso oral de midazolam: O verapamil aumentou as concentrações plasmáticas de midazolam oral em 3 vezes. A meia-vida de eliminação de midazolam foi aumentada em 41%. |
| Várias drogas/ervas | |
| Atorvastatina | A atorvastatina resultou em aumento de 1,4 vezes na concentração plasmática de midazolam quando administrado por via intravenosa em comparação com o grupo de controle. |
| Fentanil | Fentanil intravenoso é um inibidor fraco da eliminação de midazolam: a área sob a curva e a meia-vida do midazolam intravenoso aumentaram 1,5 vezes na presença de fentanil. |
| Nefazodona | Informações adicionais do uso oral de midazolam: Nefazodona aumentou a concentração plasmática de midazolam oral em 4,6 vezes com um aumento da meia-vida de eliminação em 1,6 vezes. |

| | |
|---|--|
| Inibidores da tirosina quinase | Informações adicionais do uso oral de midazolam: Inibidores da tirosina quinase demonstraram ser potentes inibidores da CYP3A4 tanto <i>in vitro</i> (imatinibe, lapatinibe) ou <i>in vivo</i> (idelalisibe). Após a administração concomitante de idelalisibe, a exposição oral à midazolam aumentou 5,4 vezes em média. |
| Antagonistas do receptor de neuroquinina-1 (NK1) | Informações adicionais do uso oral de midazolam: Antagonistas do receptor de NK1 (aprepitanto, netupitanto, casoprepitanto), ocorreu um aumento de dose dependente da concentração plasmática de midazolam oral até aproximadamente 2,5-3,5 vezes e aumento na meia-vida de eliminação em aproximadamente 1,5-2 vezes. |
| Fluvoxamina | Informações adicionais sobre o uso oral de midazolam: a administração concomitante com o uso oral de midazolam aumentou a concentração plasmática de midazolam em 28% e dobrou sua meia-vida. |
| Outros | Informações adicionais do uso oral de midazolam: Para uma série de drogas ou ervas medicinais, foi observada uma fraca interação com a eliminação do midazolam com alterações concomitantes na sua exposição (< 2 vezes a alteração na área sob a curva) (everolimus, ciclosporina, simeprevir, propiverina). Espera-se que estas fracas interações sejam ainda mais atenuadas após a administração intravenosa. |

a - Para algumas interações, é fornecida informação adicional usando midazolam administrado oralmente. As interações com inibidores de CYP3A são mais pronunciadas para o midazolam oral do que para o intravenoso.

b - Se o midazolam for administrado oralmente com um antifúngico azólico (particularmente cetoconazol, itraconazol ou voriconazol), a sua exposição será drasticamente maior em comparação com a administração intravenosa.

c - Com base em dados para outros inibidores de CYP3A4, espera-se que as concentrações plasmáticas de midazolam sejam significativamente mais elevadas quando a midazolam é administrado oralmente. Portanto, os inibidores de protease não devem ser coadministrados com midazolam administrado oralmente.

Tabela 2: As interações entre o midazolam e os medicamentos que induzem o CYP3A

| Medicamento | Interação com Midazolam intravenoso^a |
|---------------------------------|---|
| Rifampicina | Rifampicina diminuiu as concentrações plasmáticas de midazolam intravenoso em aproximadamente 60% após 7 dias de rifampicina 600 mg, uma vez ao dia. A meia-vida de eliminação diminuiu em aproximadamente 50% a 60%. Informações do midazolam oral: A rifampicina diminuiu as concentrações plasmáticas de midazolam oral em 96% em indivíduos saudáveis e seus efeitos psicomotores foram quase totalmente perdidos. |
| Carbamazepina, fenitoína | Informações adicionais do uso oral de midazolam: Doses repetidas de carbamazepina ou fenitoína resultaram em uma diminuição da concentração plasmática de midazolam oral em até 90% e redução da meia-vida de eliminação em cerca de 60%. |
| Mitotano, enzalutamida | Informações adicionais do uso oral de midazolam: A indução muito forte de CYP3A4 observada após mitotano ou enzalutamida resultou em uma diminuição profunda e duradoura dos níveis de midazolam em pacientes com câncer. A área sob a curva do midazolam administrado por via oral foi reduzida para 5% e 14% dos valores normais, respectivamente. |
| Ticagrelor | Ticagrelor é um indutor fraco da CYP3A, mas também tem um pequeno efeito no midazolam administrado por via intravenosa (-12%) e nas exposições de 4-hidroxi-midazolam (-23%). |
| Clobazam e Efavirenz | Informações adicionais do uso oral de midazolam: Clobazam e Efavirenz são indutores fracos do metabolismo do midazolam e reduzem a área sob a curva do composto original em aproximadamente 30%. Existe um aumento resultante de 4-5 vezes na proporção do metabolito ativo (1'-hidroxi-midazolam) para o composto original, mas o significado clínico |

