



DORMIUM

(midazolam / maleato de midazolam)

União Química Farmacêutica Nacional S.A

Solução Injetável

5 mg/5 mL; 50 mg/10 mL; 15 mg/3 mL

Comprimido

15 mg

DORMIUM

midazolam / maleato de midazolam



Solução injetável / comprimido

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

DORMIUM solução injetável

Solução injetável 5 mg/5 mL: embalagem contendo 5ampolas de 5 mL;
Solução injetável 50 mg/10 mL: embalagem contendo 5ampolas de 10 mL;
Solução injetável 15 mg/3 mL: embalagem contendo 5ampolas de 3 mL.

USO ENDOVENOSO / INTRAMUSCULAR / RETAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

DORMIUM comprimido

Comprimido 15 mg: embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

DORMIUM solução injetável

Cada ampola de 3 mL contém:
midazolam 15 mg
Veículo: álcool benzílico, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Cada ampola de 5 mL contém:

midazolam 5 mg
Veículo: álcool benzílico, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, ácido clorídrico e água para injetáveis.

Cada ampola de 10 mL contém:

midazolam 50 mg

Veículo: álcool benzílico, cloreto de sódio, edetato dissódico di-hidratado, ácido clorídrico e água para injetáveis.

DORMIUM comprimido simples

Cada comprimido contém:

maleato de midazolam 20,43 mg*

*equivalente a 15 mg de midazolam base

Excipientes: amido, manitol, estearato de magnésio e talco.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DORMIUM 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 E.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.

DORMIUM comprimidos de 15 mg é um medicamento de **uso adulto**, indicado para:

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

O 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.

O 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 endovenosa na dose de 0,3 a 0,35 mg/kg de peso, administrados em 20 a 30 segundos, e o tempo esperado de início de ação é de dois minutos. Em pacientes pré-medicados com sedativos ou narcóticos, midazolam é seguro e eficaz na dose de 0,15 a 0,35 (média 0,25 mg/kg) (Versed(R), 1997; Freuchen e colaboradores, 1983; Jensen e colaboradores, 1982; Pakkanen & Kanto, 1982; Berggren & Eriksson, 1981).

Referências bibliográficas

- Monti JM, Boussard M, Olivera S *et al.*: The effect of midazolam on transient insomnia. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44:525-527.
- Fischbach R: Hypnotic efficacy and safety of midazolam and oxazepam in hospitalized female patients. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(suppl 1):157S-160S.
- Feldmeier C & Kapp W: Comparative clinical studies with midazolam, oxazepam and placebo. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(suppl 1):151S-155S.
- Lupolover R, Ballmer U, Helcl J *et al.*: Efficacy and safety of midazolam and oxazepam in insomniacs. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(suppl 1):139S-143S.
- Beck H, Salom M & Holzer J: midazolam dosage studies in institutionalized geriatric patients. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(suppl 1):133S-137S.
- Bell GD, Spickett GP, Reeve PA *et al.*: Intravenous midazolam for upper gastrointestinal endoscopy: a study of 800 consecutive cases relating dose to age and sex of patient. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23:241-243.
- Wong HY, Fragen RJ & Dunn K: Dose-finding study of intramuscular midazolam preanesthetic medication in the elderly. *Anesthesiology* 1991; 74:675-679.
- Freuchen I, Ostergaard J & Mikkelsen BO: midazolam compared with thiopentone as an induction agent. *Curr Ther Res* 1983; 34:269.
- Jensen A, Schou-Olesen A & Huttel MS: Use of midazolam as an induction agent: comparison with thiopentone. *Br J Anaesth* 1982; 54:605-607.
- Pakkanen A & Kanto J: midazolam compared with thiopentone as an induction agent. *Acta Anaesth Scand* 1982; 26:143-146.
- Berggren L & Eriksson I: midazolam for induction of anaesthesia in outpatients: a comparison with thiopentone. *Acta Anaesthesiol Scand* 1981; 25:492-496.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O midazolam, ingrediente ativo de DORMIUM injetável e DORMIUM comprimidos, é um derivado do grupo das imidazobenzodiazepinas. A base livre é uma substância lipofílica com baixa solubilidade na água.

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

DORMIUM injetável e DORMIUM comprimidos provocam efeito sedativo e indutor do sono rapidamente, de pronunciada intensidade. Também exercem efeito ansiolítico, anticonvulsivante e relaxante muscular. Após administração intramuscular ou endovenosa, 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 é de cerca de 50%.

