

**DORMIRE<sup>®</sup>**  
**(midazolam)**

**Comprimido revestido**  
**15 mg**

**Solução injetável**  
**1 mg/mL e 5 mg/mL**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**  
**BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Dormire® comprimidos e injetável**  
**maleato de midazolam/ cloridrato de midazolam**

### MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

**Benzodiazepínico de curta ação para pré-medicação, sedação, indução e manutenção da anestesia. Agente indutor do sono.**

### APRESENTAÇÕES PARA O COMPRIMIDO REVESTIDO

Embalagens contendo 20 comprimidos revestidos de 15 mg de maleato de midazolam.

### USO ORAL

#### USO ADULTO

### APRESENTAÇÕES PARA A SOLUÇÃO INJETÁVEL

Solução injetável para uso em infusão intravenosa, injeção intravenosa e intramuscular e administração retal.

Solução injetável de 5 mg/mL de cloridrato de midazolam em embalagens contendo 10 e 50 ampolas de 3 mL.

Solução injetável de 5 mg/mL de cloridrato de midazolam em embalagens contendo 10 e 50 ampolas de 10 mL.

Solução injetável de 1 mg/mL de cloridrato de midazolam em embalagens contendo 10 e 50 ampolas de 5 mL.

### USO INTRAVENOSO / INTRAMUSCULAR / RETAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

### COMPOSIÇÃO

#### Cada comprimido revestido contém:

maleato de midazolam..... 20,345 mg\*

\* equivalente a 15 mg de midazolam

excipientes q.s.p..... 1 comprimido revestido

Excipientes: celulose microcristalina, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, lactose monoidratada, amido, talco, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, polissorbato 80 e corante azul de indigotina 132 laca de alumínio.

### COMPOSIÇÃO

#### Cada mL da solução injetável de 1mg/mL contém:

cloridrato de midazolam..... 1,11195 mg\*

\*equivalente a 1 mg de midazolam.

veículo estéril q.s.p. .... 1mL

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

#### Cada mL da solução injetável 5 mg/mL de contém:

cloridrato de midazolam..... 5, 55975 mg\*

\*equivalente a 5 mg de midazolam.

veículo estéril q.s.p. .... 1 mL

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



## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1 . INDICAÇÕES

**Dormire®** injetável é uma droga indutora de sono de ação curta e indicada a pacientes adultos, pediátricos e neonatos para:

- sedação da consciência antes e durante procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, com ou sem anestesia local (administração I.V.);
- pré-medicação antes de indução anestésica (incluindo administração I.M. ou retal em crianças);
- indução anestésica, como um componente sedativo em combinação com anestesia em adultos (não deve ser utilizado para indução anestésica em crianças);
- sedação em unidades de terapia intensiva.

**Dormire®** 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 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, Oliveira S et al.: *The effect of midazolam on transient insomnia*. Eur J Clin Pharmacol 1993; 44:525-527.

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

- Feldmeier C & Kapp W: *Comparative clinical studies with midazolam, oxazepam and placebo*. Br J Clin Pharmacol 1983; 16(suppl 1):151S-155S.
- Lupolover R, Ballmer U, Helcl J et al.: *Efficacy and safety of midazolam and oxazepam in insomniacs*. Br J Clin Pharmacol 1983; 16(suppl 1):139S-143S.
- Beck H, Salom M & Holzer J: *midazolam dosage studies in institutionalized geriatric patients*. Br J Clin Pharmacol 1983; 16(suppl 1):133S-137S.
- Bell GD, Spickett GP, Reeve PA et al.: *Intravenous midazolam for upper gastrointestinal endoscopy: a study of 800 consecutive cases relating dose to age and sex of patient*. Br J Clin Pharmacol 1987; 23:241-243.
- Wong HY, Fragen RJ & Dunn K: *Dose-finding study of intramuscular midazolam preanesthetic medication in the elderly*. Anesthesiology 1991; 74:675-679.
- Freuchen I, Ostergaard J & 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

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

As ações centrais dos benzodiazepínicos são mediadas através de um aumento da neurotransmissão GABAérgica em sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepínicos, a afinidade do receptor GABA pelo neurotransmissor é reforçada através de modulação alostérica positiva, resultando em uma ação aumentada do GABA liberado no fluxo pós-sináptico do receptor transmembranar do íon cloreto.

Midazolam é um derivado do grupo das imidazobenzodiazepinas. Embora a base livre seja uma substância lipofílica com baixa solubilidade na água, o nitrogênio básico na posição 2 do anel imidazobenzodiazepínico permite que o ingrediente ativo forme sais hidrossolúveis com ácidos. Esse efeito associado à rápida transformação metabólica são os motivos do rápido início de ação, e da curta duração dos efeitos. Por causa da sua baixa toxicidade, midazolam possui amplo índice terapêutico.

Após administração intramuscular ou intravenosa, ocorre amnésia anterógrada de curta duração (o paciente não se recorda de eventos que ocorreram durante o pico de atividade do composto).

#### Farmacocinética

##### Absorção após administração intramuscular

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

##### Absorção após administração retal

Após administração retal, midazolam é absorvido rapidamente. A concentração plasmática máxima é alcançada em cerca de 30 minutos. A biodisponibilidade absoluta é de cerca de 50%.

##### Absorção após administração oral

O midazolam é absorvido rápida e completamente após administração oral. Em razão de substancial efeito de primeira passagem, a biodisponibilidade absoluta de midazolam oral varia de 30% a 70%. O midazolam apresenta uma farmacocinética linear após doses orais de 7,5 a 20 mg. 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.

### Distribuição

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

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 completada em 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. O midazolam não é um substrato para transportadores de fármacos.

### Metabolismo

O midazolam é quase inteiramente eliminado após biotransformação. O midazolam é hidroxilado pelo citocromo P450, isoenzimas CYP3A4 e CYP3A5. As duas isoenzimas, CYP3A4 e CYP3A5, estão ativamente envolvidas nas duas vias principais do metabolismo oxidativo do midazolam no fígado. O metabolismo de midazolam após a administração oral depende, na mesma proporção, da CYP3A intestinal e a CYP3A hepática. Existem dois principais metabolitos oxidados 1'-hidroximidazolam (também conhecido como o  $\alpha$ -hidroximidazolam) e 4-hidroximidazolam.

O 1'-hidroximidazolam é o principal metabólito na urina e no plasma. Após administração injetável, a concentração plasmática de 1'-hidroximidazolam é 12% do composto de origem. O 1'-hidroximidazolam é farmacologicamente ativo, mas contribui apenas minimamente (cerca de 10%) para os efeitos do midazolam intravenoso.

Após administração oral, as concentrações plasmáticas do 1'-hidroximidazolam correspondem de 30% a 50% das concentrações do fármaco original. O 1'-hidroximidazolam é farmacologicamente ativo e contribui significativamente (cerca de 34%) para os efeitos do midazolam oral.

### Eliminação

Em voluntários jovens e saudáveis, a meia-vida de eliminação de midazolam varia de 1,5 a 2,5 horas. A meia-vida de eliminação do metabólito 1'-hidroximidazolam é inferior a uma hora; portanto, após administração de midazolam, a sua concentração e a do composto original diminuem em paralelo. O *clearance* plasmático é de 300 a 500 mL/min. Quando midazolam é administrado pela infusão I.V., sua cinética de eliminação não difere da observada após injeção em *bolus*. Sessenta a oitenta por cento da dose de midazolam sofre glicuronidação e é excretada na urina sob a forma do conjugado 1'-hidroximidazolam. Menos de 1% da dose inalterada é recuperada na urina.

Quando administrado por via oral uma vez ao dia, midazolam não se acumula. A administração repetida de midazolam por via oral ou I.V. não induz enzimas de biotransformação.

### **Farmacocinética em populações especiais**

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

Em idosos do sexo masculino acima de 60 anos de idade, a meia-vida de eliminação do midazolam foi significativamente prolongada, sendo 2,5 vezes maior em comparação com a de indivíduos jovens do sexo masculino.

A depuração total de midazolam foi significativamente reduzida em indivíduos do sexo masculino e a biodisponibilidade dos comprimidos orais foi significativamente aumentada. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas em idosos do sexo feminino em comparação aos indivíduos jovens do mesmo sexo.

Crianças: a taxa de absorção retal em crianças é similar à de adultos. Entretanto, a meia-vida de eliminação ( $t_{1/2}$ ) após administração I.V. e retal é mais curta em crianças de 3 a 10 anos, quando comparada com a de adultos. A diferença é

compatível com um *clearance* metabólico maior em crianças. Em crianças pré-termo e neonatos: a meia-vida de eliminação é, em média, de 6 a 12 horas e o *clearance* é reduzido provavelmente por causa da imaturidade hepática. Os recém-nascidos com insuficiência hepática e renal relacionada à asfixia correm o risco de ter aumento súbito de concentrações séricas de midazolam devido a uma depuração hepática menor e variável.

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

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

Pacientes com insuficiência renal: A farmacocinética do midazolam não ligado não se altera em pacientes com insuficiência renal grave. O principal metabólito de midazolam, ligeiramente farmacologicamente ativo, 1'-hidroximidazolam glucoronida, que é excretado através dos rins, se acumula em pacientes com insuficiência renal grave. Este acúmulo ocasiona prolongamento da sedação. Midazolam deve, portanto, ser doseado cuidadosamente e titulado para o efeito desejado.

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

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

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Dormire<sup>®</sup>** é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a benzodiazepínicos ou a qualquer excipiente das suas formulações.

**Dormire<sup>®</sup>** comprimidos não deve ser utilizado por pacientes nas seguintes condições:

- com insuficiência respiratória grave;
- com insuficiência hepática grave (benzodiazepínicos não são indicados para tratar pacientes com insuficiência hepática grave, pois eles podem causar encefalopatia);
- com síndrome de apneia do sono;
- com *miastenia gravis*.

**Dormire<sup>®</sup>** comprimidos é contraindicado para uso por crianças.

**Dormire<sup>®</sup>** comprimidos não deve ser administrado a crianças, uma vez que as concentrações disponíveis não permitem a dosagem apropriada.

**Dormire<sup>®</sup>** comprimidos não deve ser administrado por pacientes que estejam em terapia concomitante com potentes inibidores ou indutores de CYP3A (cetoconazol, itraconazol, voriconazol, inibidores de protease de HIV, incluindo formulações reforçadas com ritonavir), e os inibidores da protease do VHC boceprevir e telaprevir (vide item “Interações Medicamentosas”).

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Dormire<sup>®</sup>** injetável deve ser usado somente quando materiais de ressuscitação apropriados para o tamanho e a idade estão disponíveis, já que a administração I.V. de **Dormire<sup>®</sup>** pode deprimir a contratilidade miocárdica e causar apneia. Eventos

adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos têm incluído depressão respiratória, apneia, parada respiratória e/ou parada cardíaca.

A ocorrência de tais incidentes de risco à vida é mais provável em adultos acima de 60 anos, naqueles com insuficiência respiratória preexistente ou comprometimento da função cardíaca, e em pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando é administrada uma alta dose.

O **Dormire**<sup>®</sup> injetável deve ser suspenso imediatamente se forem observados sinais de choque anafilático, reação de hipersensibilidade potencialmente fatal. Um tratamento médico de suporte deve ser iniciado. Os sinais de anafilaxia podem incluir erupção cutânea súbita, prurido ou urticária, edema da face, lábios, língua ou em outras partes do corpo, dispneia, respiração ofegante ou dificuldade para respirar, palidez cutânea, bradicardia ou taquicardia, hipotensão, perda ou sensação de perda de consciência. Dor torácica também pode ocorrer e pode ser um sinal de uma reação de hipersensibilidade potencialmente grave, chamada síndrome de Kounis.

Benzodiazepínicos não são recomendados como tratamento principal de transtornos psicóticos.

Benzodiazepínicos não devem ser utilizados isoladamente para tratar depressão ou ansiedade associada à depressão, pois podem facilitar impulso suicida em pacientes em condições específicas de saúde.

Quando **Dormire**<sup>®</sup> injetável é administrado parenteralmente, cuidados especiais devem ser observados em pacientes representantes de grupos de alto risco:

- adultos acima de 60 anos;
- pacientes cronicamente doentes ou debilitados;
- pacientes com insuficiência respiratória;
- pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática (benzodiazepínicos podem precipitar ou exacerbar encefalopatia em pacientes com insuficiência hepática grave) ou insuficiência cardíaca congestiva;
- pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular.

Esses pacientes de alto risco precisam de doses menores (vide “Posologia e modo de usar”) e devem ser monitorados continuamente com relação a sinais precoces de alteração das funções vitais.

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

### **Crítérios de alta**

Após a administração de **Dormire**<sup>®</sup>, os pacientes devem receber alta hospitalar ou do consultório de procedimento apenas quando autorizados pelo médico e se acompanhados por um atendente. Recomenda-se que o paciente esteja acompanhado ao retornar para casa após a alta.

### **Tolerância**

Alguma perda de eficácia foi relatada quando **Dormire**<sup>®</sup> injetável foi usado em sedação prolongada em unidades de terapia intensiva. Pode ocorrer perda de eficácia do efeito hipnótico de benzodiazepínicos de curta duração de ação após uso repetido por algumas semanas com as formas orais.