| | |
|--------------------------------------|---|
| | deste é desconhecido. |
| Vemurafenibe | Informações adicionais do uso oral de midazolam: Vemurafenibe modula as isoenzimas do CYP e induz ligeiramente o CYP3A4: a administração de doses repetidas resultou em uma diminuição média da exposição oral do midazolam de 32% (até 80% em indivíduos). |
| Ervas medicinais e alimentos | |
| Erva-de-são-joão | Erva-de-são-joão reduziu a concentração plasmática de midazolam em aproximadamente 20% a 40%, associada à redução da meia-vida de eliminação em aproximadamente 15% a 17%. Dependendo do extrato específico da erva-de-são-joão, o efeito indutor do CYP3A4 pode variar. |
| Quercetina | Informações adicionais do uso oral de midazolam: quercetina (também contida no <i>Ginkgo biloba</i>) e o <i>Panax ginseng</i> têm efeitos indutores fracos de enzima e uma exposição reduzida ao midazolam após a sua administração oral na proporção de aproximadamente 20-30%. |
| Extrato de Equinácea purpúrea | Concentrações plasmáticas diminuídas (área sob a curva) de midazolam I.V. em aproximadamente 20%, com uma redução da meia-vida de cerca de 42%. |

a - Para algumas interações, é fornecida informação adicional usando midazolam administrado oralmente. As interações com indutores de CYP3A são mais pronunciadas para o midazolam oral do que para o intravenoso.

Interações farmacodinâmicas medicamento-medicamento

A coadministração de midazolam com outros agentes sedativos/hipnóticos e depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool, pode resultar em aumento da sedação e depressão cardiorrespiratória.

Exemplos incluem derivados opiáceos (sejam eles usados como analgésicos, antitússicos ou tratamentos substitutivos), antipsicóticos, outros benzodiazepínicos usados como ansiolíticos ou hipnóticos, barbitúricos, propofol, cetamina, etomidato, antidepressivos sedativos, anti-histamínicos não recentes H1 e anti-hipertensivos de ação central.

O álcool pode aumentar acentuadamente o efeito sedativo do midazolam. A ingestão de álcool deve ser fortemente evitada em caso de administração de midazolam.

O midazolam diminui a concentração alveolar mínima (CAM) dos anestésicos inalatórios.

Ácido valpróico: o aumento da concentração de midazolam livre devido ao deslocamento dos locais de ligação às proteínas plasmáticas pelo ácido valpróico não pode ser excluído, embora a relevância clínica de tal interação seja desconhecida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de Conservação:

Conservar entre 15 a 30°C. Proteger da luz.

Prazo de Validade:

Prontomid® 50ml – 18 meses, se a embalagem estiver íntegra.

Prontomid® 100ml – 24 meses, se a embalagem estiver íntegra.

Prontomid® é indicado para uso em dose única. Qualquer porção da solução não utilizada deve ser descartada. Antes da administração, a solução deve ser inspecionada visualmente para garantir que a mesma está límpida, sem partículas e que o frasco ampola está intacto.

Os frascos ampolas devem ser mantidos dentro do envoltório intermediário até o uso para proteger da luz.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Diluições:

Prontomid® pode ser diluído em solução de cloreto de sódio a 0,9%, solução de glicose 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. A compatibilidade com outras soluções deve ser verificada antes da mistura.

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 24 horas à temperatura ambiente e durante 3 dias a 5°C.

De um ponto de vista microbiológico, as diluições devem ser utilizadas imediatamente após a preparação. Caso não seja utilizado imediatamente, os tempos e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do usuário e não devem normalmente ser superiores a 24 horas a uma temperatura de 2 °C a 8 °C, a não ser que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

Incompatibilidades:

Prontomid® pode ser incompatível com preparações parenterais alcalinas, incluindo soluções para nutrição parenteral com um pH alcalino.