Absorção após administração oral

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

Distribuição

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

Metabolismo

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

O α -hidroximidazolam é o principal metabólito na urina e no plasma. De 60% a 80% da dose é excretada na urina como α -hidroximidazolam glucuroconjugado. Após administração injetável, a concentração plasmática de α -hidroximidazolam é 12% do composto de origem. A fração da dose extraída pelo fígado foi estimada em 30% – 60%. A meia-vida de eliminação do metabólito é menor que uma hora. O α -hidroximidazolam é farmacologicamente ativo, mas contribui apenas minimamente (cerca de 10%) para os efeitos do midazolam endovenoso. Não existe evidência de polimorfismo genético no metabolismo oxidativo do midazolam. Investigações posteriores não demonstraram relevância clínica e polimorfismo genético no metabolismo oxidativo do midazolam.

Após administração oral, as concentrações plasmáticas do α -hidroximidazolam correspondem a 30% a 50% das concentrações do fármaco original. Após administração oral, ocorre substancial eliminação pré-sistêmica de 30% a 60%. A meia-vida de eliminação do metabólito é uma hora mais curta. O α -hidroximidazolam é farmacologicamente ativo e contribui significativamente (cerca de 34%) para os efeitos do midazolam oral.

Eliminação

Em voluntários sadios, a meia-vida de eliminação de midazolam situa-se entre 1,5 e 2,5 horas. O *clearance* plasmático é de 300 a 500 mL/min em média. Quando midazolam é administrado pela infusão E.V., sua cinética de eliminação não difere da observada após injeção em *bolus*. O midazolam é excretado principalmente por via renal: 60% a 80% da dose é excretada na urina como o glucuroconjungado α -hidroximidazolam. Menos de 1% é recuperado inalterado na urina.

Quando administrado por via oral, em dose única diária, midazolam não se acumula. A administração repetida de midazolam não produz indução de enzimas de biotransformação.

Farmacocinética em populações especiais

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

Crianças: a taxa de absorção retal nas crianças é similar à dos adultos. Entretanto, a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) após administração E.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 6 – 12 horas, e o *clearance* é reduzido provavelmente por causa da imaturidade hepática.

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

Pacientes com insuficiência hepática: a meia-vida de eliminação em pacientes cirróticos pode ser maior e o *clearance* menor, quando comparado aos de voluntários sadios (ver item “5. Advertências e precauções”).

Cirrose hepática não apresenta nenhum efeito ou pode aumentar a biodisponibilidade absoluta de midazolam administrado por via oral, por redução da biotransformação.

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

DORMIUM injetável é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida aos benzodiazepínicos ou a qualquer componente do produto.

DORMIUM comprimidos é contraindicado a pacientes nas seguintes condições:

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

DORMIUM comprimidos é contraindicado para uso por crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

DORMIUM injetável deve ser usado somente quando materiais de ressuscitação apropriados para o tamanho e a idade estão disponíveis, já que a administração E.V. de DORMIUM 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.

Quando DORMIUM 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 crônica;
- pacientes com insuficiência renal crônica, insuficiência hepática ou com insuficiência cardíaca congestiva;
- pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular.

Esses pacientes de alto risco precisam de doses menores (ver item “8. 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.

Critérios de alta

Após a administração de DORMIUM 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 o midazolam 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 DORMIUM 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 também maior para pacientes com um histórico médico de abuso de álcool e/ou drogas.

Com relação a DORMIUM 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. Esses sintomas podem consistir em cefaleia, miose, 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.

Durante tratamento prolongado com DORMIUM 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, dor muscular, ansiedade, tensão, agitação, confusão, irritabilidade, insônia rebote, mudanças de humor, alucinações e convulsões. Já que 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 DORMIUM comprimidos, deve-se considerar que a insônia rebote, uma síndrome transitória em que sintomas que levaram ao tratamento com benzodiazepínicos ou agentes similares reincidentem 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 (ver item “8. Posologia e modo de usar”) e não deve exceder duas semanas. Manutenção por tempo superior não deve ocorrer sem reavaliação da condição do paciente. O processo de redução gradual deve ser ajustado individualmente. Pode ser útil informar ao paciente, no início, que o tratamento terá duração limitada e explicar precisamente como a dose será progressivamente diminuída. Sobretudo, é importante que o paciente tenha conhecimento da possibilidade de sintomas rebote, o que poderá diminuir a ansiedade decorrente de tais sintomas, caso eles se manifestem na descontinuação do medicamento. Há evidências de que, no caso de benzodiazepínicos de curta duração de ação, sintomas de abstinência podem ocorrer nos intervalos interdose, especialmente quando se utiliza dose elevada.