### **Dependência**

Quando **Dormire**<sup>®</sup> injetável é usado em sedação prolongada em unidades de terapia intensiva, deve-se ter em mente que pode se desenvolver dependência física a ele. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento e é maior para pacientes com histórico médico de abuso de álcool e/ou drogas.

Com relação a **Dormire**<sup>®</sup> comprimidos, 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 e é maior 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.

#### **Dormire® comprimidos**

Esses sintomas podem consistir em cefaleia, diarreia, 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, ao ruído e ao contato físico, alucinações e convulsões. Como o risco de sintomas de abstinência é maior após a descontinuação abrupta do tratamento é recomendado que a dose seja diminuída gradualmente.

#### **Dormire® injetável**

Durante tratamento prolongado com **Dormire®** injetável em unidade de terapia intensiva, pode-se desenvolver dependência física. Portanto, o término abrupto do tratamento pode ser acompanhado por sintomas de abstinência. Os seguintes sintomas podem ocorrer: cefaleia, diarreia, dor muscular, ansiedade extrema, tensão, agitação, confusão, irritabilidade, distúrbios do sono, mudanças de humor, alucinações e convulsões. Em casos graves, podem ocorrer os seguintes sintomas: despersonalização, dormência e formigamento nas extremidades, hipersensibilidade à luz, ruído e contato físico. Como o risco de sintomas de abstinência é maior após a descontinuação abrupta do tratamento, é recomendado que a dose seja diminuída gradualmente.

### **Insônia rebote**

Na administração de **Dormire®** comprimidos, deve-se considerar que a insônia rebote, uma síndrome transitória em que sintomas que levaram ao tratamento com benzodiazepínico ou agentes similares reincidem de forma aumentada, pode ocorrer na interrupção do tratamento hipnótico e 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 não deve exceder duas semanas. Manutenção por tempo superior não deve ocorrer sem reavaliação da condição do paciente. O processo de redução gradual deve ser ajustado individualmente. Pode ser útil informar ao paciente, no início, que o tratamento terá duração limitada e explicar precisamente como a dose será progressivamente diminuída. Sobretudo, é importante que o paciente tenha conhecimento da possibilidade de sintomas rebote, o que poderá diminuir a ansiedade decorrente de tais sintomas, caso eles se manifestem na descontinuação do medicamento.

Há evidências de que, no caso de benzodiazepínicos de curta duração de ação, sintomas de abstinência podem ocorrer nos intervalos interdose, especialmente quando se utiliza dose elevada.

### **Amnésia**

Amnésia anterógrada pode ocorrer com doses terapêuticas de **Dormire®** injetável (frequentemente esse efeito é muito desejável em situações tais como antes e durante procedimentos cirúrgicos e diagnósticos); com o risco aumentado em doses mais elevadas.

Amnésia prolongada pode proporcionar problemas para pacientes ambulatoriais, que devem receber alta após a intervenção. Após receberem **Dormire®** parenteralmente, os pacientes devem ser dispensados do hospital ou do consultório somente com acompanhante.

**Dormire®** comprimidos também pode causar amnésia anterógrada, que ocorre mais frequentemente dentro das primeiras horas após a ingestão do medicamento. A condição 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 também “Reações Adversas”).

### **Reações paradoxais**

Foram relatadas com **Dormire® injetável** reações paradoxais, tais como inquietação, agitação, irritabilidade, movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperatividade, hostilidade, delírio, raiva, agressividade, ansiedade, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos, excitação e ataque paroxísticos. Essas reações podem acontecer com doses elevadas e/ou quando a injeção é administrada rapidamente. A rara incidência de susceptibilidade a tais reações foi relatada em crianças e em doses mais elevadas em idosos. Nesse caso, a descontinuação desse medicamento deve ser considerada. Se tais sintomas sugestivos de uma reação paradoxal ocorrerem, a resposta a **Dormire®** deve ser avaliada antes do procedimento.

Na administração de **Dormire® comprimidos**, deve-se considerar que podem ocorrer efeitos paradoxais e psiquiátricos, como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ansiedade e, mais raramente, delírios, 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 P450A4 e pode ser necessário ajustar a dose de midazolam (vide “Interações Medicamentosas”).

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

#### **Apneia do sono**

**Dormire® injetável** deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes com síndrome de apneia do sono e os mesmos devem ser monitorados regularmente.

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

**Pacientes pediátricos:** eventos adversos hemodinâmicos ocorreram em pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular. Por isso a administração intravenosa rápida deve ser evitada nessa população. Por causa do risco aumentado de apneia, aconselha-se extrema cautela ao sedar pacientes pré-termo e antes de pré-termo sem entubação traqueal.

Injeção rápida deve ser evitada na população neonatal.

O neonato tem função orgânica reduzida e/ou imatura e é vulnerável aos efeitos respiratórios profundos e/ou prolongados de **Dormire® injetável** e comprimidos.

Embora rara, a ocorrência de eventos adversos cardiorrespiratórios graves com risco à vida, incluindo depressão respiratória, apneia, parada respiratória e/ou parada cardíaca, é mais provável em crianças e adultos acima de 60 anos.

Além disso, em crianças e idosos, foi relatada incidência mais elevada de sensibilidade a reações paradoxais, tais como agitação, movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperatividade, hostilidade, reação de raiva, agressividade, excitação e agressão com **Dormire® injetável** e comprimidos.

Portanto, em crianças e adultos acima de 60 anos, a dose deve ser determinada com cautela, levando-se em consideração os fatores especiais relacionados a cada paciente (vide “Posologia”).

#### **Pacientes com insuficiência renal**

Existe uma maior probabilidade de reações adversas em pacientes com doença renal grave (Vide “Posologia e Modo de Usar” e “Características Farmacológicas”).

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

	Número de pacientes	Tempo para despertar (minutos)	
		Média ± DP	Faixa
Todos os pacientes	37	27,8 ± 37,2	0 – 140
Pacientes sem disfunção renal ou hepática	24	13,6 ± 16,4	0 – 58
Pacientes com disfunção renal e sem disfunção hepática	9	44,6 ± 42,5	2 – 120
Pacientes com insuficiência renal e com doença hepática	2	-	124 – 140

#### **Pacientes com insuficiência hepática**

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

#### **Grupos específicos de pacientes**

Em pacientes debilitados ou cronicamente doentes, a dose deve ser determinada com cautela, e os fatores especiais relacionados a cada paciente devem ser levados em consideração (vide “Posologia”).

**Pacientes com insuficiência respiratória crônica:** é recomendada a dose mais baixa, por causa do risco de depressão respiratória (vide “Posologia”).

**Crianças pré-termo:** por causa do risco aumentado de apneia, aconselha-se extrema cautela ao sedar pacientes pré-termo menores que 36 semanas de idade gestacional sem intubação traqueal. Deve-se evitar injeção rápida. É necessária monitoração cuidadosa da taxa respiratória e da saturação de oxigênio.

Pacientes pediátricos menores que 6 meses de idade são particularmente vulneráveis à obstrução de vias aéreas e hipoventilação. Nesses casos, a titulação com pequenos incrementos até o efeito clínico e monitoração cuidadosa da taxa respiratória e da saturação de oxigênio são essenciais.

**Uso concomitante de álcool/depressores do SNC:** o uso concomitante de **Dormire®** com álcool e/ou depressores do SNC deve ser evitado. O uso concomitante tem o potencial de aumentar os efeitos clínicos de **Dormire®**, podendo incluir sedação grave que pode resultar em coma ou morte, depressão respiratória e/ou cardiovascular clinicamente relevante (vide item “Interações Medicamentosas”).

**Histórico médico de abuso de álcool e de drogas:** **Dormire®** deve ser evitado por pacientes com histórico médico de abuso de álcool e de drogas.

**Outros:** assim como com qualquer substância depressora do sistema nervoso central e/ou com propriedades musculorrelaxantes, deve-se ter cuidado especial ao administrar **Dormire®** a pacientes com *miastenia gravis*, por causa da fraqueza muscular preexistente.

#### **Efeitos na habilidade de dirigir veículo ou operar máquinas**

Sedação, amnésia, redução da capacidade de concentração e da força muscular prejudicam a capacidade de dirigir veículo

ou operar máquinas. Antes de usar **Dormire®**, o paciente deve ser alertado para não dirigir veículo ou operar máquina até sua recuperação completa. O médico deve decidir quando essas atividades podem ser retomadas.

Se a duração do sono for insuficiente ou se bebidas alcoólicas forem consumidas, é maior a probabilidade de redução da atenção (vide também “Interações Medicamentosas”).

**Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.**

### **Gravidez e lactação**

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

Não há dados suficientes sobre midazolam para avaliar sua segurança durante a gravidez. Os benzodiazepínicos devem ser evitados durante a gravidez, a não ser que não exista alternativa mais segura. Foi sugerido um aumento de malformação congênita associado ao uso de benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre da gravidez. Se o produto for prescrito à mulher em idade fértil, ela deve procurar seu médico para descontinuar o medicamento, em caso de pretender engravidar ou se suspeitar de gravidez.

A administração de **Dormire®** injetável e comprimidos no terceiro trimestre de gestação ou em altas doses durante o trabalho de parto pode produzir irregularidades no batimento cardíaco fetal, hipotonia, sucção fraca, hipotermia e moderada depressão respiratória em neonatos. Além disso, bebês nascidos de mães que receberam cronicamente benzodiazepínicos durante o último estágio da gravidez podem ter desenvolvido dependência física e estar sob algum risco de desenvolver sintomas de abstinência no período pós-natal.

Dados de estudos observacionais sugerem que existe um risco aumentado de aborto espontâneo devido à exposição a benzodiazepínicos durante a gravidez. Ao tratar mulheres em idade fértil, os benefícios do tratamento devem ser ponderados em relação aos riscos, e as pacientes devem ser informadas sobre o risco aumentado de aborto espontâneo.

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

Mulheres que estejam amamentando devem interromper o aleitamento durante 24 horas após a administração do **Dormire®** injetável.

**Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano: este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.**

**O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.**

**O abuso deste medicamento pode causar dependência.**

**Dormire® comprimidos - Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido revestido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.**

**Dormire® comprimidos - Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e azul de indigotina 132 laca de alumínio.**

**Dormire® 1 mg/mL, solução injetável: Este medicamento contém 3,541 mg de sódio/mL, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.**

Até o momento, não há informações de que **Dormire®** injetável e comprimidos possam causar *doping*.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

### Interações farmacocinéticas droga-droga (vide “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”)

Midazolam é quase exclusivamente metabolizado pelo citocromo P450 3A (CYP3A4 e CYP3A5). Inibidores e indutores da CYP3A têm o potencial de aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas e, subsequentemente, os efeitos farmacodinâmicos do midazolam. Nenhum outro mecanismo, além da modulação da atividade do CYP3A, foi evidenciado como uma fonte para uma interação farmacocinética fármaco-fármaco clinicamente relevante com midazolam. Midazolam não é conhecido por mudar a farmacocinética de outros fármacos.

Quando coadministrado com um inibidor de CYP3A, os efeitos clínicos de midazolam podem ser mais intensos e mais duradouros e uma dose mais baixa pode ser necessária. Inversamente, o efeito do midazolam pode ser mais fraco e mais curto quando coadministrado com um indutor do CYP3A e uma dose mais elevada pode ser necessária.

Em casos de indução do CYP3A e inibição irreversível (a chamada “inibição baseada em mecanismo”), os efeitos na farmacocinética de midazolam podem persistir por vários dias até várias semanas após a administração de um modulador do CYP3A. Exemplos de inibidores de CYP3A com base no mecanismo incluem: antibacterianos (por exemplo, claritromicina, eritromicina, isoniazida), agentes antirretrovirais (tais como inibidores de protease do HIV, como ritonavir, incluindo inibidores da protease reforçados pelo ritonavir, delavirdina), bloqueadores dos canais de cálcio (como verapamil, diltiazem), inibidores de tirosina quinase (como imatinibe, lapatinibe, idelalisibe) ou o modulador de receptor de estrógeno ralozifeno, e diversos constituintes de espécies vegetais (por exemplo, a bergamotina).

Em contraste com os outros inibidores baseados em mecanismos, o etinilestradiol combinado com norgestrel ou gestodene, quando utilizado para contracepção oral e suco de toranja (*grapefruit*) (200 ml), não modificou a exposição ao midazolam a um grau clinicamente significativo.

### Estudos de interação realizados com Dormire® injetável:

#### Inibidores de CYP3A4

O intervalo de potência de inibição/indução das drogas é vasto. O antifúngico cetoconazol, um inibidor muito potente do CYP3A4, aumenta a concentração plasmática do midazolam intravenoso em cerca de 5 vezes. A droga tuberculostática, rifampicina pertence ao grupo dos mais potentes indutores da CYP3A e sua coadministração resulta na diminuição da concentração plasmática do midazolam intravenoso em cerca de 60%.