O midazolam não deve ser misturado com soluções que contenham bicarbonato ou outras soluções alcalinas, aminoglicosídeos, amoxicilina, aminofilina, fosfatos ou fenotiazinas, devido à incompatibilidade química e ocorrência de precipitação.

Este medicamento não deve ser diluído em soluções de dextrano.

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados no item “Diluições”.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Midazolam um agente sedativo potente que requer administração lenta e titulação. A titulação é fortemente recomendada para a obtenção do estado de sedação desejado de acordo com a necessidade clínica, o estado físico, a idade e a medicação concomitante. Em adultos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou cronicamente doentes, a dose deve ser determinada com cautela e os fatores de risco especiais relacionados a cada paciente devem ser levados em consideração.

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

Tabela 3: Dose padrão

| Indicação | Adultos < 60 anos | Adultos ≥ 60 anos / debilitados ou cronicamente doentes | Crianças |
|--------------------|---|---|---|
| Sedação consciente | I.V. Dose inicial: 2-2,5 mg Doses de titulação: 1 mg Dose total: 3,5-7,5 mg | I.V. Dose inicial: 0,5-1 mg Doses de titulação: 0,5-1 mg Dose total: < 3,5 mg | I.V. 6 meses-5 anos de idade Dose inicial: 0,05-0,1 mg/kg Dose total: < 6 mg I.V. 6 -12 anos de idade Dose inicial: 0,025-0,05 mg/kg Dose total: < 10 mg 13-16 anos de idade: como adulto I.M.* 1-15 anos de idade 0,05-0,15 mg/kg |

| Indicação | Adultos < 60 anos | Adultos ≥ 60 anos / debilitados ou cronicamente doentes | Crianças |
|---|--|--|---|
| Pré-medicação anestésica | I.V. 1-2 mg repetida I.M.* 0,07-0,1 mg/kg | I.V. Dose inicial: 0,5 mg Titulação lenta adicional conforme necessidade. I.M.* 0,025-0,05 mg/kg | I.M.* 1-15 anos de idade 0,08-0,2 mg/kg |
| Indução anestésica | I.V. 0,2 mg/kg (0,2-0,35 mg/kg sem pré-medicação) | I.V. 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,2 mg/kg sem pré-medicação) | Não é indicado a crianças. |
| Componente sedativo em combinação com anestesia | I.V. Doses intermitentes de 0,03-0,1 mg/kg ou infusão contínua de 0,03-0,1 mg/kg/h | I.V. Doses menores que as recomendadas para adultos < 60 anos de idade | Não é indicado a crianças. |
| Sedação em unidades de terapia intensiva | I.V. Dose inicial: 0,03-0,3 mg/kg em incrementos de 1-2,5 mg Dose de manutenção: 0,03-0,2 mg/kg/h | | I.V. neonatos ≤ 32 semanas gestacionais 0,03 mg/kg/h I.V. neonatos > 32 semanas gestacionais e crianças de até 6 meses 0,06 mg/kg/h I.V. > 6 meses de idade Dose inicial: 0,05-0,2 mg/kg Dose de manutenção 0,06-0,12 mg/kg/h |

*Administração I.M.: deve ser observado o volume máximo a ser administrado por esta via, levando em consideração a região de administração, a estrutura muscular e a idade do paciente, tendo em vista que para doses baseadas no peso do paciente, a concentração de 1mg/ml do medicamento proposto poderá necessitar de volumes de administração maiores que os recomendados para esta via de administração para determinados pacientes, especialmente para pacientes pediátricos.

Sedação da consciência

Para sedação basal (consciência) prévia à intervenção cirúrgica ou diagnóstica, midazolam é administrado por via intravenosa.

A dose deve ser individualizada e titulada, não devendo ser administrada por injeção rápida ou única em *bolus*. O início da sedação pode variar para cada indivíduo, de acordo com o estado físico do paciente e das circunstâncias detalhadas da aplicação (por exemplo: velocidade de administração, quantidade da dose). Se necessário, podem ser administradas doses subsequentes de acordo com a necessidade individual.

O início da ação é cerca de 2 minutos após a injeção. O efeito máximo é obtido em 5 a 10 minutos.

Adultos

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

Em adultos com menos de 60 anos, a dose inicial é 2 a 2,5 mg, administrada 5 a 10 minutos antes do início do procedimento. Podem ser administradas doses adicionais de 1 mg, se necessário.

Doses médias totais têm sido em torno de 3,5 a 7,5 mg. Geralmente, não é necessária dose total maior que 5 mg.

