

MALEATO DE MIDAZOLAM

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.
Comprimidos Revestidos

15 mg

maleato de midazolam
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

Agente benzodiazepíntico de curta ação para indução do sono e como pré-medicação para indução de anestesia.

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 15 mg: embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

maleato de midazolam 20,40 mg (correspondente a 15 mg de midazolam)

excipiente q.s.p. 1 comprimido

(lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, estearato de magnésio, dióxido de titânio, macrogol, álcool polivinílico, talco, corante laca azul nº 2).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O maleato de midazolam comprimidos é um medicamento de **uso adulto**, indicado para:

- tratamento de curta duração de insônia. Os benzodiazepínicos são indicados apenas quando o transtorno submete o indivíduo a extremo desconforto, é grave ou incapacitante.
- sedação, antecedendo procedimentos cirúrgicos ou diagnósticos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Para o tratamento de insônia, a dose de midazolam eficaz é de 15 mg, ingerida por via oral no momento de deitar (Monti, 1993; Fischbach, 1983; Feldmeier & Kapp, 1983; Lupolover e colaboradores, 1983). A manutenção do sono é obtida de modo eficaz nas doses de 7,5 a 15 mg (Monti, 1993). Para os pacientes idosos, a dose de 15 mg de midazolam é eficaz e segura para o tratamento de insônia (Beck e colaboradores, 1983).

Midazolam é eficaz como medicação pré-anestésica, quando administrado na dose de 2 a 3 mg por via intramuscular. Esses foram os achados de Wong e colaboradores, em 1991, em estudo que envolvia 100 pacientes entre 60 e 86 anos. Midazolam pode também ser utilizado para a sedação antes da realização de endoscopia digestiva alta ou colonoscopia. Em um estudo que envolvia 800 pacientes, Bell e colaboradores, em 1987, demonstraram que a dose necessária para induzir sedação foi maior nos pacientes entre 15 e 24 anos de idade (em média 10 mg), em comparação com os pacientes entre 60 e 86 anos de idade (3,6 mg).

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

Referências bibliográficas

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

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

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

- Lupolover R, Ballmer U, Helcl J et al.: Efficacy and safety of midazolam and oxazepam in insomniacs. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(suppl 1):139S-143S
- Beck H, Salom M & Holzer J: midazolam dosage studies in institutionalized geriatric patients. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(suppl 1):133S-137S.
- Bell GD, Spickett GP, Reeve PA et al. : Intravenous midazolam for upper gastrointestinal endoscopy: a study of 800 consecutive cases relating dose to age and sex of patient. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23:241-243.
- Wong HY, Fragen RJ & Dunn K: Dose-finding study of intramuscular midazolam preanesthetic medication in the elderly. *Anesthesiology* 1991; 74:675-679.
- Freuchen I, Ostergaard J & Mikkelsen BO: midazolam compared with thiopentone as an induction agent. *Curr Ther Res* 1983; 34:269.
- Jensen A, Schou-Olesen A & Huttel MS: Use of midazolam as an induction agent: comparison with thiopentone. *Br J Anaesth* 1982; 54:605-607.
- Pakkanen A & Kanto J: midazolam compared with thiopentone as an induction agent. *Acta Anaesth Scand* 1982; 26:143-146.
- Berggren L & Eriksson I: midazolam for induction of anaesthesia in outpatients: a comparison with thiopentone. *Acta Anaesthesiol Scand* 1981; 25:492-496.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

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

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

Farmacocinética

Absorção

O midazolam é absorvido rápida e completamente após administração oral. Depois da administração do comprimido de 15 mg, concentrações plasmáticas máximas de 70 a 120 ng/mL são atingidas em uma hora. Alimentos prolongam em cerca de uma hora o tempo até a concentração máxima, apontando para redução na velocidade de absorção do midazolam. Sua meia-vida de absorção é de 5 a 20 minutos. Em razão de substancial eliminação pré-sistêmica, sua biodisponibilidade absoluta é de 30% a 50%. A farmacocinética de midazolam é linear com doses orais entre 7,5 e 15 mg.