A via de administração do midazolam também determina a magnitude da mudança em sua farmacocinética devida à modulação do CYP3A: (i) Espera-se que a alteração na concentração plasmática seja menor para a administração intravenosa do que para a oral de midazolam, já que a modulação do CYP3A não se limita ao fígado, mas também ocorre na parede intestinal, e, portanto, não afeta apenas a depuração sistêmica, mas também a biodisponibilidade do midazolam oral (ii). Não existem estudos que estejam investigando o efeito da modulação do CYP3A na farmacocinética do midazolam após administração retal e intramuscular. Como na administração retal a droga não passa pelo fígado e a expressão do CYP3A no cólon é menor do que a do trato gastrointestinal superior, espera-se que alterações na concentração plasmática do midazolam devidas à modulação do CYP3A sejam menores para a administração retal do que na administração oral. Após a administração intramuscular a droga entra diretamente na circulação sistêmica, espera-se que os efeitos da modulação do CYP3A sejam similares aos da administração intravenosa do midazolam. (iii) Em concordância com os princípios farmacocinéticos, estudos clínicos demonstraram que após dose única intravenosa de midazolam, a mudança do efeito máximo decorrente de modulação do CYP3A será menor enquanto a duração do efeito pode ser prolongado. Entretanto, após administração prolongada, tanto a magnitude quanto a duração do efeito serão aumentadas na presença da inibição do CYP3A.

A lista a seguir contém alguns exemplos de interação farmacocinética droga-droga com midazolam após administração intravenosa. É importante notar que nenhuma droga com efeitos moduladores de CYP3A demonstrados *in vitro* e *in vivo*, respectivamente, tem potencial para alterar a concentração do midazolam e, portanto, seu efeito. A lista inclui informação de interação droga-droga obtida em estudos clínicos com o uso oral de midazolam coadministrado com a droga em questão, quando não existe informação para o uso de midazolam intravenoso.

Entretanto, conforme mencionado espera-se que a alteração na concentração plasmática seja menor no uso intravenoso do que comparado ao uso oral.

### Antifúngicos azólicos

**Cetoconazol e voriconazol:** cetoconazol e voriconazol aumentaram a concentração plasmática de midazolam intravenoso em cinco vezes e em 3-4 vezes, respectivamente, enquanto a meia-vida aumentou em três vezes. Caso midazolam injetável seja coadministrado com fortes inibidores de CYP3A, esse procedimento deve ser feito em uma unidade de terapia intensiva (UTI) ou onde exista disponibilidade de instrumental equivalente, de forma a garantir monitoramento clínico cuidadoso e manejo médico apropriado em caso de depressão respiratória ou sedação prolongada. Devem-se considerar doses coordenadas e ajuste de dose, especialmente se for administrada mais que uma dose única de midazolam I.V.

**Itraconazol e fluconazol:** ambos aumentaram a concentração plasmática de midazolam intravenoso em, aproximadamente, duas a três vezes, associado com aumento na meia-vida de eliminação em, aproximadamente, 2,4 vezes para o itraconazol e 1,5 vez para o fluconazol.

**Posaconazol:** o posaconazol aumentou as concentrações plasmáticas de midazolam intravenoso em, aproximadamente, duas vezes.

### Antibióticos macrolídeos

**Eritromicina:** coadministração de **Dormire**<sup>®</sup> com eritromicina resultou em aumento de 1,6 – 2 vezes a concentração plasmática de midazolam intravenoso, associado a um aumento de 1,5 – 1,8 vezes na meia-vida terminal de midazolam. Apesar de mudanças farmacodinâmicas relativamente menores terem sido observadas, é aconselhado ajuste de dose do midazolam intravenoso, especialmente se altas doses estão sendo administradas (vide “Advertências e Precauções”).

**Claritromicina:** o uso concomitante de claritromicina e **Dormire**<sup>®</sup> promove aumento da concentração plasmática de midazolam em 2,5 vezes e duplica sua meia-vida.

#### **Informações adicionais com o uso do midazolam por via oral**

**Telitromicina:** a telitromicina aumentou os níveis plasmáticos de midazolam oral em 6 vezes.

**Roxitromicina:** o uso concomitante de roxitromicina e **Dormire**<sup>®</sup> promove aumento na concentração de midazolam de 50% e prolongamento da meia vida em 30%.

### Antagonistas do receptor histamínico 2

**Cimetidina e ranitidina:** cimetidina aumentou a concentração plasmática em equilíbrio dinâmico de midazolam em 26%, enquanto ranitidina não teve efeito. Coadministração de midazolam com cimetidina ou ranitidina não teve efeito clínico significativo na farmacocinética ou farmacodinâmica de midazolam. Essa informação indica que midazolam intravenoso pode ser usado em doses usuais com cimetidina e ranitidina e não é necessário ajuste de dose.

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

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

### Anestesia intravenosa

A disposição de midazolam intravenoso também foi alterada por propofol intravenoso (aumento de 1,6 vezes da área sob a curva e meia-vida).

### **Inibidores de protease**

**Saquinavir e outros inibidores de proteases HIV:** a coadministração de ritonavir em combinação com lopinavir aumentou em 5,4 vezes as concentrações plasmáticas do midazolam intravenoso, com aumento similar na meia-vida de eliminação. Caso midazolam intravenoso seja coadministrado com inibidores de protease HIV, as condições do tratamento devem seguir as condições descritas para o cetoconazol, no item “antifúngicos azólicos”.

**Inibidores da protease do VHC:** Boceprevir e telaprevir reduzem a depuração do midazolam. Este efeito resultou num aumento de 3-4 vezes da área sob a curva de midazolam após administração intravenosa e prolongou a sua meia-vida de eliminação em 4 vezes.

**Anticoncepcionais orais:** a farmacocinética de midazolam intramuscular não foi afetada pelo uso de anticoncepcionais orais. As duas drogas podem ser usadas concomitantemente, e não é necessário nenhum ajuste de dose de midazolam.

### **Bloqueadores de canais de cálcio**

**Diltiazem:** uma dose única de diltiazem em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio aumentou as concentrações plasmáticas de midazolam intravenoso em, aproximadamente, 25%, e a meia-vida foi prolongada em, aproximadamente, 43%. Esse valor foi inferior ao aumento de 4 vezes observado após a administração oral de midazolam.

### **Informações adicionais com o uso de midazolam por via oral**

Verapamil aumentou a concentração plasmática de midazolam oral em três vezes, aproximadamente. A meia-vida de midazolam foi aumentada em 41%.

### **Outras interações**

**Atorvastatina:** resultou em aumento de 1,4 vez na concentração de midazolam quando administrado por via intravenosa, em comparação com grupo de controle.

**Fentanil intravenoso** é um inibidor fraco da eliminação de midazolam: a área sob a curva e a meia-vida do midazolam intravenoso aumentaram 1,5 vezes na presença de fentanil.

### **Informações adicionais com o uso do midazolam por via oral:**

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

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

**Inibidores da tirosina quinase** demonstraram ser potentes inibidores da CYP3A4 tanto *in vitro* (imatinibe, lapatinibe) ou após administração oral *in vivo* (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) (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.

**Clorzoxazona:** diminuiu a proporção do metabólito 1'-hidroximidazolam gerado pelo CYP3A (também chamado de  $\alpha$ -hidroximidazolam) para midazolam, indicando um efeito inibitório do CYP3A.

Para uma série de fármacos ou ervas medicinais, observou-se uma fraca interação com a eliminação do midazolam com alterações concomitantes na sua exposição (mudança menor de duas vezes da área sob a curva) (bicalutamida, everolimus, ciclosporina, simeprevir, propiverina, berberina, contido também em *Goldenseal*). Estima-se que estas interações fracas sejam ainda mais atenuadas após administração intravenosa.

### **Indutores do CYP3A4**

**Rifampicina:** diminuiu as concentrações plasmáticas de midazolam intravenoso em, aproximadamente, 60%, após sete dias de rifampicina 600 mg, uma vez ao dia. A meia-vida de eliminação diminuiu em, aproximadamente, 50% a 60%.

**Ticagrelor** é um indutor fraco da CYP3A, mas também tem um pequeno efeito no midazolam administrado por via intravenosa (-12%) e nas exposições de 4-hidroxi-midazolam (-23%).

#### **Informações adicionais com o uso de midazolam por via oral:**

**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%.

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.

**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 metabólito ativo ( $\alpha$ -hidroximidazolam) para o composto original, mas o significado clínico deste é desconhecido.

**Vemurafenibe** modula as isoenzimas do CYP e inibe ligeiramente o CYP3A4: a administração de doses repetidas resultou numa diminuição média da exposição oral do midazolam de 32% (até 80% em indivíduos).

#### **Ervas medicinais e alimentos**

**Extrato de equinacea purpúrea:** diminuiu as concentrações plasmáticas (área sob a curva) de midazolam I.V. em, aproximadamente, 20%, com diminuição da meia-vida de cerca de 42%.

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

#### **Informações adicionais com o uso de midazolam por via oral:**

**Quercetina** (também contida no *Ginkgo biloba*) e o *Panax ginseng* têm efeitos indutores fracos de enzima e uma exposição reduzida ao midazolam após a sua administração oral na proporção de 20-30%.

**Ácido valproico:** O aumento da concentração de midazolam livre devido ao deslocamento dos sítios de ligação às proteínas plasmáticas pelo ácido valproico não pode ser excluído, embora a relevância clínica de tal interação não seja conhecida.

#### **Estudos de interações com Dormire® comprimidos:**

**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 significativa. Esses fármacos podem ser administrados concomitantemente, sem necessidade de ajuste de dose de midazolam.

#### **Fármacos que inibem o CYP3A**

##### **Classificação dos inibidores de CYP3A**

Inibidores do CYP3A podem ser classificados de acordo com a potência de seus efeitos inibitórios e importância das modificações clínicas quando administrados concomitantemente com midazolam oral:

**Inibidores muito potentes:** aumentam em >10 vezes a área sob a curva de midazolam. Os seguintes medicamentos são classificados nessa categoria: cetoconazol, itraconazol, voriconazol, inibidores da protease do HIV, incluindo inibidores da protease reforçados pelo ritonavir.

A combinação de midazolam administrado por via oral concomitantemente com inibidores muito potentes do CYP3A é contraindicada (vide item “Contraindicações”).

**Inibidores potentes:** aumentam de 5 a 10 vezes a área sob a curva do midazolam. Os seguintes medicamentos são classificados nessa categoria: altas doses de claritromicina, inibidores de tirosina quinase (como idelalisibe) e os inibidores da protease do VHC, boceprevir e telaprevir.

A combinação de midazolam administrado por via oral concomitantemente com boceprevir e telaprevir é contraindicada (vide item “Contraindicações”).

**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”).

**Inibidores moderados:** aumentam de 2 a 5 vezes a área sob a curva do midazolam. Os seguintes medicamentos são classificados nessa categoria: fluconazol, telitromicina, eritromicina, diltiazem, verapamil, nefazodona, antagonistas do receptor de neuroquinina-1 (NK1) (aprepitanto, netupitanto, casopitanto), tabimorelina, posaconazol.

Pacientes que estejam recebendo midazolam com inibidores potentes ou moderados de CYP3A requerem avaliação cautelosa, pois os efeitos colaterais de midazolam podem ser potencializados (vide item “Advertências e precauções”).

A dose usual de midazolam deve ser reduzida em, no mínimo, 50% durante tratamento concomitante com verapamil ou diltiazem, e em 50% a 75% quando utilizado com eritromicina (vide item “Advertências e Precauções”).

**Inibidores fracos:** aumentam de 1,25 a < 2 vezes a área sob a curva do midazolam. Os seguintes medicamentos e ervas são classificados nesta categoria: fentanil, roxitromicina, cimetidina, ranitidina, fluvoxamina, bicalutamida, propiverina, everolimus, ciclosporina, simeprevir, suco de toranja (*grapefruit*), *Equinacea purpurea*, berberina bem como contida em *Hydrastis canadensis* (*Goldenseal*).

Administração concomitante de midazolam e inibidores fracos de CYP3A usualmente não leva a uma mudança relevante no efeito clínico do midazolam.

#### **Indutores do CYP3A4**

Pacientes recebendo combinação de midazolam com indutores do CYP3A podem necessitar de doses maiores de midazolam, em particular quando administrado com indutores potentes do CYP3A. Os indutores potentes do CYP3A (diminuição  $\geq 80\%$  da área sob a curva) incluem, por exemplo: rifampicina, carbamazepina, fenitoína, enzalutamida e mitotano com efeito indutor de CYP3A de longa duração, enquanto os indutores moderados (diminuição de 50-80% da área sob a curva) inclui erva de São João, e indutores fracos (diminuição de 20-50% da área sob a curva) incluem efavirenz, clobazam, ticagrelor, vemurafenibe, quercetin e *Panax ginseng*.

**Carbamazepina e fenitoína:** 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 midazolam e fármacos anticonvulsivantes. Doses maiores de midazolam são necessárias em pacientes em uso de carbamazepina ou fenitoína (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 **Dormire®** comprimidos for utilizado em associação a álcool. Isso afeta a capacidade de dirigir veículo ou operar máquinas.

#### **Interação farmacodinâmica dos medicamentos**

A coadministração de midazolam com outros sedativos/ agentes hipnóticos, incluindo álcool, resulta em aumento do

efeito sedativo e hipnótico. Tais exemplos incluem opiáceos/opioides quando utilizados com analgésicos e antitussígenos; antipsicóticos; outros benzodiazepínicos usados como ansiolíticos ou hipnóticos e barbituratos; assim como antidepressivos, anti-histamínicos e anti-hipertensivos de ação central.