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

Crianças

Administração intravenosa:

Midazolam deve ser titulado lentamente até o efeito clínico desejado. A dose inicial de midazolam deve ser administrada em 2 a 3 minutos. Deve-se esperar um tempo adicional de 2 a 5 minutos para avaliar completamente o efeito sedativo antes de iniciar um procedimento ou repetir a dose.

Se for necessária uma sedação complementar, continuar a titular com pequenos incrementos até que o nível apropriado de sedação seja alcançado.

Bebês e crianças pequenas menores que 6 anos de idade podem requerer doses substancialmente mais altas (mg/kg) que crianças de mais idade e adolescentes.

- **Pacientes pediátricos menores que 6 meses de idade:** pacientes pediátricos de menos de 6 meses de idade são particularmente vulneráveis à obstrução de vias aéreas e à hipoventilação. Desse modo, o uso de midazolam na sedação consciente em crianças com menos de 6 meses de idade não é recomendado.
- **Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 anos de idade:** dose inicial de 0,05 a 0,1 mg/kg. Uma dose total de até 0,6 mg/kg pode ser necessária para alcançar o objetivo final, mas não deve exceder 6 mg. Sedação prolongada e risco de hipoventilação podem estar associados ao uso de doses maiores.
- **Pacientes pediátricos de 6 a 12 anos de idade:** dose inicial 0,025 a 0,05 mg/kg. Uma dose total de até 0,4 mg/kg e até um máximo de 10 mg pode ser necessária. Sedação prolongada e risco de hipoventilação podem estar associados ao uso de doses maiores.
- **Pacientes pediátricos de 12 a 16 anos de idade:** devem ser consideradas as mesmas doses utilizadas por adultos.

Administração intramuscular:

As doses administradas variam entre 0,05 e 0,15 mg/kg. Geralmente, não é necessária dose total maior que 10,0 mg. Essa via de administração somente deve ser utilizada em casos excepcionais.

Em pacientes pediátricos com menos de 15 kg de peso corpóreo, soluções de midazolam com concentração superior a 1 mg/ml não são recomendadas.

Anestesia - Pré-medicação

Pré-medicação: midazolam administrado pouco antes de um procedimento produz sedação (indução do sono ou sonolência e alívio da ansiedade), relaxamento muscular e amnésia anterógrada.

Midazolam pode também ser administrado em combinação com anticolinérgicos. Para essa indicação, midazolam deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular, profundamente dentro de uma grande massa muscular, 20 a 60 minutos antes da indução anestésica.

A observação adequada do paciente após a administração da pré-medicação é obrigatória, pois a sensibilidade interindividual varia e podem ocorrer sintomas de superdose.

Adultos

Para sedação pré-operatória e para promover amnésia dos eventos pré-operatórios, a dose recomendada para adultos com estado físico ASA I e II e abaixo de 60 anos é de 1-2 mg por via intravenosa, se necessário, ou 0,07 a 0,1 mg/kg administrados por via intramuscular.

A dose deve ser reduzida e individualizada quando midazolam é administrado a idosos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou com doenças crônicas. A dose inicial recomendada intravenosa é de 0,5 mg e deve ser lentamente aumentada caso necessário. A dose intramuscular recomendada é de 0,025 a 0,05 mg/kg, e a dose habitual é de 2 a 3 mg.

Crianças

Administração intramuscular

Visto que a administração intramuscular pode ser dolorosa, essa via de administração somente deve ser utilizada em casos excepcionais. No entanto, uma dose de 0,08 a 0,2 mg/kg de midazolam, administrada por via intramuscular tem se mostrado efetiva e segura.

Em pacientes pediátricos entre 1 e 15 anos de idade, são necessárias doses proporcionalmente mais altas que em adultos em relação ao peso corporal.

O uso em crianças menores que 6 meses de idade não é recomendado, uma vez que dados disponíveis são limitados.

Em pacientes pediátricos com menos de 15 kg de peso corpóreo, soluções de midazolam com concentração superior a 1 mg/ml não são recomendadas.

Indução anestésica

Adultos

Se midazolam for usado para indução de anestesia antes de outros agentes anestésicos serem administrados, a resposta individual é variável. A dose deve ser titulada até o efeito desejado de acordo com a idade e o estado clínico do paciente.

Quando o midazolam é utilizado antes ou em combinação com outros agentes intravenosos ou inalatórios para indução anestésica, a dose inicial de cada agente deve ser significativamente reduzida.