Distribuição

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

Metabolismo

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

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

Após administração oral, as concentrações plasmáticas do α -hidroximidazolam correspondem a 30% - 50% das concentrações do fármaco original. Após administração oral, ocorre substancial eliminação pré-sistêmica de 30% a 60%.

A meia-vida de eliminação do metabólito é uma hora mais curta. O α -hidroximidazolam é farmacologicamente ativo e contribui significativamente (cerca de 34%) para os efeitos do midazolam oral.

Eliminação

Em voluntários sadios, a meia-vida de eliminação de midazolam situa-se entre 1,5 e 2,5 horas. O *clearance* plasmático é de 300 a 500 mL/min em média. Quando administrado por via oral, em dose única diária, midazolam não se acumula. A administração repetida de midazolam não produz indução de enzimas de biotransformação.

Farmacocinética em populações especiais

Idosos: em adultos acima de 60 anos, a meia-vida de eliminação de midazolam administrado por via injetável pode ser prolongada acima de quatro vezes, mas não há evidência de alteração na farmacocinética de midazolam oral nesses pacientes.

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

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

Pacientes com insuficiência renal: a meia-vida de eliminação em pacientes com insuficiência renal crônica é similar à de voluntários sadios.

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado a pacientes nas seguintes condições:

- com insuficiência respiratória grave;
- com insuficiência hepática grave;
- com síndrome de apneia do sono;
- pacientes com hipersensibilidade conhecida a benzodiazepínicos ou a qualquer componente do medicamento;
- com *miastenia gravis*.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Critérios de alta

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

Tolerância

Pode ocorrer perda de eficácia do efeito hipnótico de benzodiazepínicos de curta duração de ação, após uso repetido por algumas semanas, com as formas orais.

Dependência

Deve-se lembrar que o uso de benzodiazepínicos e agentes similares pode levar ao desenvolvimento de dependência física e psicológica a eles. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento; é maior também para pacientes com histórico médico de abuso de álcool ou drogas.

Sintomas de abstinência

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

Insônia rebote

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

Duração do tratamento

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

Amnésia

O maleato de midazolam causa amnésia anterógrada (frequentemente esse efeito é muito desejável em situações tais como antes e durante procedimentos cirúrgicos e diagnósticos); sua duração é diretamente relacionada à dose administrada. Amnésia prolongada pode proporcionar problemas para pacientes ambulatoriais, que devem receber alta após a intervenção.

A amnésia anterógrada ocorre mais frequentemente nas primeiras horas após a ingestão do produto e, portanto, para reduzir o risco, os pacientes devem se assegurar de que poderão ter um período ininterrupto de sono de sete a oito horas (vide “**Reações adversas**”).

Reações paradoxais

Na administração de maleato de midazolam comprimidos, deve-se considerar que podem ocorrer efeitos paradoxais e psiquiátricos, como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade e, mais raramente, delírios, acessos de raiva, pesadelos, alucinações, psicose, comportamento inadequado e outros efeitos adversos relacionados ao comportamento quando se utilizam benzodiazepínicos ou agentes similares. Nesse caso, o uso do medicamento deve ser descontinuado.

A ocorrência desses efeitos é mais provável em pacientes idosos.

Alterações na eliminação de midazolam

A eliminação da droga pode estar alterada em pacientes que recebem substâncias que inibem ou induzem P4503A4 e pode ser necessário ajustar a dose de midazolam (vide “**Interações medicamentosas**”).

A eliminação da droga também pode demorar mais em pacientes com disfunção hepática e com baixo débito cardíaco (vide “**Características farmacológicas - Farmacocinética em Populações Especiais**”).