Amnésia

DORMIUM injetável e DORMIUM comprimidos causam amnésia anterógrada (frequentemente esse efeito é muito desejável em situações tais como antes e durante procedimentos cirúrgicos e diagnósticos); sua duração é diretamente relacionada à dose administrada. Amnésia prolongada pode proporcionar problemas para pacientes ambulatoriais, que devem receber alta após a intervenção. Após receberem DORMIUM parenteralmente, os pacientes devem ser dispensados do hospital ou do consultório somente com acompanhante.

DORMIUM 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 (ver item “9. Reações adversas”).

Reações paradoxais

Foram relatadas com midazolam injetável reações paradoxais, tais como agitação, movimentos involuntários (incluindo convulsões tônico-clônicas e tremores musculares), hiperatividade, hostilidade, reação de raiva, agressividade, excitação e ataque. A mais alta incidência de suscetibilidade a tais reações foi relatada em crianças e idosos. Se tais sintomas sugestivos de uma reação paradoxal ocorrerem, a resposta a DORMIUM deve ser avaliada antes do procedimento.

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

A ocorrência desses efeitos é mais provável em pacientes idosos.

Alterações na eliminação de midazolam

A eliminação da droga pode estar alterada em pacientes que recebem substâncias que inibem ou induzem P4503A4 e pode ser necessário ajustar a dose de midazolam (ver item “6. Interações medicamentosas”).

A eliminação da droga também pode demorar mais em pacientes com disfunção hepática, baixo débito cardíaco e em neonatos (ver “Farmacocinética em populações especiais” no item “3. Características farmacológicas”).

Pacientes idosos: embora rara, a ocorrência de eventos adversos cardiorrespiratórios graves com risco de morte, incluindo depressão respiratória, apneia, parada respiratória e/ou parada cardíaca, é mais provável em adultos acima de 60 anos e crianças.

Além disso, em idosos e crianças, foi relatada com midazolam (injetável e 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 (ver item “8. Posologia e modo de usar”).

Pacientes pediátricos: eventos adversos hemodinâmicos ocorreram em pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular. Por isso a administração endovenosa 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 intubação 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 DORMIUM injetável e DORMIUM comprimidos.

Embora rara, a ocorrência de eventos adversos cardiorrespiratórios graves com de risco de morte, 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 midazolam (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 (ver item “8. Posologia e modo de usar”).

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

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

	Número de pacientes	Tempo para despertar (minutos)	
		Média ± DP	Faixa
Todos 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 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 E.V. com um aumento subsequente da meia-vida. Portanto, os efeitos clínicos podem ser mais intensos e prolongados. A dose necessária de midazolam pode ser reduzida e deve ser estabelecida monitoração adequada dos sinais vitais (ver item “8. Posologia e modo de usar”).

Grupos específicos de pacientes

Pacientes idosos e debilitados: a dose recomendada de DORMIUM comprimidos é de 7,5 mg (vide “8. Posologia e modo de usar”).

Pacientes com insuficiência respiratória crônica: é recomendada a dose mais baixa, por causa do risco de depressão respiratória (ver item “8. Posologia e modo de usar”).

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.

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 DORMIUM com álcool e/ou depressores do SNC deve ser evitado. O uso concomitante tem o potencial de aumentar os efeitos clínicos de midazolam, podendo incluir sedação grave, depressão respiratória e/ou cardiovascular clinicamente relevante (ver item “6. Interações medicamentosas”).

Histórico médico de abuso de álcool e de drogas: DORMIUM deve ser evitado por pacientes com um histórico médico de abuso de álcool e de drogas.

Outros: assim como com qualquer substância depressora do sistema nervoso central e/ou com propriedades musculorrelaxantes, deve-se ter cuidado especial ao administrar DORMIUM 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 receber DORMIUM injetável, o paciente deve ser alertado para não dirigir veículo ou operar máquina até a sua recuperação.

Na administração de DORMIUM comprimidos, deve-se levar em consideração que se a duração do sono for insuficiente, é maior a probabilidade de redução da atenção (ver item “6. Interações medicamentosas”).

Gravidez e lactação

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

Uma vez que o midazolam passa para o leite materno, DORMIUM 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 DORMIUM injetável.

Categoria de risco na gravidez: C.