Aumento de efeitos colaterais como a ação sedativa e depressão cardiorrespiratória podem também ocorrer quando o midazolam é utilizado concomitantemente com quaisquer depressores de ação central, incluindo o álcool. Por isso deve ser realizada monitoração adequada dos sinais vitais. O álcool deve ser evitado em pacientes que estejam recebendo midazolam (vide “Advertências e Precauções”). Vide também o item “Superdose”, referente à advertência de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.

Foi demonstrado que a anestesia espinal pode aumentar os efeitos sedativos do midazolam I.V. A dose do midazolam deve ser então reduzida. A dose intravenosa do midazolam também deve ser reduzida quando a lidocaína ou a bupivacaína são administradas por via intramuscular.

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

Halotano e anestésicos inalatórios: a administração I.V. de **Dormire**<sup>®</sup> diminui a concentração alveolar mínima (CAM) de halotano requerido para anestesia geral.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

### **Comprimidos revestidos**

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do produto é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem.

### **Solução injetável**

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz.

As ampolas de **Dormire**<sup>®</sup> não podem ser congeladas porque podem explodir. Além disso, pode ocorrer precipitação, mas o precipitado se dissolve com a agitação em temperatura ambiente.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem.

**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.**

### **Dormire**<sup>®</sup> injetável

A solução de **Dormire**<sup>®</sup> injetável pode ser diluída com cloreto de sódio a 0,9%, dextrose a 5 e 10%, solução de Ringer e Ringer Lactato em uma razão de mistura de 15 mg de midazolam para 100 a 1000 mL de solução de infusão. Essa solução permanece física e quimicamente estável por 24 horas em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C) ou 3 dias a 5°C.

### **Incompatibilidades**

Não diluir soluções de **Dormire**<sup>®</sup> injetável com Dextran 70 a 6% em dextrose. Não misturar soluções de **Dormire**<sup>®</sup> injetável com soluções alcalinas. O midazolam sofre precipitação em bicarbonato de sódio.

Para evitar potencial incompatibilidade com outras soluções, midazolam não deve ser misturado com outras soluções, exceto as mencionadas acima.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos de conservação e as condições antes da utilização são de responsabilidade do usuário e não deverão ser superiores a 24 horas entre 2 e 8°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

As ampolas de **Dormire**<sup>®</sup> são para uso único. Descarte qualquer solução não utilizada.

A solução deve ser inspecionada visualmente antes do uso. Apenas soluções límpidas e sem partículas devem ser usadas.

### Características físicas e organolépticas

**Comprimidos revestidos:** Os comprimidos revestidos de **Dormire®** possuem formato oblongo, sulcado e de cor azul.

**Solução injetável:** **Dormire®** injetável é apresentado em ampolas de vidro âmbar, solução límpida, essencialmente livre de partículas visíveis, incolor a levemente amarelada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

### Dormire® injetável

**Necessário adquirir agulhas e equipamentos de infusão.**

**Para a administração intravenosa, recomenda-se o uso de agulhas ou cateteres intravenosos estéreis, compatíveis com a via IV, para aplicação lenta, conforme critério médico.**

**Quando administrado por infusão intravenosa, devem ser utilizados equipos de infusão IV com conector Luer (6%), em conformidade com a RDC nº 541/2021.**

**Para a administração intramuscular, recomenda-se o uso de agulhas estéreis descartáveis de calibre 21G a 23G, com comprimento de 25 a 40 mm, compatíveis com a via intramuscular.**

**A escolha final deve considerar a via de administração, o volume a ser administrado, a profundidade do músculo e o critério médico.**

### Dose padrão

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

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

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

O início da ação de midazolam ocorre em, aproximadamente, dois minutos após a injeção intravenosa. O efeito máximo é obtido em cinco a dez minutos.

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

**Tabela 2 – Dose padrão**

Indicação	Adultos ≤ 60 anos de idade	Adultos ≥ 60 anos e cronicamente doentes, pacientes de alto risco	Crianças
Sedação consciente	<b>IV.</b> Dose inicial: 2 – 2,5 mg Dose de titulação: 1 mg Dose total: 3,5 – 7,5 mg	<b>IV.</b> Dose inicial: 0,5 – 1mg Dose de titulação: 0,5 – 1mg Dose total: < 3,5 mg	<b>IV. 6 meses – 5 anos de idade</b> Dose inicial: 0,05 – 0,1 mg/kg Dose total: < 6 mg <b>IV. 6 – 12 anos de idade</b> Dose inicial: 0,025 – 0,05 mg/kg Dose total: < 10 mg <b>13 – 16 anos de idade:</b> como adultos <b>retal &gt; 6 meses de idade</b>

			0,3 – 0,5 mg/kg <b>IM. 1 – 15 anos de idade:</b> 0,05 – 0,15 mg/kg
Pré-medicação anestésica	<b>IV.</b> 1 – 2 mg repetida <b>IM.</b> 0,07 – 0,1 mg/kg	<b>IV.</b> Dose inicial: 0,5 mg Titulação lenta adicional conforme necessidade <b>IM.</b> 0,025 – 0,05 mg/kg	<b>retal &gt; 6 meses de idade</b> 0,3 – 0,5 mg/kg <b>i.m. 1 – 15 anos de idade:</b> 0,08 – 0,2 mg/kg
Indução anestésica	<b>IV.</b> 0,2 mg/kg (0,2 – 0,35 mg/kg sem pré-medicação)	<b>IV.</b> 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	<b>IV.</b> Doses intermitentes de 0,03 – 0,1 mg/kg ou infusão contínua de 0,03 – 0,1 mg/kg/h	<b>IV.</b> Doses menores que as recomendadas para adultos < 60 anos de idade	Não é indicado a crianças.
Sedação em unidades de terapia intensiva	<b>IV.</b> Dose inicial: 0,03 – 0,3 em incrementos de 1 – 2,5 mg Dose de manutenção: 0,03 – 0,2 mg/kg/h		<b>IV. neonatos ≤ 32 semanas gestacionais</b> 0,03 mg/kg/h <b>IV. neonatos &gt; 32 semanas gestacionais até crianças com 6 meses de idade</b> 0,06 mg/kg/h <b>IV. &gt; 6 meses de idade:</b> Dose inicial: 0,05 – 0,2 mg/kg Dose de manutenção: 0,06 – 0,12 mg/kg/h

### Sedação da consciência

Para sedação basal (consciência) prévia à intervenção cirúrgica ou diagnóstica, **Dormire®** é administrado I.V. A dose deve ser individualizada e titulada, não devendo ser administrada por injeção rapidamente ou em *bolus*. O início da sedação pode variar para cada indivíduo, de acordo com o estado físico do paciente e das circunstâncias detalhadas da aplicação (por exemplo: velocidade de administração, quantidade da dose). Se necessário, podem ser administradas doses subsequentes de acordo com a necessidade individual. Cuidados especiais devem ser adotados para pacientes com comprometimento da função respiratória.

### Adultos

A injeção I.V. de **Dormire®** 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 mg a 2,5 mg, administrada cinco a dez 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 e ser administrada cinco a dez minutos antes do início do procedimento. Doses adicionais de 0,5 mg a 1 mg podem ser administradas, se necessário. Uma vez que nesses pacientes o pico do efeito pode

ser atingido menos rapidamente, doses adicionais de **Dormire**<sup>®</sup> devem ser tituladas muito lenta e cuidadosamente. Geralmente, não é necessária dose total maior que 3,5 mg.

### **Crianças**

#### **Intramuscular (crianças de 1 até 15 anos de idade)**

Em crianças, a dose é 0,05 a 0,15 mg/kg, administrada cinco a dez minutos antes do início do procedimento. Geralmente não é necessária dose total maior que 10 mg. Essa via de administração somente deve ser utilizada em casos excepcionais. A administração retal é preferível, pois a injeção intramuscular pode ser dolorosa. Em pacientes pediátricos com menos de 15 kg de peso corpóreo, soluções de midazolam com concentração superior a 1 mg/mL não são recomendadas. Soluções mais concentradas devem ser diluídas para 1 mg/mL.

#### **Intravenosa**

**Dormire**<sup>®</sup> deve ser titulado lentamente até o efeito clínico desejado. A dose inicial de **Dormire**<sup>®</sup> deve ser administrada em dois a três minutos. Deve-se esperar um tempo adicional de dois a cinco minutos para avaliar completamente o efeito sedativo antes de iniciar um procedimento ou repetir a dose. Se for necessária sedação complementar, continuar a titular com pequenos incrementos até que o nível apropriado de sedação seja alcançado. Bebês e crianças pequenas menores que 5 anos de idade podem requerer doses substancialmente mais altas que crianças de mais idade e adolescentes.

**Pacientes pediátricos menores que 6 meses de idade:** informações limitadas estão disponíveis para pacientes pediátricos não entubados menores de 6 meses de idade. Pacientes pediátricos de menos de 6 meses de idade são particularmente vulneráveis à obstrução de vias aéreas e à hipoventilação. Desse modo, o uso de midazolam para sedação em crianças com menos de 6 meses de idade não é recomendado, a menos que os benefícios sejam superiores aos riscos. Nesses casos, a titulação com pequenos incrementos até o efeito clínico e monitoração cuidadosa são essenciais.

**Pacientes pediátricos de 6 meses a 5 anos de idade:** doses iniciais 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 de 0,025 a 0,05 mg/kg. Uma dose total até de 0,4 mg/kg e até um máximo de 10 mg. Sedação prolongada e risco de hipoventilação podem estar associados ao uso de doses maiores.

**Pacientes pediátricos de 13 a 16 anos de idade:** devem ser consideradas as mesmas doses utilizadas por adultos.

#### **Retal (crianças maiores que 6 meses de idade)**

A dose total de **Dormire**<sup>®</sup> varia de 0,3 a 0,5 mg/kg. A dose total deve ser administrada em uma única aplicação e deve-se evitar a administração retal repetida. O uso em crianças menores que 6 meses de idade não é recomendado, uma vez que dados disponíveis nessa população são limitados. Administração retal da solução da ampola é realizada por meio de um aplicador de plástico fixado no bico da seringa. Se o volume a ser administrado for muito pequeno, pode-se adicionar água a um volume total de 10 mL.

#### **Anestesia – Pré-medicação**

**Pré-medicação:** **Dormire**<sup>®</sup> administrado lentamente antes de um procedimento produz sedação (indução do sono ou sonolência e alívio da apreensão) e comprometimento da memória pré-operatória.

**Dormire**<sup>®</sup> pode também ser administrado em combinação com anticolinérgicos. Para essa indicação, **Dormire**<sup>®</sup> deve ser administrado por via I.V. ou I.M., profundamente dentro de uma grande massa muscular, 20 a 60 minutos antes da indução anestésica.

### **Adultos**

Para sedação pré-operatória (indução do sono ou sonolência e alívio da apreensão) e para comprometer a memória de eventos pré-operatórios, a dose de baixo risco recomendada para adultos (estado físico ASA I e II, pacientes abaixo de 60 anos) é de 1 a 2 mg I.V., repetida quando necessário, ou 0,07 a 0,1 mg/kg I.M.

A dose deve ser reduzida e individualizada quando **Dormire**<sup>®</sup> é administrado a idosos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou com doenças crônicas. A dose inicial recomendada I.V. é de 0,5 mg e deve ser lentamente aumentada caso necessário. Aguarde dois ou três minutos para avaliar os efeitos entre as doses. A dose de 0,025 a 0,05 mg/kg I.M. é recomendada quando não há administração concomitante de narcóticos. A dose habitual é de 2 a 3 mg.

Em pacientes acima de 70 anos, **Dormire**<sup>®</sup> I.M. deve ser administrado cautelosamente, sob observação contínua, porque pode ocorrer sonolência excessiva.

### **Crianças**

#### **Intramuscular (crianças de 1 a 15 anos de idade)**

Em crianças entre 1 e 15 anos, são necessárias doses proporcionalmente mais altas que em adultos em relação ao peso corpóreo. A dose média de 0,08 a 0,2 mg/kg de **Dormire**<sup>®</sup> administrada via I.M. tem mostrado ser efetiva e segura. É recomendado que **Dormire**<sup>®</sup> seja administrado profundamente em uma grande massa muscular, 30 a 60 minutos antes da indução anestésica.

#### **Retal (crianças acima de 6 meses)**

A dose total de **Dormire**<sup>®</sup>, geralmente de 0,4 mg/kg, variando de 0,3 a 0,5 mg/kg, deve ser administrada 20 a 30 minutos antes da indução anestésica. A administração retal da solução da ampola é realizada por meio de um aplicador de plástico fixado no bico da seringa. Se o volume a ser administrado for muito pequeno, pode-se adicionar água ao volume total de 10 mL.

### **Indução anestésica**

#### **Adultos**

Se **Dormire**<sup>®</sup> injetável for usado para indução de anestesia antes de outros agentes anestésicos serem administrados, a resposta individual é variável. A dose deve ser titulada até o efeito desejado de acordo com a idade e o estado clínico do paciente. Quando **Dormire**<sup>®</sup> injetável é usado antes de outros agentes I.V. para indução anestésica, a dose inicial de cada agente pode ser significativamente reduzida, para apenas 25% da dose usual inicial dos agentes usados isoladamente.

O nível desejável de anestesia é atingido por titulação escalonada e cautelosa. A dose de indução I.V. de **Dormire**<sup>®</sup> 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 dois minutos entre os sucessivos incrementos.