Pacientes idosos e pediátricos

Embora rara, a ocorrência de eventos adversos cardiorrespiratórios graves com risco de morte, incluindo depressão respiratória, apneia, parada respiratória e/ou parada cardíaca, é mais provável em adultos acima de 60 anos e crianças. Além disso, em idosos e crianças, foi relatada com maleato de midazolam incidência mais elevada de sensibilidade a reações paradoxais, tais como agitação, movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperatividade, hostilidade, reação de raiva, agressividade, excitação e agressão. Portanto, em adultos acima de 60 anos, a dose deve ser determinada com cautela e devem ser considerados os fatores especiais relacionados a cada paciente (vide “**Posologia e Modo de usar**”).

Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal, a farmacocinética de midazolam livre é similar à relatada em voluntários sadios. Entretanto, em pacientes com doença renal crônica, pode ocorrer um acúmulo de α-hidroximidazolam, contribuindo para a sedação prolongada.

Pacientes com insuficiência hepática

A insuficiência hepática reduz o *clearance* de midazolam I.V. com um aumento subsequente da meia-vida. Portanto, os efeitos clínicos podem ser mais intensos e prolongados. A dose necessária de midazolam pode ser reduzida e deve ser estabelecida monitoração adequada dos sinais vitais (vide “**Posologia e Modo de Usar**”).

Grupos específicos de pacientes

Pacientes idosos e debilitados

A dose recomendada de maleato de midazolam comprimidos é de 7,5 mg (vide “**Posologia e Modo de usar**”).

Pacientes com insuficiência respiratória crônica

É recomendada a dose mais baixa, por causa do risco de depressão respiratória (vide “**Posologia e Modo de usar**”).

Benzodiazepínicos não são recomendados como tratamento principal de transtornos psicóticos. Não devem ser utilizados isoladamente para tratar depressão ou ansiedade associada à depressão, pois podem facilitar impulso suicida em pacientes em condições específicas de saúde.

Uso concomitante de álcool/depressores do SNC

O uso concomitante de maleato de midazolam com álcool e/ou depressores do SNC deve ser evitado. O uso concomitante tem o potencial de aumentar os efeitos clínicos de maleato de midazolam, podendo incluir sedação grave, depressão respiratória e/ou cardiovascular clinicamente relevante (vide “**Interações Medicamentosas**”).

Histórico médico de abuso de álcool e de drogas

Este medicamento deve ser evitado por pacientes com um histórico médico de abuso de álcool e de drogas.

Outros

Assim como com qualquer substância depressora do sistema nervoso central e/ou com propriedades muscolorrelaxantes, deve-se ter cuidado especial ao administrar maleato de midazolam a pacientes com *miastenia gravis*, por causa da fraqueza muscular pré-existente.

Alteração na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Sedação, amnésia, redução da capacidade de concentração e da força muscular prejudicam a capacidade de dirigir veículo ou operar máquinas. Na administração de maleato de midazolam comprimidos, deve-se levar em consideração que se a duração do sono for insuficiente, é maior a probabilidade de redução da atenção (vide “**Interações Medicamentosas**”).

Gravidez e lactação

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

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

Uma vez que o midazolam passa para o leite materno, este medicamento não deve ser administrado às mães que estejam amamentando.

Até o momento, não há informações de que este medicamento possa causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Estudos de interações com maleato de midazolam comprimidos

Inibidores do CYP3A4

Cetoconazol: a administração concomitante de midazolam comprimidos e cetoconazol aumentou 16 vezes a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam. A interação farmacocinética e farmacodinâmica entre esses fármacos é clinicamente significativa. Portanto, não se recomenda o uso oral concomitante de midazolam e cetoconazol (vide “Advertências e Precauções”).

Itraconazol: a administração concomitante de midazolam e itraconazol aumentou 6 a 11 vezes a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam. A interação farmacocinética e farmacodinâmica é clinicamente significativa. Portanto, não se recomenda o uso oral concomitante de midazolam e itraconazol (vide “Advertências e Precauções”).