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

Até o momento, não há informações de que DORMIUM injetável (midazolam) e DORMIUM comprimidos (maleato de midazolam) possam causar *doping*.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A biotransformação de midazolam é mediada predominantemente pelo citocromo P4503A4 (CYP3A4) isoenzima.

Aproximadamente 25% do total de enzimas hepáticas do sistema citocromo P450 em adultos correspondem à subfamília 3A4. Inibidores e induktors dessa isoenzima podem produzir interações farmacológicas com midazolam (ver item “5. Advertências e precauções”).

Estudos de interação realizados com midazolam injetável:

Inibidores de CYP3A4

Antifúngicos azólicos

- **cetoconazol:** o cetoconazol aumentou a concentração plasmática de midazolam endovenoso em cinco vezes e a meia vida em três vezes. Caso midazolam injetável seja coadministrado com o cetoconazol, um forte inibidor 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 um monitoramento clínico cuidadoso e manejo médico apropriado em caso de depressão respiratória ou sedação prolongada. Deve-se considerar doses coordenadas e ajuste de dose, especialmente se for administrada mais que uma dose única de midazolam E.V.
- **itraconazol e fluconazol:** ambos aumentaram a concentração plasmática de midazolam endovenoso 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 endovenoso em, aproximadamente, duas vezes.

Antibióticos macrolídeos

- **eritromicina:** a coadministração de midazolam com eritromicina prolongou a meia-vida de eliminação de midazolam de 3,5 para 6,2 horas. Apesar de mudanças farmacodinâmicas relativamente menores terem sido observadas, é aconselhado ajuste de dose do midazolam endovenoso, especialmente se altas doses estão sendo administradas (ver item “5. Advertências e precauções”).
- **claritromicina:** o uso concomitante de claritromicina e midazolam 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

- **roxitromicina:** o uso concomitante de roxitromicina e midazolam promove aumento na concentração de midazolam de 50% e prolongamento da meia-vida de 30%.
- **cimetidina e ranitidina:** a cimetidina aumentou a concentração plasmática em equilíbrio dinâmico de midazolam em 26%, enquanto ranitidina não teve efeito. A coadministração de midazolam com cimetidina ou ranitidina não teve efeito clínico significativo na farmacocinética ou farmacodinâmica de midazolam. Essa informação indica que midazolam endovenoso 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 farmacodinâmica do midazolam. As duas drogas podem ser usadas concomitantemente e nenhum ajuste de dose do midazolam é necessário.
- **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 endovenoso, com um aumento similar na meia-vida de eliminação. Caso midazolam endovenoso seja coadministrado com inibidores de protease HIV, as condições do tratamento devem seguir as condições descritas para o cetoconazol, no item “antifúngicos azólicos”.
- **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 aumentou as concentrações plasmáticas de midazolam endovenoso em, aproximadamente, 25%, e a meia-vida foi prolongada em, aproximadamente, 43%.

Informações adicionais com o uso de midazolam por via oral

O verapamil/diltiazem aumentou a concentração plasmática de midazolam oral em três e quatro vezes, aproximadamente. A meia-vida de midazolam foi aumentada em 41% e 49%, respectivamente.

Outras interações

- **atorvastatina:** ocorre aumento de 1,4 vezes na concentração de midazolam quando administrado por via endovenosa, em comparação com grupo de controle.

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 a sua meia-vida.
- **nefazodona:** aumentou a concentração oral de midazolam em 4,6 vezes e da meia-vida em 1,6 vezes.
- **aprepitant:** ocorreu um aumento dose dependente da concentração plasmática de midazolam oral com aumento de, aproximadamente, 3,3 vezes, após 80 mg/dia, com aumento na meia-vida de eliminação em duas vezes.
- **clorzoxazona:** diminuiu a proporção do metabólito α -hidroximidazolam (originado pela CYP3A) e midazolam, indicando um efeito inibitório do CYP3A pela clorzoxazona.
- **bicalutamida:** mostrou aumento de 27% na concentração plasmática de midazolam oral.
- **goldenseal (*Hydrastis canadensis*):** diminuiu a proporção do metabólito α -hidroximidazolam (originado pela CYP3A) e midazolam em cerca de 40%, indicando um efeito inibitório do CYP3A.

Indutores do CYP3A4

- **rifampicina:** diminuiu as concentrações plasmáticas de midazolam endovenoso 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%.