O nível desejável de anestesia é atingido por titulação escalonada. A dose de indução intravenosa de **Prontomid®** deve ser administrada lentamente em pequenos incrementos. Cada incremento, de 5 mg ou menos, deve ser injetado em 20 a 30 segundos, com intervalo de 2 minutos entre os sucessivos incrementos.

Adultos abaixo de 60 anos

Em adultos com idade inferior a 60 anos, geralmente é suficiente uma dose de 0,2 mg/kg, administrado por via intravenosa, de 20 a 30 segundos, com um intervalo de dois minutos para efeito. Em adultos não pré-medicados com idade abaixo de 60 anos, a dose pode ser mais alta (0,3 a 0,35 mg/kg administrados por via intravenosa). Se necessário, para completar a indução, pode ser usado incremento de aproximadamente 25% da dose inicial do paciente. Em vez disso, a indução pode ser completada com anestésicos inalatórios. Em casos resistentes, uma dose total de 0,6 mg/kg pode ser usada para indução, mas essas doses elevadas podem prolongar a recuperação.

Adultos acima de 60 anos / debilitados e cronicamente doentes

Em adultos acima de 60 anos, adultos debilitados ou doentes crônicos pré-medicados, a dose inicial recomendada é de 0,05-0,15mg/kg, administrada em 20 a 30 segundos. Deve-se aguardar dois minutos para avaliação do efeito. Em adultos acima de 60 anos, adultos debilitados ou doentes crônicos não pré-medicados, a dose inicial recomendada para indução anestésica é de 0,15-0,2mg/kg.

Crianças

Prontomid® não é recomendado para indução de anestesia em crianças, pois a experiência é limitada.

Componente sedativo em combinação com anestesia**Adultos**

Midazolam pode ser administrado como um componente sedativo em combinação com anestesia, com uso de pequenas doses intravenosas intermitentes (média de 0,03 a 0,1 mg/kg) ou infusão intravenosa contínua (média entre 0,03 e 0,1 mg/kg/h), tipicamente em combinação com analgésicos. As doses e os intervalos entre elas variam de acordo com as reações individuais de cada paciente. Em adultos acima de 60 anos de idade, doentes crônicos ou debilitados, são necessárias doses de manutenção menores.

Crianças

O uso de Prontomid® como componente sedativo em combinação com anestesia é restrito a adultos. Não é recomendado em crianças, pois a experiência é limitada.

Sedação em unidades de terapia intensiva

O nível desejável de sedação é alcançado por titulação escalonada de midazolam, por infusão contínua ou *bolus* intermitente, de acordo com a necessidade clínica, o estado físico, a idade e a medicação concomitante. (Vide 6. Interações Medicamentosas)

Adultos**Dose inicial intravenosa:**

A dose inicial intravenosa de 0,03 a 0,3 mg/kg deve ser administrada lentamente em pequenos incrementos. Cada incremento, de 1 a 2,5 mg ou menos, deve ser infundido em 20 a 30 segundos, com intervalo de 2 minutos entre os sucessivos incrementos.

Em pacientes hipovolêmicos, com vasoconstrição ou hipotermia, a dose inicial deve ser reduzida ou omitida. Quando midazolam é usado com analgésicos potentes, esses analgésicos devem ser administrados inicialmente, de modo que o efeito sedativo de midazolam possa ser titulado com segurança, somado à sedação causada pelo analgésico.

Dose de manutenção intravenosa:

As doses podem variar de 0,03 a 0,2 mg/kg/h.

Em pacientes hipovolêmicos, com vasoconstrição ou hipotermia, a dose de manutenção deve ser reduzida ou omitida. O nível de sedação deve ser mensurado regularmente.

Com a sedação prolongada, pode se desenvolver tolerância e a dose pode ter que ser aumentada.

Crianças acima de 6 meses de idade

Em pacientes intubados e ventilados, uma dose inicial de 0,05 a 0,2 mg/kg intravenosa deve ser administrada em, no mínimo, 2 a 3 minutos, para estabelecer o efeito clínico desejado. Midazolam não deve ser administrado rapidamente por meio de injeção intravenosa.

A dose inicial é seguida por infusão contínua intravenosa de 0,06 a 0,12 mg/kg/h (1 a 2 microgramas/kg/min). A velocidade de infusão pode ser aumentada ou diminuída (geralmente em 25% da taxa de infusão inicial ou subsequente) de acordo com a necessidade ou doses intravenosas suplementares de midazolam podem ser administradas para aumentar ou manter o efeito desejado.