Fluconazol: a administração concomitante de midazolam e fluconazol aumentou três a quatro vezes a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam. A interação farmacocinética e farmacodinâmica entre midazolam e fluconazol é clinicamente significativa. Portanto, não se recomenda o uso oral concomitante de midazolam e fluconazol (vide “Advertências e Precauções”).

Eritromicina: a administração concomitante de midazolam e eritromicina aumentou três a quatro vezes a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam. Resultados de testes psicomotores também demonstraram interação clinicamente significativa entre esses fármacos. Não se recomenda a prescrição de midazolam a pacientes em uso de eritromicina. Se utilizado, deve-se reduzir a dose de midazolam em 50% a 75% (vide “Advertências e Precauções”).

Roxitromicina: a administração concomitante de midazolam e roxitromicina aumentou a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam em, aproximadamente, 50% e prolongou a meia vida em 30%. Portanto, é improvável que a fraca interação farmacocinética e farmacodinâmica seja clinicamente significativa e não deve impedir o uso terapêutico seguro de midazolam.

Azitromicina: a administração concomitante de midazolam e azitromicina não teve efeito na exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam. É improvável que o pequeno efeito da azitromicina no índice de absorção de midazolam seja clinicamente significativo. Esses fármacos podem ser administrados concomitantemente, sem necessidade de ajuste de dose de midazolam.

Diltiazem: a administração concomitante de midazolam e diltiazem aumentou quase quatro vezes a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam e a meia vida deste foi aumentada em 49%. A interação farmacocinética e farmacodinâmica é clinicamente significativa. Portanto, não se recomenda o

uso oral concomitante de midazolam e diltiazem; entretanto, se isso não puder ser evitado, a dose de midazolam deve ser reduzida em, no mínimo, 50% (vide “**Advertências e Precauções**”).

Verapamil: a administração concomitante de midazolam e verapamil aumentou quase três vezes a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam e a meia vida deste foi aumentada em 41%. As alterações farmacocinéticas foram clinicamente significativas; portanto, a dose usual de midazolam deve ser reduzida em 50% no mínimo durante tratamento concomitante com verapamil (vide “**Advertências e Precauções**”).

Saquinavir: a administração concomitante de dose única oral de 7,5 mg de midazolam após três a cinco dias de tratamento com saquinavir (1.200 mg, três vezes ao dia) em 12 voluntários sadios aumentou a exposição à concentração de midazolam em mais de duas vezes. O saquinavir aumentou a meia-vida de eliminação do midazolam de 4,3 para 10,9 horas, e a biodisponibilidade absoluta de 41% para 90%. O aumento das concentrações plasmáticas de midazolam durante o tratamento com saquinavir intensificou os efeitos sedativos; portanto, durante tratamento com saquinavir, a dose oral de midazolam deve ser reduzida em 50% (vide “**Advertências e Precauções**”).

Cimetidina: a administração concomitante de midazolam e cimetidina aumentou cerca de um terço a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam ou não teve efeito na farmacocinética de midazolam. Os achados não indicam uma interação clinicamente significativa entre midazolam e cimetidina. Esses fármacos podem ser administrados concomitantemente sem necessidade de ajuste de dose de midazolam.

Ranitidina: a administração concomitante de midazolam e ranitidina aumentou a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam em 23% a 66% ou não teve efeito na farmacocinética de midazolam. Os achados sugerem que uma interação clinicamente significativa entre midazolam e ranitidina é improvável na prática clínica e que não é necessário o ajuste de dose de midazolam.

Terbinafina: a administração concomitante de midazolam e terbinafina não teve efeito na farmacocinética ou farmacodinâmica de midazolam.

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

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

Outras interações

Fluvoxamina: a administração concomitante ao uso oral de midazolam aumentou a concentração plasmática de midazolam em 28% e dobrou a sua meia-vida.