#### **Adultos abaixo de 60 anos**

Em adultos abaixo de 60 anos hígidos, geralmente é suficiente uma dose de 0,2 mg/kg, administrada I.V. em 20 a 30 segundos, com intervalo de dois minutos para o efeito. Uma dose inicial de 0,2 mg/kg é recomendada para pacientes idosos cirúrgicos de baixo risco (ASA I e II). Em alguns pacientes com doença sistêmica grave ou debilidade, pode ser suficiente uma dose ainda menor.

Em adultos não pré-medicados, com idade abaixo de 60 anos, a dose pode ser mais alta (0,3 a 0,35 mg/kg), administrada I.V. em 20 a 30 segundos, com intervalo de aproximadamente dois minutos para efeito. Se necessário, para completar a indução, pode ser usado incremento de, aproximadamente, 25% da dose inicial do paciente. Em vez disso, a indução pode ser completada com anestésicos líquidos voláteis inalatórios. Em casos resistentes, uma dose total de 0,6 mg/kg pode ser usada para indução, mas essas doses elevadas podem prolongar a recuperação.

#### **Adultos acima de 60 anos e / ou criticamente doentes e / ou com alto risco**

Em pacientes idosos não pré-medicados, a dose inicial recomendada de **Dormire**<sup>®</sup> injetável para indução é de 0,15

- 0,2 mg/kg. Em pacientes pré-medicados, a dose de **Dormire**<sup>®</sup> por administração intravenosa é de 0,05 a 0,15/kg administrada em 20 a 30 segundos. Deve-se aguardar dois minutos para avaliação do efeito.

### **Crianças**

**Dormire**<sup>®</sup> não é recomendado para a indução de anestesia em crianças, já que a experiência é limitada.

### **Componente sedativo em combinação com anestesia**

#### **Adultos**

**Dormire**<sup>®</sup> pode ser administrado como um componente sedativo em combinação com anestesia, com uso de pequenas doses I.V. intermitentes (média de 0,03 a 0,1 mg/kg) ou infusão I.V. 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**

A utilização de **Dormire**<sup>®</sup> como componente sedativo em combinação com anestesia é restrita aos adultos, pois a experiência com crianças é limitada.

### **Sedação intravenosa na unidade de terapia intensiva**

O nível desejável de sedação é alcançado por titulação escalonada de **Dormire**<sup>®</sup> I.V., por infusão contínua ou *bolus* intermitente, de acordo com a necessidade clínica, o estado físico, a idade e a medicação concomitante (vide “Interações medicamentosas”).

#### **Adultos**

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

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

Em pacientes hipovolêmicos, com vasoconstrição e hipotermia, a dose inicial deve ser reduzida ou omitida.

Quando **Dormire**<sup>®</sup> é usado com analgésicos potentes, esses analgésicos devem ser administrados inicialmente, de modo que o efeito sedativo de **Dormire**<sup>®</sup> possa ser titulado com segurança, somado à sedação causada pelo analgésico.

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

### **Crianças**

Em recém-nascidos pré-termo, recém-nascidos de termo e pacientes pediátricos com menos de 15 kg de peso corpóreo, soluções de midazolam com concentração superior a 1 mg/mL não são recomendadas. Soluções mais concentradas devem ser diluídas para 1 mg/mL.

### **Crianças acima de 6 meses de idade**

Em pacientes entubados e ventilados, uma dose de ataque de 0,05 a 0,2 mg/kg I.V. deve ser administrada em, no mínimo, dois ou três minutos, para estabelecer o efeito clínico desejado. **Dormire**<sup>®</sup> não deve ser administrado rapidamente por meio de injeção intravenosa. A dose de ataque é seguida por infusão contínua I.V. de 0,06 a 0,12 mg/kg/h (1 a 2 microgramas/kg/min). A velocidade de infusão pode ser aumentada ou diminuída (geralmente em 25% do inicial ou da taxa de infusão subsequente) de acordo com a necessidade ou doses I.V. suplementares de **Dormire**<sup>®</sup> podem ser administradas para aumentar ou manter o efeito desejado.

Quando se iniciar a infusão intravenosa com **Dormire**<sup>®</sup> 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 **Dormire**<sup>®</sup> e necessitam de monitoração cuidadosa da frequência respiratória e saturação de oxigênio.

### **Crianças até 6 meses de idade**

**Dormire**<sup>®</sup> pode ser administrado como uma infusão I.V. contínua, iniciando com 0,03 mg/kg/h (0,5 microgramas/kg/min) em neonatos com idade menor ou igual a 32 semanas ou 0,06 mg/kg/h (1 micrograma/kg/min) em neonatos com mais de 32 semanas. Doses intravenosas iniciais não devem ser usadas em neonatos. Até certo ponto a infusão pode correr mais rapidamente nas primeiras horas, para estabelecer níveis plasmáticos terapêuticos. A taxa de infusão deve ser cuidadosa e frequentemente reavaliada, particularmente após as primeiras 24 horas, no sentido de administrar a menor dose efetiva possível e reduzir o potencial para acúmulo de droga.

### **Instruções posológicas especiais**

#### **Pacientes com insuficiência renal**

Em pacientes com insuficiência renal grave, **Dormire**<sup>®</sup> pode ser acompanhado de sedação mais pronunciada e prolongada, possivelmente incluindo depressão respiratória e cardiovascular clinicamente relevante. **Dormire**<sup>®</sup> deve, portanto, ser doseado cuidadosamente nesses pacientes e titulado para o efeito desejado.

#### **Pacientes com insuficiência hepática**

Os efeitos clínicos em pacientes com insuficiência hepática podem ser mais intensos e prolongados. A dose de midazolam pode precisar ser reduzida e os sinais vitais devem ser monitorados (vide “Advertências e Precauções” e “Características Farmacológicas”).

### **Dormire**<sup>®</sup> comprimidos

#### **Este medicamento não deve ser partido 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, **Dormire**<sup>®</sup> comprimidos deve ser ingerido imediatamente com um pouco de água antes de deitar.

**Dormire**<sup>®</sup> comprimidos pode ser tomado em qualquer horário, desde que se assegure que o paciente terá, no mínimo, de sete a oito horas de sono não interrompido.

### **Dose padrão**

**Adultos:** 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.

### **Medicação pré-operatória**

No período pré-operatório, **Dormire**<sup>®</sup> comprimidos deve ser administrado 30 a 60 minutos antes do procedimento.

### **Instruções posológicas especiais**

#### **Pacientes com insuficiência respiratória crônica**

Este grupo de pacientes pode ser mais sensível aos eventos adversos de **Dormire**<sup>®</sup>, e uma redução de dose pode ser necessária. Caso seja preciso administrar uma dose de 7,5 mg, **Dormire**<sup>®</sup> não poderá ser prescrito pois não é

recomendado partir o comprimido revestido de 15 mg, não sendo possível ajustar a dose.

#### **Pacientes idosos e/ou debilitados**

Por o efeito sedativo ser mais pronunciado em pacientes idosos, eles podem ter em risco aumentado de depressão cardiorrespiratória. Assim, **Dormire**<sup>®</sup> deve ser usado com muita cautela em pacientes idosos e, se necessário, deve-se considerar uma redução da dose (vide “Características Farmacológicas”). Caso seja preciso administrar uma dose de 7,5 mg, **Dormire**<sup>®</sup> não poderá ser prescrito pois não é recomendado partir o comprimido revestido de 15 mg, não sendo possível ajustar a dose.

#### **Pacientes com insuficiência hepática**

Pacientes com insuficiência hepática grave não devem ser tratados com **Dormire**<sup>®</sup> comprimidos (vide “Contraindicações”). Em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, cuja dose de 7,5 mg não deve ser excedida, **Dormire**<sup>®</sup> não poderá ser prescrito pois não é recomendado partir o comprimido revestido de 15 mg, não sendo possível ajustar a dose. (vide “Características Farmacológicas”).

#### **Pacientes com insuficiência renal**

Em pacientes com insuficiência renal grave, **Dormire**<sup>®</sup> pode ser acompanhado por sedação mais pronunciada e prolongada, possivelmente incluindo depressão respiratória e cardiovascular clinicamente relevante. **Dormire**<sup>®</sup> deve, portanto, ser doseado cuidadosamente nesses pacientes e titulado para o efeito desejado. Em pacientes para os quais a menor dose deve ser considerada (7,5 mg), **Dormire**<sup>®</sup> não poderá ser prescrito pois não é recomendado partir o comprimido revestido de 15 mg, não sendo possível ajustar a dose (vide “Características Farmacológicas”).

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## **9 . REAÇÕES ADVERSAS**

Os seguintes efeitos adversos têm sido relatados com **Dormire**<sup>®</sup> solução injetável:

**Distúrbios do sistema imune:** reações de hipersensibilidade generalizada (reações de pele, reações cardiovasculares, broncoespasmo), choque anafilático e angioedema.

Foi observada dor no Peito como sinal de uma reação de hipersensibilidade grave, conhecida como síndrome de Kounis.

**Distúrbios psiquiátricos:** estado de confusão, desorientação, distúrbios emocionais e do humor. Mudanças na libido foram relatados ocasionalmente. Reações paradoxais, tais como inquietação, agitação, irritabilidade, movimentos involuntários (incluindo movimentos tônico-clônicos e tremor muscular), hiperatividade, nervosismo, hostilidade, raiva, agressividade, ansiedade, pesadelos, sonhos anormais, alucinações, psicose, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos, excitação e agressividade paradoxal foram relatados, particularmente em crianças e idosos.

**Dependência:** o uso de **Dormire**<sup>®</sup>, mesmo em doses terapêuticas, pode levar ao desenvolvimento de dependência física. Após administração I.V. prolongada, a descontinuação, especialmente a descontinuação abrupta do produto, pode ser acompanhada de sintomas de abstinência, incluindo convulsões de abstinência. Abuso foi reportado em politoxicod dependência.

**Distúrbios do sistema nervoso:** sedação prolongada, redução da atenção, cefaleia, tontura, ataxia, sedação pós-operatória e amnésia anterógrada, cuja duração é diretamente relacionada com a dose. A amnésia anterógrada pode ainda estar presente no final do procedimento e, em casos isolados, amnésia prolongada tem sido relatada. Foram relatadas convulsões em lactentes prematuros e neonatos.

**Distúrbios cardíacos:** eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos

têm incluído parada cardíaca, hipotensão, bradicardia e efeitos vasodilatadores. A ocorrência de incidentes com risco à vida é mais provável em adultos com mais de 60 anos de idade e naqueles com insuficiência respiratória preexistente ou comprometimento da função cardíaca, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando se administra uma dose elevada (vide “Advertências e Precauções”).

**Distúrbios respiratórios:** eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos incluem depressão respiratória, apneia, parada respiratória, dispneia, laringoespasmos. A ocorrência de incidentes com risco à vida é mais provável em adultos com mais de 60 anos de idade e naqueles com insuficiência respiratória preexistente ou comprometimento da função cardíaca, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando uma alta dose é administrada (vide “Advertências e Precauções”).

**Distúrbios do sistema gastrointestinal:** náusea, vômito, constipação e boca seca.

**Distúrbios da pele e anexos:** *rash* cutâneo, urticária e prurido.

**Reações locais e gerais:** eritema e dor no local de aplicação da injeção, tromboflebite e trombose.

**Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos:** existem relatos de quedas e fraturas em pacientes sob uso de benzodiazepínicos. O risco é maior em pacientes recebendo, concomitantemente, sedativos (incluindo bebidas alcoólicas) e em pacientes idosos.

**Os seguintes efeitos adversos podem ocorrer em associação a maleato de midazolam comprimidos:**

**Distúrbios do sistema imunológico:** Reações de hipersensibilidade e angioedema podem ocorrer em indivíduos suscetíveis.

Foi observada dor no peito como sinal de uma reação de hipersensibilidade grave, conhecida como síndrome de Kounis.

**Distúrbios psiquiátricos:** estado de confusão, desorientação, embotamento emocional, distúrbio emocional e do humor. Esses fenômenos ocorreram predominantemente no início do tratamento e geralmente, desaparecem na administração das doses seguintes. Mudanças da libido foram reportadas ocasionalmente.

Depressão: depressão preexistente pode ser agudizada com o uso de benzodiazepínicos.

Reações paradoxais, como inquietação, agitação, hiperatividade, nervosismo, ansiedade, irritabilidade, agressividade, raiva, pesadelos, sonhos anormais, alucinações, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos podem ocorrer. Nesse caso, o uso do medicamento deve ser descontinuado. A ocorrência desses efeitos é mais provável em idosos.

Dependência: o uso mesmo em doses terapêuticas pode ocasionar o desenvolvimento de dependência física: a descontinuação abrupta do tratamento pode resultar em sintomas de abstinência ou rebote, incluindo insônia, alteração do humor, ansiedade e inquietação (vide “Advertências e Precauções”). Dependência psicológica pode ocorrer. Abuso tem sido relatado em pacientes com história de abuso de múltiplas drogas.

**Distúrbios do sistema nervoso:** sonolência diurna, cefaleia, tontura, diminuição do estado de alerta, ataxia. Esses fenômenos podem ocorrer principalmente no início da terapia e geralmente desaparecem após doses repetidas.

Quando utilizado como pré-medicação, este medicamento pode contribuir para a sedação pós-operatória.