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

Neonatos e crianças até 6 meses de idade

Midazolam deve ser administrado como uma infusão intravenosa contínua, iniciando com 0,03 mg/kg/h (0,5 microgramas/kg/min) em neonatos com idade gestacional \leq 32 semanas ou 0,06 mg/kg/h (1 micrograma/kg/min) em neonatos com idade gestacional $>$ 32 semanas e crianças de até 6 meses.

Doses intravenosas iniciais não devem ser usadas em prematuros, neonatos e crianças de até 6 meses, ao contrário, a infusão pode ser feita mais rapidamente nas primeiras horas para estabelecer os níveis plasmáticos terapêuticos.

A taxa de infusão deve ser cuidadosa e frequentemente reavaliada, particularmente após as primeiras 24 horas, no sentido de administrar a menor dose efetiva possível e reduzir o potencial para acúmulo de droga.

É necessário um monitoramento cuidadoso da frequência respiratória e da saturação de oxigênio.

Em prematuros, neonatos e crianças com menos de 15 kg de peso corpóreo, soluções de midazolam com concentração superior a 1 mg/ml não são recomendadas.

Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatina abaixo de 30 ml/min), o midazolam pode ser acompanhado de sedação mais pronunciada e prolongada, possivelmente incluindo depressão respiratória e cardiovascular clinicamente relevante. Midazolam deve, portanto, ser doseado cuidadosamente nesses pacientes e titulado para o efeito desejado.

Em pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina $<$ 10 ml/min) a farmacocinética de midazolam não ligado após uma única dose intravenosa é semelhante à relatada em voluntários saudáveis. Entretanto, após infusão prolongada em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI), a duração média do efeito sedativo na população de insuficiência renal foi consideravelmente aumentada, muito provavelmente devido ao acúmulo do glucoroconjugado 1'-hidroximidazolam.

Pacientes com insuficiência hepática

A insuficiência hepática reduz a *clearance* do midazolam intravenoso com um subsequente aumento da meia-vida de eliminação. Portanto, os efeitos clínicos podem ser mais intensos e prolongados. A dose de necessária de midazolam pode precisar ser reduzida e os sinais vitais devem ser monitorados.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências a seguir são tomadas como base ao avaliar as reações adversas:

Muito comum: \geq 1/10 dos pacientes tratados

Comum: \geq 1 / 100 a $<$ 1/10 dos pacientes tratados

Incomum: \geq 1 / 1.000 a $<$ 1/100 dos pacientes tratados

Raras: \geq 1 / 10.000 a $<$ 1 / 1.000 dos pacientes tratados

Muito rara: $<$ 1 / 10.000 dos pacientes tratados

Desconhecida: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis.

A ocorrência das seguintes reações adversas foi relatada com frequência desconhecida:

Distúrbios do sistema imune

Reações de hipersensibilidade generalizada: reações cutâneas, reações cardiovasculares, broncoespasmo, choque anafilático

Distúrbios psiquiátricos

Estado de confusão, desorientação, distúrbios emocionais e de humor, mudanças na libido

Síndrome de abstinência e dependência física do medicamento

Abuso

Reações paradoxais, tais como inquietação, agitação, irritabilidade, nervosismo, hostilidade, reações de fúria, agressividade, ansiedade, pesadelos, sonhos anormais, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos adversos comportamentais, excitação paroxística

Tais reações paradoxais têm sido relatadas particularmente em crianças e idosos.

Distúrbios do sistema nervoso

Sedação (prolongada e pós-operatória), redução da atenção, sonolência, cefaleia, tonturas, ataxia, amnésia anterógrada, cuja duração está diretamente relacionada com a dose administrada. A amnésia anterógrada pode ainda estar presente no final do procedimento e em casos isolados, tem sido relatada amnésia prolongada.

As convulsões têm sido relatadas com mais frequência em bebês prematuros e neonatos.

Convulsões por abstinência ao medicamento.

Movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperatividade.

Distúrbios cardíacos

Parada cardíaca, bradicardia

Desordens vasculares

Hipotensão, vasodilatação, tromboflebite, trombose.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino

Depressão respiratória, apneia, parada respiratória, dispneia, laringoespasma, soluços.