Nefazodona: aumentou a concentração oral de midazolam em 4,6 vezes e da meia-vida em 1,6 vezes.

Aprepitanto: ocorreu um aumento dose dependente da concentração plasmática de midazolam oral com aumento de, aproximadamente, 3,3 vezes, após 80 mg/dia, com aumento na meia-vida de eliminação em duas vezes.

Clorzoxazona: diminuiu a proporção do metabólito α -hidroximidazolam (originado pela CYP3A) e midazolam, indicando um efeito inibitório do CYP3A pela clorzoxazona.

Bicalutamida: mostrou aumento de 27% na concentração plasmática de midazolam oral.

Goldenseal (*Hydrastis canadensis*): diminuiu a proporção do metabólito α -hidroximidazolam (originado pela CYP3A) e midazolam em cerca de 40%, indicando um efeito inibitório do CYP3A.

Indutores do CYP3A4

Carbamazepina e fenitoína: doses repetidas de carbamazepina ou fenitoína resultaram em diminuição da concentração plasmática de midazolam oral em até 90% e encurtamento da meia-vida de eliminação em cerca de 60%. Em pacientes com epilepsia, em uso de carbamazepina e/ou fenitoína, a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam foi de apenas 6% em relação à observada em voluntários sadios, e efeitos sedativos foram mínimos ou ausentes. Os resultados demonstram uma interação clinicamente significativa entre o midazolam e fármacos anticonvulsivantes. Doses maiores de midazolam são necessárias em pacientes em uso de carbamazepina ou fenitoína (vide “**Advertências e Precauções**”).

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

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

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

Rifampicina: a administração concomitante de midazolam e rifampicina reduziu a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam em 96%. Durante tratamento concomitante, os efeitos farmacodinâmicos foram consideravelmente menores que os verificados com midazolam em monoterapia. Os resultados demonstram uma interação clinicamente significativa entre midazolam e rifampicina. Portanto, para pacientes em tratamento com rifampicina, são necessárias doses mais elevadas de midazolam para produzir sedação suficiente (vide “**Advertências e Precauções**”).

Etanol: deve-se evitar o uso concomitante com álcool. O efeito sedativo pode ser aumentado quando maleato de midazolam comprimidos for utilizado em associação ao álcool. Isso afeta a capacidade de dirigir veículo ou operar máquinas.

Interação farmacodinâmica dos medicamentos

A co-administração de midazolam com outros sedativos/agentes hipnóticos, incluindo álcool, resulta em aumento do efeito sedativo e hipnótico. Tais exemplos incluem opiáceos/opioides quando utilizados com analgésicos e antitusígenos; antipsicóticos; outros benzodiazepínicos usados como ansiolíticos ou hipnóticos e barbituratos; assim como antidepressivos, anti-histamínicos e anti-hipertensivos de ação central.

Aumento da ação sedativa, alterações da função respiratória e alterações hemodinâmicas podem ocorrer quando o midazolam é utilizado concomitantemente com quaisquer depressores de ação central, incluindo o álcool. Por isso deve ser realizada a monitoração adequada dos sinais vitais. O álcool deve ser evitado em pacientes que estejam recebendo midazolam (vide “**Advertências e Precauções**” e “**Superdose**”).

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas

Este medicamento se apresenta na forma de comprimido revestido, circular, biconvexo, monossecrado, na cor azul.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance de crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

O tratamento deve ser o mais breve possível. Em geral, a duração do tratamento varia de poucos dias ao máximo de duas semanas. O processo de retirada gradual deve ser ajustado individualmente.

Em certos casos, pode ser necessária a manutenção além do período máximo de tratamento; nessa eventualidade, não se deve prosseguir sem reavaliação da condição do paciente. Por causa de seu rápido início de ação, o maleato de midazolam comprimidos deve ser ingerido imediatamente antes de deitar, com um pouco de água.

Este medicamento pode ser tomado em qualquer horário, desde que se assegure que o paciente terá, no mínimo, sete a oito horas de sono não interrompido.