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

**Distúrbios oftalmológicos:** diplopia. Este fenômeno ocorre predominantemente no início da terapia e geralmente desaparece nas próximas doses.

**Distúrbios gastrointestinais:** distúrbios gastrointestinais foram ocasionalmente reportados.

**Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:** reações da pele foram ocasionalmente reportadas.

**Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo:** fraqueza muscular. Este fenômeno ocorre predominantemente no início da terapia desaparecendo, geralmente, depois de repetidas doses.

**Distúrbios gerais e no local da administração:** fadiga. Este fenômeno ocorre predominantemente no início da terapia desaparecendo, geralmente, depois de repetidas doses.

**Lesões, envenenamento e complicações de procedimentos:** Existem relatos de quedas e fraturas em pacientes sob uso de benzodiazepínicos. O risco é maior em pacientes recebendo, concomitantemente, sedativos (incluindo bebidas alcoólicas) e em pacientes idosos.

**Distúrbios respiratórios:** depressão respiratória foi reportada.

**Distúrbios cardíacos:** insuficiência cardíaca, incluindo parada cardíaca, foi reportada.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10 . SUPERDOSE

### Sintomas

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

### Tratamento

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

Caso **Dormire**<sup>®</sup> tenha sido administrado oralmente, deve-se evitar a absorção adicional por meio de um método apropriado, como o tratamento com carvão ativado, por período de uma a duas horas. Se o carvão ativado for usado, é imperativo proteger as vias aéreas em pacientes sonolentos. Em caso de ingestão mista, pode-se considerar uma lavagem gástrica. Entretanto, esse procedimento não deve ser uma medida rotineira.

Se a depressão do SNC for grave, considerar o uso de flumazenil, um antagonista benzodiazepínico, que deve ser administrado sob rigorosas condições de monitoramento. 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.**

### III – DIZERES LEGAIS

**Registro: 1.0298.0143**

**Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº10.446**

**SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918**

**Dormire<sup>®</sup> solução injetável é de USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.**

**Injetável:**

**Registrado por: CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP

CNPJ 44.734.671/0001-51

**Produzido por: Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

Avenida Nossa Senhora da Assunção, 574 – São Paulo – SP

**Indústria Brasileira**

**Produzido por: Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

Avenida das Quaresmeiras, 451 – Pouso Alegre – MG

**Indústria Brasileira**

**Comprimido revestido:**

**Registrado e Produzido por:**

**CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.**

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP

CNPJ 44.734.671/0001-51

**Indústria Brasileira**

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 27/03/2026.**

**R\_0143\_10**



**Anexo B**  
**Histórico de alteração da bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
-----	-----	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?  VPS 9. Reações adversas	VP / VPS	15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10 1 MG/ML SOL INJ IV/IM/ RET CX 10 E 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ IV/IM/ RET CX 10 E 50 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ IV/IM/ RET CX 10 E 50 AMP VD AMB X 10ML
27/03/2026	0297734/26-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	VP 1. Para que este medicamento é indicado? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? III – Dizeres Legais  VPS 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas III - Dizeres Legais	VP/VPS	15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10 1 MG/ML SOL INJ IV/IM/ RET CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ IV/IM/ RET CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ IV/IM/ RET CX 10 AMP VD AMB X 10ML

22/08/2023	0883855/23-2	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/07/2023	0779980/23-2	11042- Inclusão de local de fabricação do medicamento estéril	27/07/2023	III – DIZERES LEGAIS	VPS	1 MG/ML SOL INJ IV/IM/ RET CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ IV/IM/ RET CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ IV/IM/ RET CX 10 AMP VD AMB X 10ML
11/03/2021	0957925/21-7	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML
06/07/2020	2170199/20-7	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	8 . POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
23/06/2020	1996330/20-1	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I -IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO (APRESENTAÇÕES) 8 - POSOLOGIA E MODO DE USAR 9 - REAÇÕES ADVERSAS	VPS	15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML
12/07/2019	0616701/19-2	10450 – SIMILAR– Notificação deAlteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML

									15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10	
02/07/2019	0579848/19-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----		VPS: 3 - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS VP: I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML 15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
21/02/2019	0165212/19-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----		VPS: I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS VP: I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML 15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
31/10/2018	1049233/18-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2016	1877252/16-8	Alteração de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	01/10/2018		III – DIZERES LEGAIS	VPS VP	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML
21/08/2018	0825148/18-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/08/2012	0636352/12-1	10206 – SIMILAR - Alteração maior de excipiente	09/07/2018		I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP VPS	15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
28/12/2017	2324339/17-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	-----	-----	-----	-----		VPS e VP: I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VPS VP	15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10

		RDC 60/12							
15/12/2017	2290800/17-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	VPS: 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERÇAS VP: 8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VPS VP	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML 15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
31/07/2017	1596346/17-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML
19/07/2017	1499232/17-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I- Identificação do Medicamento	VP VPS	1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML
08/06/2017	1134946/17-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I- Identificação do Medicamento	VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML
18/05/2017	0929264171	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	VPS: Características Farmacológicas Contraindicações Adivertencias e Precauções Interações Medicamentosas Posologia e modo de usar Reações Adversas VP: Como este medicamento funciona? Quando não devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento	VPS VP	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML 15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10

							pode me causar?		
09/12/2016	2582949/16-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I- Identificação do medicamento 5- Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP VPS	15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
04/07/2016	2026139/16-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	8- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML 15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10
06/03/2014	0162121/14-1	10457 – SIMILAR – Notificação de Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à Bula Padrão de Dormonid <sup>®</sup> (Roche), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 06/09/2013	VP VPS	5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 3 ML 1 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX C/ 50 AMP VD AMB X 10 ML 1 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 5 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 3 ML 5 MG/ML SOL INJ CX 10 AMP VD AMB X 10 ML 15 MG COM CT 2 BL AL PLAST INC X 10

**Dormire<sup>®</sup>**  
**(cloridrato de midazolam)**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**Solução oral**  
**2 mg/mL**

**BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE**

## **I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**DORMIRE®**

**cloridrato de midazolam**

### **APRESENTAÇÕES**

Embalagens contendo 12 frascos com 10 mL de solução acompanhados de 12 dosadores oralpack.

### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES**

#### **Composição:**

##### **Cada mL da solução contém:**

cloridrato de midazolam..... 2,2239 mg\*

\* equivalente a 2,0 mg de midazolam

veículo q.s.p. .... 1 mL

Excipientes: sorbitol, glicerol, ácido cítrico, citrato de sódio, benzoato de sódio, sucralose, edetato de sódio, corante vermelho ponceau, aroma de morango, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água purificada.

## **II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE:**

### **1. INDICAÇÕES**

O Dormire® solução é indicado para uso em pacientes adultos e pediátricos acima de 6 meses como sedativo, ansiolítico e para produção de amnésia antes de procedimentos diagnósticos, terapêuticos ou endoscópicos, ou antes de indução de anestesia.

O Dormire® solução é indicado para uso somente em ambiente hospitalar ou ambulatorial e não para uso crônico ou domiciliar (ver item “5.AVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

O midazolam é associado com alta incidência de diminuição completa ou parcial de memória pelas horas subsequentes.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Estudos demonstram que o midazolam produz amnésia, ansiólise e sedação significativas no pós-operatório.

Em estudo de farmacodinâmica, duplo-cego, utilizando 85 pacientes pediátricos com idades entre 06 meses a 16 anos submetidos a procedimentos invasivos, os parâmetros avaliados foram: pontuação da sedação usando uma escala de 5 pontos; registros da ansiedade numa escala de 4 pontos no momento da separação dos responsáveis, e quando aplicável, no momento da indução da anestesia com máscara. Houve aceitação da medicação em 99% dos pacientes. A sedação foi satisfatória em 81% dos pacientes. Os autores demonstraram que a administração de midazolam oral a 1,0 mg/kg, nos 30 minutos precedentes à indução ou procedimento pode promover a sedação segura e efetiva desta população.

Marshall J, Rodarte A, Blumer, Khoo KC, Akbari B, Kearns. Pediatric Pharmacodynamics of Midazolam Oral Syrup. Journal of Pharmacology 2000; 40: 578-89.

Para avaliar a eficácia do midazolam, como medicação pré-anestésica em pediatria, foram observados 52 pacientes, divididos em dois grupos, um controle (20 pacientes), e outro medicado (32 pacientes). Ao grupo controle aplicou-se a técnica clássica de persuasão, com brincadeiras e presença dos pais. Ao grupo medicado foi administrado midazolam, por via oral, na dose de 0,4 mg/kg<sup>-1</sup>. Foram avaliados, e comparados, os graus de ansiedade das crianças, antes e após 20 minutos da aplicação de cada uma das técnicas. Foi também avaliada a facilidade de manuseio dos pacientes, durante a indução anestésica.

O grau de ansiedade dos pacientes 20 minutos após a aplicação de ambas as técnicas, mostrou no grupo medicado, um resultado satisfatório de 93,7%, em relação ao grupo controle foi de 35%. Essa diferença é estatisticamente significativa (p < 0,01). Em relação à qualidade de indução, o grupo medicado com midazolam teve uma indução satisfatória em 81,2% dos casos em relação ao grupo-controle em 25% dos casos (p < 0,01). Os resultados demonstraram haver grande eficácia

do midazolam para o uso proposto. Houve, no grupo medicado, significativa diminuição da ansiedade e facilidade de manuseio durante a indução. A via oral foi bem aceita. Não foram constatados efeitos colaterais.

Martins AL, Duane GSS, Martins RS. Midazolam como Medicação Pré-anestésica em Pacientes Pediátricos. Rev Bras Anest. 1991;41:4:241-245.

Foram comparados os efeitos da clonidina por via oral (4 mg / kg) e midazolam (0,5 mg / kg) na sedação pré-anestésica e no perfil de recuperação pós-operatória em crianças durante tonsilectomia com ou sem adenoidectomia. Em um desenho duplo-cego, 134 crianças saudáveis, ASA I-II com idades entre 4-12 anos foram randomizadas para receber uma combinação de clonidina e placebo (Grupo A), ou placebo e midazolam (Grupo B) 60-90 min e 30 min, respectivamente, antes da indução da anestesia.

As crianças do grupo clonidina exibiram ansiedade mais intensa durante a separação e indução da anestesia através de máscara, medida pelos escores de ansiedade pré-operatória de Yale modificada. Eles também apresentaram significativamente pressões arteriais intraoperatórias médias significativamente mais baixas, tempos cirúrgicos, de anestesia, e despertar mais curtos, e menor necessidade de oxigênio suplementar durante a recuperação em comparação com o grupo midazolam. No entanto, o grupo clonidina teve maior necessidade de opioides no pós-operatório, excitação e escores de dor baseados na escala da unidade de cuidados pós-anestésicos do Hospital Infantil do leste de Ontario Fase I máximos.

Não houve diferenças entre os dois grupos nos tempos de rapidez de alta hospitalar, na incidência de vômitos pós-operatórios, nas taxas de internação não previstas, nos escores de dor máxima pós-alta, e na necessidade de analgésicos em 24 h. A percentagem de pais que ficaram completamente satisfeitos com a experiência no pré-operatório da criança foi significativamente maior no grupo midazolam. Não houve diferenças na satisfação dos pais quanto ao período de recuperação. Conclui-se que sob as condições do estudo, o midazolam oral é superior à clonidina oral como medicação pré-anestésica nesta população de pacientes.

Fazi L, Jantzen EC, Rose JB, Kurth CD, Watcha MF. A Comparison of Oral Clonidine and Oral Midazolam as Preanesthetic Medications in the Pediatric Tonsillectomy Patient. Anesth Analg 2001;92:56-61.

Em estudo de metanálise, Zhang et al. em 2011, conseguiram demonstrar que a administração profilática de midazolam (0,2 - 0,5 mg/kg) por via oral, assim como a clonidina por via venosa ou caudal pode reduzir significativamente a ocorrência da agitação induzida pela anestesia com sevoflurano em pacientes pediátricos abaixo de 12 anos.

Zhang C, Li J, Zhao D, Wang Y. Prophylactic Midazolam and Clonidine for Emergence from Agitation in Children After Emergence From Sevoflurane Anesthesia: A Meta-analysis. Clin Ther. 2013;35:1622-1631.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Farmacodinâmica**

As propriedades farmacodinâmicas do midazolam, um benzodiazepínico de ação curta, e seus metabólitos ativos são similares as de outros medicamentos da classe e incluem efeitos sedativo-hipnóticos, ansiolíticos e amnésicos. Os efeitos farmacológicos parecem resultar de interações reversíveis com os receptores de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório no Sistema Nervoso Central (SNC). A ação de midazolam é prontamente revertida pelo antagonista flumazenil.

#### **Farmacocinética**

O midazolam é rapidamente absorvido após administração oral, com as concentrações plasmáticas máximas de uma dose ocorrendo dentro de 20 a 50 minutos. O fármaco está sujeito a um considerável metabolismo de primeira passagem intestinal e hepático e a biodisponibilidade absoluta da solução oral em pacientes pediátricos é de cerca de 36%.

O efeito dos alimentos não foi testado utilizando a solução oral de cloridrato de midazolam. Quando um comprimido de 15 mg de midazolam oral foi administrado em adultos junto a alimentos, a absorção e eliminação não foram afetadas. Vale ressaltar que a ingestão de alimentos é geralmente contraindicada para pacientes que irão passar por procedimentos de sedação.