Distúrbios do sistema gastrointestinal

Náuseas, vômitos, constipação e boca seca.

Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Rash cutâneo, urticária, prurido

Distúrbios gerais e no local de administração

Fadiga, eritema e dor no local da injeção.

Lesões, envenenamento e complicações de procedimento

Quedas, fraturas. O risco de quedas e fraturas ósseas é aumentado em pacientes que tomam sedativos concomitantemente (incluindo bebidas alcoólicas) e em pacientes idosos.

Circunstâncias sociais

Comportamento ofensivo

Notas:**Deficiência renal**

Há uma maior probabilidade de reações adversas em doentes com insuficiência renal grave.

Dependência

O uso de midazolam - mesmo em doses terapêuticas - pode levar ao desenvolvimento de dependência física após administração intravenosa prolongada; interrupção abrupta pode ser acompanhada por sintomas de abstinência, incluindo convulsões de abstinência. Foram relatados casos de abuso.

Incidentes cardíacos, vasculares e respiratórios com risco de vida

Esses incidentes são mais prováveis de ocorrer em adultos acima de 60 anos de idade e naqueles com insuficiência respiratória pré-existente ou função cardíaca comprometida, principalmente quando a infusão é realizada muito rapidamente ou quando uma dose alta é administrada .

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova forma farmacêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema Vigimed, disponível no Portal da Anvisa.”

10. SUPERDOSE

Os sintomas de superdose são principalmente a intensificação dos efeitos farmacológicos: sonolência, confusão mental, letargia e relaxamento muscular ou excitação paradoxal.

Os sintomas mais graves são arreflexia, hipotensão, depressão cardiorrespiratória, apneia e coma.

O coma, se ocorrer, geralmente dura algumas horas. O efeito pode ser prolongado e clinicamente significativo, particularmente em pacientes idosos. Os efeitos dos benzodiazepínicos na depressão respiratória são muito mais graves em pacientes com doenças do sistema respiratório.

Tratamento

Na maioria dos casos, apenas é necessário o monitoramento de funções vitais. No tratamento da superdose deve ser dada atenção especial às funções respiratórias e cardiovasculares em unidade de terapia intensiva.

O flumazenil é um antagonista benzodiazepínico indicado em caso de intoxicação grave acompanhada de coma ou depressão respiratória. Ele tem uma meia-vida curta, portanto os pacientes que receberam flumazenil deverão ser monitorados após o término dos seus efeitos.

Deve-se ter cuidado ao usar flumazenil em caso de superdose de medicamentos mistos e em pacientes com epilepsia já tratados com benzodiazepínicos.

O flumazenil não deve ser usado em pacientes tratados com medicamentos antidepressivos tricíclicos, medicamentos epileptogênicos ou pacientes com anormalidades do eletrocardiograma (ECG) como prolongamento QRS ou QT.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0085.0150

Farm. Resp.: Sônia M. Q.de Azevedo – CRF-RJ nº 4.260

Fabricado por:

B. Braun Medical SA
Carretera de Terrassa, 121
08191 Rubí, Barcelona
Espanha



PRONTOMID®
MODELO DE BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

Importado e distribuído por:

Laboratórios B. Braun S.A.
Av. Eugênio Borges, 1092 e Av. Jequitibá, 09
Arsenal – CEP: 24751-000
São Gonçalo – RJ – Brasil
CNPJ: 31.673.254/0001-02
SAC: 0800-0227286

Uso restrito a hospitais.

Venda sob prescrição médica.



HISTÓRICO

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera bula | | | | Dados das alterações da bula | | |
|-------------------------------|------------------|--|--|------------------|--|-------------------|--|----------------|---|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data da aprovação | Itens da bula | Versões VP/VPS | Apresentações relacionadas |
| 23/04/2021 | 1556022218 | 10458 - MEDICAMEN TO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12 | 23/04/2021 | 1556022218 | 1456 - MEDICAMEN TO NOVO - Registro de Forma Farmacêutica Nova no País | 23/04/20 21 | Inclusão da bula | VP e VPS | Prontomid 1 mg/mL: 10 unidades de 50 mL por caixa e 10 unidades de 100 mL por caixa. |
| 10/06/2021 | | 10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | 10/06/2021 | | 10451 - MEDICAMEN TO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12 | | 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO / 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? | VP e VPS | Prontomid 1 mg/mL: 10 unidades de 50 mL por caixa e 10 unidades de 100 mL por caixa. |