Dose padrão

Adultos: entre 7,5 e 15 mg.

O tratamento deve ser iniciado com a menor dose recomendada. A dose máxima não deve ser excedida, em razão do aumento do risco de efeitos adversos sobre o sistema nervoso central.

InSTRUÇÕES POSOLÓGICAS ESPECIAIS

Em pacientes idosos e debilitados, a dose recomendada é 7,5 mg. Uma dose mais baixa também é recomendada para pacientes com insuficiência respiratória crônica, em razão do risco de depressão respiratória.

Em pacientes com insuficiência hepática, a dose recomendada é 7,5 mg.

Medicação pré-operatória

No período pré-operatório, este medicamento deve ser administrado 30 a 60 minutos antes do procedimento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os seguintes efeitos adversos podem ocorrer em associação a maleato de midazolam comprimidos:
Sonolência diurna, embotamento emocional, redução da atenção, confusão mental, fadiga, cefaleia, tontura, fraqueza muscular, ataxia ou diplopia. Esses fenômenos ocorrem predominantemente no início do tratamento e em geral desaparecem com a continuação da administração.

Outros eventos adversos, como distúrbios gastrintestinais, alteração da libido ou reações cutâneas, têm sido relatados ocasionalmente. Quando utilizado como pré-medicação, este medicamento pode contribuir para sedação pós-operatória.

Reações de hipersensibilidade podem ocorrer em indivíduos suscetíveis.

Amnésia: amnésia anterógrada pode ocorrer em doses terapêuticas, com risco aumentado em doses maiores. Efeitos amnésticos podem estar associados a comportamento inadequado (vide “**Advertências e Precauções**”).

Depressão: depressão pré-existente pode ser agudizada com o uso de benzodiazepínicos.

Efeitos paradoxais e psiquiátricos: efeitos paradoxais, como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, e, mais raramente, delírios, acessos de raiva, pesadelos, alucinações, psicose, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos podem ocorrer quando se utilizam benzodiazepínicos ou agentes similares. Nesse caso, o uso do medicamento deve ser descontinuado. A ocorrência desses efeitos é mais provável em idosos.

Dependência: mesmo em doses terapêuticas pode haver desenvolvimento de dependência. A descontinuação do tratamento pode resultar em sintomas de abstinência ou rebote (vide “**Advertências e Precauções**”). Dependência psicológica pode ocorrer. Abuso tem sido relatado em pacientes com história de abuso de múltiplas drogas.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

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

Tratamento

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

Caso este medicamento tenha sido administrado oralmente, deve-se evitar a absorção adicional por meio de um método apropriado, como o tratamento com carvão ativado por período de uma a duas horas. Se o carvão ativado for usado, é imperativo proteger as vias aéreas em pacientes sonolentos. Em caso de



ingestão mista, pode-se considerar uma lavagem gástrica. Entretanto, esse procedimento não deve ser uma medida rotineira.

Se a depressão do SNC for grave, considerar o uso de flumazenil, um antagonista benzodiazepíngico, que deve ser administrado sob rigorosas condições de monitoramento. Flumazenil tem meia-vida curta (cerca de uma hora). Portanto, os pacientes que estiverem sob uso de flumazenil precisam de monitoramento depois da diminuição dos seus efeitos. Flumazenil deve ser usado com extrema cautela na presença de drogas que reduzem o limiar de convulsão (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consultar a bula de flumazenil para informações adicionais sobre o uso correto desse medicamento.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

Farm. Resp.: Dra. Conceição Regina Olmos
CRF-SP nº 10.772
MS – 1.0181.0577

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Macedo Costa, 55 - Campinas-SP
CNPJ 50.929.710/0001-79
Indústria Brasileira

IB060913



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data da aprovação da petição	Itens alterados
Gerado no momento do peticionamento	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2012	05/12/2013	Não se aplica (versão inicial)