Em pacientes adultos e pediátricos com idade superior a um ano, a ligação do midazolam às proteínas plasmáticas, principalmente a albumina, é de aproximadamente 97%. Em voluntários saudáveis,  $\alpha$ -hidroximidazolam (principal metabólito de midazolam) liga-se em torno de 89%. O volume de distribuição de midazolam varia de 1 a 2,5 L/kg e pode aumentar em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica, ou em pacientes obesos devido a lipofilicidade de midazolam. Em pacientes pediátricos (6 meses a <16 anos) que receberam dose intravenosa de 0,15 mg/kg de midazolam, o volume de distribuição do *steady state* variou de 1,24 a 2,02 L/kg.

O midazolam é metabolizado principalmente no fígado e no intestino pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 para o seu metabólito farmacologicamente ativo, o  $\alpha$ -hidroximidazolam. Também há, em caráter minoritário, a formação de dois metabólitos, o 4-hidróxi (cerca de 3%) e 1,4-dihidróxi (cerca de 1%). Os metabólitos do midazolam são excretados na urina, na forma de conjugados de glicuronídeos. A excreção renal de midazolam é de 45% a 57% e o *clearance* corporal total pode variar de 0,25 a 0,54 L/hr/kg.

A meia-vida de eliminação média de midazolam varia de 2,2 a 6,8 horas após doses orais unitárias de 0,25, 0,5 e 1 mg/kg de midazolam (solução oral de cloridrato de midazolam). Resultados similares (variação de 2,9 - 4,5 horas) para a meia-vida média de eliminação foram observados após a administração intravenosa (IV) de 0,15 mg/kg de midazolam em pacientes pediátricos (<6 meses a 16 anos de idade). No mesmo grupo de pacientes que recebeu dose de 0,15 mg/kg IV, a média do *clearance* total variou de 9,3 - 11 mL/min/kg.

Estudos sugerem uma variabilidade interindividual na farmacocinética do fármaco em crianças, podendo estar relacionada às distintas faixas etárias, o que torna necessária a individualização das doses.

**Tabela 1** Farmacocinética do Cloridrato de Midazolam Após Administração de Dose Oral Única

Nº de Indivíduos/idade	Dose mg/kg	T <sub>max</sub> hora	C <sub>max</sub> ng/mL	T ½ hora	ASC <sub>0-∞</sub> ng. h/mL
6 meses a < 2 anos de idade					
1	0,25	0,17	28,0	5,82	67,6
1	0,50	0,35	66,0	2,22	152
1	1,00	0,17	61,2	2,97	224
2 a < 12 anos de idade					
18	0,25	0,72 ± 0,44	63,0 ± 30,0	3,16 ± 1,50	138 ± 89,5
18	0,50	0,95 ± 0,53	126 ± 75,8	2,71 ± 1,09	306 ± 196
18	1,00	0,88 ± 0,99	201 ± 101	2,37 ± 0,96	743 ± 642
12 a < 16 anos de idade					
4	0,25	2,09 ± 1,35	29,1 ± 8,2	6,83 ± 3,84	155 ± 84,6
4	0,50	2,65 ± 1,58	118 ± 81,2	4,35 ± 3,31	821 ± 568
2	1,00	0,55 ± 0,28	191 ± 47,4	2,51 ± 0,18	566 ± 15,7

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

O Dormire® solução é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

Os benzodiazepínicos são contraindicados para pacientes com glaucoma de ângulo estreito. Os benzodiazepínicos podem ser usados em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, somente se estiverem recebendo terapia apropriada.

**Este medicamento é contraindicado para o uso em pacientes com glaucoma de ângulo estreito e com hipersensibilidade aos componentes da fórmula do Dormire® solução.**

**Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Dormire® solução só deve ser administrado em hospitais ou ambulatórios, incluindo-se consultórios médicos e odontológicos, que possam realizar a monitorização contínua da função respiratória e cardíaca durante o procedimento e período de recuperação. O Dormire® solução nunca deve ser utilizado sem a individualização das doses.

Os pacientes devem ser continuamente monitorizados em relação aos sinais precoces de hipoventilação, obstrução das vias aéreas ou apneia, através de meios de detecção como a oximetria de pulso. Estas complicações podem progredir para hipóxia e/ou parada cardíaca a não ser que medidas efetivas sejam adotadas imediatamente.

Deve haver disponibilidade imediata de oxigênio, medicamentos para ressuscitação, o agente reversor específico flumazenil e equipamentos de ventilação e intubação, adequados para a idade e tamanho do paciente, assim como pessoal treinado e habilitado no seu uso. A administração de Dormire® solução deve somente ser realizada em pacientes que puderem ser diretamente monitorizados e observados por um profissional da saúde.

### **Uso concomitante com inibidores ou indutores da isoenzima CYP3A4**

A profundidade e duração dos efeitos do Dormire® solução são alteradas quando este é usado concomitantemente a inibidores ou indutores da isoenzima CYP3A4. A coadministração do midazolam oral em pacientes em tratamento com cetoconazol, itraconazol e saquinavir, resultou em grande aumento na C<sub>max</sub> e ASC do midazolam devido à diminuição no *clearance* plasmático do midazolam. Devido ao potencial para intensificar e prolongar a sedação e a depressão respiratória, Dormire® somente deverá ser coadministrado a esses medicamentos se for absolutamente necessário e com equipamento apropriado e pessoal disponível para controle de insuficiência respiratória. Pacientes que utilizam inibidores da CYP3A4 devem ser tratados com a menor dose recomendada de Dormire® solução e o médico deve esperar um efeito mais intenso e prolongado do medicamento.

### **Reações adversas respiratórias e uso concomitante com depressores do SNC**

Pacientes com alterações da anatomia do aparelho respiratório, doença cardíaca congênita cianótica, sepse ou doença pulmonar grave estão mais propensos a reações respiratórias.

Ocorreram reações adversas respiratórias sérias após a administração de midazolam oral, mais frequentemente quando este foi utilizado junto a outros depressores do Sistema Nervoso Central (SNC), como barbitúricos, álcool, narcóticos, agonistas opioides, sedativos e anestésicos. Esses eventos incluem: hipoventilação, depressão respiratória, obstrução das vias aéreas, dessaturação de oxigênio e hipóxia, apneia e, raramente, parada respiratória e/ou cardíaca.

Os pacientes pediátricos com maior risco cirúrgico podem necessitar de doses menores, mesmo sem a coadministração de medicamentos depressores do SNC. Pacientes pediátricos com comprometimento cardíaco ou respiratório podem ser mais sensíveis ao efeito depressor respiratório do Dormire®. Os pacientes pediátricos em procedimentos envolvendo as vias aéreas superiores, tais como endoscopia superior ou cuidados odontológicos, são particularmente vulneráveis a episódios de dessaturação e hipoventilação, devido à obstrução parcial das vias aéreas.

A eficácia e segurança de midazolam estão relacionadas com a dose administrada ao paciente, seu estado clínico e o uso de medicamentos concomitantes capazes de deprimir o SNC. Os efeitos esperados podem variar de sedação moderada a níveis profundos de sedação com perda potencial dos reflexos protetores, particularmente quando coadministrado com depressores do SNC. Recomenda-se vigilância para detecção precoce dos eventos acima.

### **Reações paradoxais**

Reações como agitação, movimentos involuntários (incluindo movimentos tônicos/clônicos e tremor muscular), hiperatividade e combatividade foram descritas para pacientes adultos e pediátricos. Assim, deve ser considerada a possibilidade de reações paradoxais. Se essas reações ocorrerem, a resposta a cada dose administrada de Dormire® solução e todos os outros medicamentos, incluindo-se os anestésicos locais, deve ser avaliada antes do procedimento. Foi relatada a reversão dessas respostas, com o uso de flumazenil, tanto em pacientes adultos como em pediátricos.

## **Amnésia**

Dormire® solução causa amnésia (efeito frequentemente desejável antes e durante procedimentos cirúrgicos) usualmente nas primeiras horas após a ingestão do medicamento. Antes de administração de Dormire®, os pacientes devem se assegurar que poderão ter um período ininterrupto de sono de sete a oito horas. A diminuição parcial ou completa da memória após o uso de midazolam oral em procedimentos cirúrgicos tem sido demonstrada em vários estudos. A amnésia após o procedimento cirúrgico foi maior quando o midazolam oral foi usado como pré-medicação, do que com o placebo, sendo este fenômeno geralmente considerado um benefício. Em um estudo, 69% dos pacientes que usaram midazolam, não se lembraram da colocação da máscara, contra 6% dos pacientes do grupo placebo.

## **Dependência e Abuso**

Dormire® solução não é indicado para uso crônico.

Os benzodiazepínicos podem causar dependência física, resultando em sintomas de abstinência nos pacientes que fazem a descontinuação abrupta do fármaco. Entre os sintomas de abstinência que ocorrem em pacientes pediátricos estão: distensão abdominal, náusea, vômito e taquicardia.

## **Carcinogênese, Mutagênese e Diminuição de Fertilidade**

### Carcinogênese

O maleato de midazolam foi administrado com dieta a camundongos e ratos por 2 anos em doses de 1, 9 e 80 mg/kg/dia. No grupo da dose mais alta (10 vezes a dose oral mais alta de 1,0 mg/kg, para paciente pediátrico, em base de mg/m<sup>2</sup>), em camundongos fêmeas, houve um aumento significativo na incidência de tumores hepáticos.

Em dose alta (19 vezes a dose pediátrica) em ratos machos, houve um aumento pequeno, mas estatisticamente significativo de tumores benignos de células foliculares tireoidianas.

As doses de 9 mg/kg/dia, de maleato de midazolam (1 a 2 vezes a dose pediátrica) não aumentaram a incidência de tumores em camundongos ou ratos. A patogênese de indução desses tumores não é conhecida. Esses tumores foram encontrados após administração crônica, enquanto que para o uso humano normalmente são administradas doses únicas ou intermitentes.

### Mutagênese

O midazolam não teve atividade mutagênica em *Salmonella typhimurium* (5 cepas bacterianas), nas células de pulmão de hamster Chinês (V79), linfócitos humanos ou em ensaio de micronúcleo realizado em camundongo.

### Diminuição de Fertilidade

O estudo de reprodução em ratos machos e fêmeas não mostrou qualquer diminuição de fertilidade nas doses de até 16 mg/kg/ dia por via oral (3 vezes a dose humana de 1,0 mg/kg, em base de mg/m<sup>2</sup>).

## **Populações Especiais**

### Pacientes com disfunção hepática

A farmacocinética do midazolam é alterada pela doença hepática crônica. Após administração oral de 15 mg de midazolam, a C<sub>max</sub> e os valores de biodisponibilidade foram 43% e 100% mais altos, respectivamente nos pacientes adultos com cirrose hepática, do que em adultos com função hepática normal. O midazolam deverá ser titulado para o efeito desejado em pacientes com doença hepática crônica.

### Pacientes com doença cardíaca

Após administração oral de 7,5 mg de midazolam oral a pacientes adultos com insuficiência cardíaca congestiva, a meia-vida do midazolam foi 43% mais alta do que nos indivíduos controle. Um estudo sugere que a hipercarbia ou hipóxia após a pré-medicação com midazolam oral pode colocar em risco crianças com doença cardíaca congênita e hipertensão pulmonar, embora não se conheçam relatos de crises hipertensivas pulmonares desencadeadas pela pré-medicação.

No estudo, 22 crianças foram pré-medgadas com midazolam oral (0,75mg/kg) ou com administração de morfina por via intramuscular mais escopolamina, antes de reparo eletivo dos defeitos cardíacos congênitos.

Principalmente em pacientes com hipertensão pulmonar, ambos os regimes de pré-medicação aumentaram o PtcCO<sub>2</sub> e diminuíram o SpO<sub>2</sub> e a frequência respiratória.

#### Idosos

A segurança e a eficácia deste medicamento em pacientes idosos não foram completamente estudadas. Portanto, não existem dados disponíveis do regime de doses. Em um estudo em indivíduos idosos administrando-se 7,5 mg de midazolam como pré-medicação, antes da anestesia geral, notou-se 60% de incidência de hipoxemia (pO<sub>2</sub> < 90% por mais que 30 segundos) em algum momento durante o procedimento cirúrgico, contra 15% do grupo não pré-medocado. Até que mais informações estejam disponíveis, recomenda-se que este medicamento não seja utilizado por pacientes idosos.

#### **Gravidez - Categoria de risco D**

Embora Dormire<sup>®</sup> solução não tenha sido estudado em pacientes grávidas, alguns estudos mostraram um aumento no risco de malformação congênita, associado ao uso de fármacos benzodiazepínicos, como o diazepam e o clordiazepóxido. Se o medicamento for usado durante a gravidez a paciente deve ser informada do perigo potencial para o feto.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

#### Trabalho de Parto e Parto

São encontrados em humanos, níveis séricos mensuráveis de midazolam no sangue venoso materno, sangue venoso e arterial do cordão umbilical e no fluido amniótico, indicando a passagem do fármaco para a placenta.

O uso do Dormire<sup>®</sup> solução em obstetrícia não foi avaliado em estudos clínicos. Pelo fato de o midazolam ser transferido para a placenta e porque outros benzodiazepínicos que foram administrados nas últimas semanas de gravidez provocaram depressão no sistema nervoso central de recém-nascidos, o Dormire<sup>®</sup> solução não é recomendado para o uso obstétrico.

#### Lactação

O midazolam é excretado no leite humano, portanto, Dormire<sup>®</sup> deve ser administrado com cautela a lactantes.

**O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.**

#### Uso em Prematuros e Recém-Nascidos

O Dormire<sup>®</sup> solução não foi estudado em pacientes pediátricos com menos de 6 meses, sendo contraindicado nesta população.

#### **Efeito na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas**

A decisão de quando o paciente poderá novamente empenhar-se em atividades que requerem atenção, como operar máquinas perigosas ou dirigir veículos, deve ser individualizada. Testes grosseiros de recuperação dos efeitos do Dormire<sup>®</sup> solução não devem ser confiáveis para prever o tempo de reação sob estresse.

**Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.**

**O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes."**

**Recomenda-se que nenhum paciente opere máquinas perigosas ou dirija veículos, até que os efeitos do fármaco como a sonolência, tenham desaparecido ou mesmo até um dia inteiro após a cirurgia e anestesia.**

**Atenção: Contém o corante vermelho ponceau.**

**Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com midazolam, até o fim dos seus efeitos, devido ao dano que esse medicamento pode causar ao receptor.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Inibidores de Isoenzimas CYP3A4**

O midazolam oral deverá ser administrado com cautela a pacientes tratados com fármacos conhecidamente inibidores do sistema enzimático citocromo P450 3A4 (por exemplo: alguns fármacos da classe dos antimicóticos azólicos, inibidores da protease, antagonista do canal de cálcio e antibióticos macrolídeos). Fármacos como a eritromicina, diltiazem, verapamil, cetoconazol, fluconazol e itraconazol mostraram aumentar significativamente o C<sub>max</sub> e a ASC do midazolam na administração por via oral. Para outros fármacos conhecidamente inibidores de CYP3A4, como o ritonavir e nelfinavir, são esperados efeitos similares nos parâmetros farmacocinéticos do midazolam.

Essas interações de fármacos podem resultar em sedação aumentada e prolongada, devido a diminuição no *clearance* plasmático do midazolam. O ajuste das doses deve ser considerado e o possível prolongamento e aumento de intensidade do efeito devem ser previstos.

#### **Indutores de Isoenzimas CYP3A4**

Estudos em adultos demonstraram que os indutores do citocromo P450, tais como a rifampicina, carbamazepina e fenitoína induzem o metabolismo e causam um decréscimo acentuado no C<sub>max</sub> e na ASC do midazolam oral. Embora estudos clínicos não tenham sido realizados especificamente com fenobarbital, espera-se efeitos similares nos parâmetros farmacocinéticos do midazolam. Deve-se ter cautela quando Dormire<sup>®</sup> solução for administrado a pacientes recebendo estes medicamentos, levando em consideração o ajuste de doses.

#### **Depressores do Sistema Nervoso Central**

Foi relatado um caso de sedação inadequada com hidrato de cloral e depois com midazolam oral, devido à possível interação com metilfenidato administrado cronicamente à uma criança de 2 anos de idade com história de Síndrome de Williams. A dificuldade em atingir uma sedação adequada, pode ter sido o resultado da absorção diminuída dos sedativos, devido aos efeitos gastrintestinais e estimulantes do metilfenidato.

O efeito sedativo do Dormire<sup>®</sup> solução é acentuado pela administração concomitante de medicamentos depressores do sistema nervoso central, particularmente os opioides (por exemplo: morfina, meperidina e fentanila), propofol, cetamina, óxido nitroso, secobarbital e droperidol. Consequentemente, a dose de Dormire<sup>®</sup> solução deve ser ajustada de acordo com o tipo e a quantidade de medicamentos concomitantemente administrados e a resposta clínica desejada.

Não foram observadas interações significativas com pré-medicações comuns (tais como atropina, escopolamina, glicopirrolato, diazepam, hidroxizina e outros relaxantes musculares) ou anestésicos locais, bem como azitromicina, magnésio, nitrendipino e terbinafina.

#### **Alterações de Exames Laboratoriais**

Midazolam não demonstrou interferir com os resultados obtidos em testes de laboratório clínico.

#### **Interações com Álcool**

O álcool tem seu efeito aumentado quando consumido com benzodiazepínicos, portanto, deve-se ter cautela na ingestão simultânea de álcool durante o tratamento com midazolam.

#### **Interação Alimentar**

Dormire<sup>®</sup> solução

não deverá ser ingerido com sucos de frutas cítricas, particularmente *grapefruit* (toranja).

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30°C), protegido da luz.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem.

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

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

#### **Características físicas e organolépticas**

A solução oral é apresentada, límpida, isenta de partículas estranhas, de coloração vermelha e sabor de morango.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Dormire<sup>®</sup> solução não é indicado para uso crônico ou para administração por vias diferentes da recomendada .  
Dormire<sup>®</sup> solução não deve ser utilizado sem a individualização das doses.**

### **Monitoramento**

Dormire<sup>®</sup> solução somente deve ser usado em ambientes hospitalares e ambulatoriais incluindo-se consultórios médicos e odontológicos que possam fornecer monitoramento das funções cardíaca e respiratória, por profissionais especificamente treinados no uso de anestésicos e no controle efetivo dos efeitos respiratórios dos anestésicos, incluindo-se a ressuscitação cardíaca e respiratória do grupo etário em tratamento. Deve ser assegurada a disponibilidade imediata de medicamentos para ressuscitação e equipamentos apropriados de ventilação e intubação adequados para idade e tamanho do paciente, bolsa/válvula/máscara e de pessoal treinado e habilitado no seu uso (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Recomenda-se que o flumazenil esteja imediatamente disponível). Deve-se monitorizar continuamente as funções cardíaca e respiratória do paciente durante o procedimento e recuperação.

A eficácia e a segurança de Dormire<sup>®</sup> solução são relacionadas às doses administradas, estado clínico individual de cada paciente e o uso concomitante de outros medicamentos (ver item “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”). Efeitos antecipados podem variar de sedação leve a níveis profundos de sedação com a perda potencial dos reflexos protetores.

### **Posologia**

Considerar protocolos clínicos e preparo adequado para sedação.

**O Dormire<sup>®</sup> solução é indicado como dose única. Em geral, recomenda-se que a dose seja individualizada e modificada, baseando-se na idade do paciente, nível de ansiedade e necessidade médica.**

Pacientes pediátricos de 6 meses a 16 anos de idade: 0,25 - 0,50 mg/kg em dose única, dependendo do estado clínico e efeito desejado (máximo de 20 mg).

Pacientes pediátricos mais novos (6 meses a 6 anos de idade) e menos cooperativos podem exigir doses superiores à habitual, de até 1 mg/kg (máximo 20 mg), e podem necessitar de monitoramento restrito.

Uma dose de 0,25 mg/kg pode ser suficiente para pacientes mais velhos (6 a 16 anos) ou cooperativos, especialmente se a intensidade antecipada e a duração da sedação for menos crítica.

Para todos os pacientes pediátricos, a dose de 0,25 mg/kg deverá ser considerada, quando o Dormire<sup>®</sup> solução for administrado em pacientes com comprometimento cardíaco ou respiratório, outros pacientes com maior risco cirúrgico, e pacientes que receberam, concomitantemente, narcóticos ou outros depressores do sistema nervoso central.

Em pacientes pediátricos obesos, a dose deverá ser calculada baseando-se no peso corpóreo ideal.

### **Modo de Usar**

#### Inserção do adaptador do frasco

1. Separe o frasco a ser utilizado e um envelope contendo dosador oral e adaptador.
2. Remova a tampa do frasco.
3. Encaixe o adaptador no gargalo do frasco.

#### Uso do dosador oral

1. Remova a tampa do dosador.
2. Insira a ponta do dosador firmemente na abertura do adaptador.
3. Vire o conjunto inteiro (frasco e dosador) de cabeça para baixo.
4. Puxe o êmbolo do dosador até que a quantidade desejada de medicamento seja alcançada.
5. Retorne o conjunto para a posição original e retire cuidadosamente o dosador do frasco.
6. A medicação poderá ser administrada diretamente do dosador ou ser transferida para um copo antes da dispensação.
7. Não misture Dormire<sup>®</sup> solução com nenhum outro líquido antes da dispensação.

Obs.: Se a quantidade de Dormire® solução a ser administrada for superior a 5 mL, repita o procedimento retirando do frasco a dose complementar de medicação.

**Importante:** Utilizar a seringa dosadora para retirar a quantidade necessária para cada paciente. Transferir o conteúdo da seringa dosadora para uma colher ou copo para a administração ao paciente. Lavar cuidadosamente a seringa dosadora com água corrente para a próxima utilização. Caso dispensar a medicação diretamente com a seringa dosadora, inutilizá-la após o uso.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação comum (>1/10): Náusea, vômito, sonolência excessiva, sonolência, dessaturação.

Reações adversas com frequências desconhecidas:

- Sem informações detalhadas: Eletroencefalograma anormal, comprometimento da cognição, movimentos involuntários, sintomas de abstinência que incluem distensão abdominal, náuseas, vômitos e taquicardia.

- Ocorrências: urticária, rash.

- Estudos clínicos: Comportamento anormal (pesadelos, falta de apetite, ansiedade, negativismo e enurese), transtornos psicóticos, depressão respiratória, retirada induzida de Midazolam pode ser a causa do início das convulsões em pacientes de unidade de terapia intensiva.

Reações adversas graves: Parada cardíaca (geralmente em combinação com fármacos depressores do SNC (Sistema Nervoso Central), movimentos involuntários, dessaturação (sangue), parada respiratória, depressão respiratória.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

### Sintomas

As manifestações relatadas de superdose com Dormire® são similares àquelas observadas com outros benzodiazepínicos, incluindo sintomas como sedação, sonolência, confusão, depressão respiratória, coordenação prejudicada, reflexos diminuídos, coma e efeitos deletérios nos sinais vitais. Não foram relatadas evidências de toxicidade em órgãos específicos com o uso de Dormire®.

### Tratamento

O tratamento é o mesmo seguido para a superdose com outros benzodiazepínicos. A respiração, pulsação e pressão arterial devem ser monitoradas e medidas gerais de suporte devem ser empregadas. Deve ser dada atenção à manutenção das vias aéreas desobstruídas e suporte de ventilação, incluindo-se a administração de oxigênio.

Se ocorrer hipotensão, o tratamento pode incluir terapia de reposição com fluidos intravenosos, uso ponderado de vasopressores apropriados à situação clínica ou outras medidas adequadas. Não há informação se a diálise peritoneal, diurese forçada ou hemodiálise tenham qualquer valor no tratamento da superdose com midazolam.

O flumazenil, um antagonista específico dos receptores benzodiazepínicos é indicado para reverter parcial ou completamente os efeitos sedativos de Dormire® podendo ser usado em situações em que a superdose com um benzodiazepínico é conhecida ou suspeita. Há relatos episódicos de respostas hemodinâmicas adversas associadas com o midazolam após administração de flumazenil a pacientes pediátricos. Antes da administração do flumazenil devem ser instituídas medidas necessárias para assegurar a desobstrução das vias aéreas, a ventilação adequada e estabelecer acesso intravenoso adequado. O flumazenil é um adjunto e não substitutivo para um controle apropriado da superdose de benzodiazepínicos.

Os pacientes tratados com flumazenil devem ser monitorados, pois pode ocorrer uma eventual ressedação, depressão respiratória ou outros efeitos residuais dos benzodiazepínicos por um período apropriado após o tratamento.

O médico deve atentar-se para o risco de convulsão na associação com o tratamento de flumazenil, principalmente em usuários de benzodiazepínicos por longos períodos e por superdose com antidepressivos cíclicos. A bula do flumazenil deve ser consultada antes do seu emprego, com atenção especial às contraindicações, advertências e precauções.

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

### **III - DIZERES LEGAIS**

**Registro 1.0298.0143**

**Farm. Resp.: José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446**

**Registrado e Produzido por: Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

Rodovia Itapira-Lindoia, km 14 – Itapira – SP

CNPJ n.º 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

**SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918**

**USO SOB PRESCRIÇÃO**

**O ABUSO DESTES MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA**

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/12/2025.**



**R\_0143\_01-1**

**Anexo B**  
**Histórico de alteração da bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
09/12/2025	Pendente	10450 –SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	VP I - Identificação do medicamento 4 - O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? III - Dizeres legais VPS: I - Identificação do medicamento 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento III - Dizeres legais	VP / VPS	Solução oral de 2 mg/mL
22/08/2023	0883855/23-2	10450 –SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	III - Dizeres legais	VP / VPS	Solução oral de 2 mg/mL
11/03/2021	0957925/21-7	10450 –SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	Solução oral de 2 mg/mL
09/12/2016	2582949/16-1	10450 –SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I- Identificação do medicamento Demais itens foram alterados devido a necessidade de adequação da descrição das informações técnicas.	VPS	Solução oral de 2 mg/mL
25/06/2014	0501325/14-9	10457 –SIMILAR – Notificação de Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/2009 e RDC 60/2012	VPS	Solução oral de 2 mg/mL