Informações adicionais com o uso de midazolam por via oral

- **carbamazepina e fenoitoína:** doses repetidas de carbamazepina ou fenoitoína resultaram em diminuição da concentração plasmática de midazolam oral em até 90% e encurtamento da meia-vida de eliminação em cerca de 60%.
- **efavirenz:** aumenta cinco vezes a relação de CYP3A, gerando o metabólito α -hidroximidazolam a partir do midazolam confirmando o efeito de indução do citocromo CYP3A.
- **extrato de equinacea purpúrea:** diminuiu as concentrações plasmáticas de midazolam E.V. em, aproximadamente, 20%, com diminuição da meia-vida em 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%.
- **ácido valproico:** deslocamentos de midazolam dos seus sítios de ligação com as proteínas plasmáticas pelo ácido valproico podem aumentar a resposta a midazolam, e, por isso, deve-se tomar cuidado para ajustar a dose de midazolam para pacientes com epilepsia (ver item “5. Advertências e precauções”).

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/opioídeos quando utilizados com analgésicos e antitusígenos; antipsicóticos; outros benzodiazepínicos usados como ansiolíticos ou hipnóticos e barbituratos; assim como antidepressivos, anti-histamínicos e antihipertensivos de ação central.

Aumento da ação sedativa, alterações da função respiratória e alterações hemodinâmicas podem ocorrer quando o midazolam é utilizado concomitantemente com quaisquer depressores de ação central, incluindo o álcool. Por isso deve ser realizada a monitoração adequada dos sinais vitais. O álcool deve ser evitado em pacientes que estejam recebendo midazolam (ver item “5. Advertências e precauções”). Ver também o item “10. 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 E.V. A dose do midazolam deve ser então reduzida. A dose endovenosa do midazolam também deve ser reduzida quando a lidocaína e a bupivacaína são administradas por via intramuscular.

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

O halotano e anestésicos inalatórios: a administração E.V. de midazolam diminui a concentração alveolar mínima (CAM) de halotano requerido para anestesia geral.

Estudos de interações com midazolam comprimidos:

Inibidores do CYP 3A4

- **cetoconazol:** a administração concomitante de midazolam comprimidos e cetoconazol aumentou 16 vezes a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam. A interação farmacocinética e farmacodinâmica entre esses fármacos é clinicamente significativa. Portanto, não se recomenda o uso oral concomitante de midazolam e cetoconazol (ver item “5. Advertências e precauções”).
- **itraconazol:** a administração concomitante de midazolam e itraconazol aumentou 6 a 11 vezes a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam. A interação farmacocinética e farmacodinâmica é clinicamente significativa. Portanto, não se recomenda o uso oral concomitante de midazolam e itraconazol (ver item “5. Advertências e precauções”).
- **fluconazol:** a administração concomitante de midazolam e fluconazol aumentou três a quatro vezes a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam. A interação farmacocinética e farmacodinâmica entre midazolam e fluconazol é clinicamente significativa. Portanto, não se recomenda o uso oral concomitante de midazolam e fluconazol (ver item “5. Advertências e precauções”).
- **eritromicina:** a administração concomitante de midazolam e eritromicina aumentou três a quatro vezes a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam. Resultados de testes psicomotores também demonstraram interação clinicamente significativa entre esses fármacos. Não se recomenda a prescrição de midazolam a pacientes em uso de eritromicina. Se utilizado, deve-se reduzir a dose de midazolam em 50% a 75% (ver item “5. Advertências e precauções”).

- **roxitromicina:** a administração concomitante de midazolam e roxitromicina aumentou a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam em, aproximadamente, 50%. Portanto, é improvável que a fraca interação farmacocinética e farmacodinâmica seja clinicamente significativa e não deve impedir o uso terapêutico seguro de midazolam.
- **azitromicina:** a administração concomitante de midazolam e azitromicina não teve efeito na exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam. É improvável que o pequeno efeito da azitromicina no índice de absorção de midazolam seja clinicamente significativa. Esses fármacos podem ser administrados concomitantemente, sem necessidade de ajuste de dose de midazolam.
- **diltiazem:** a administração concomitante de midazolam e diltiazem aumentou quase quatro vezes a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam. A interação farmacocinética e farmacodinâmica é clinicamente significativa, portanto, não se recomenda o uso oral concomitante de midazolam e diltiazem. Entretanto, se isso não puder ser evitado, a dose de midazolam deve ser reduzida em, no mínimo, 50% (ver item “5. Advertências e precauções”).
- **verapamil:** a administração concomitante de midazolam e verapamil aumentou quase três vezes a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam. As alterações farmacocinéticas foram clinicamente significativas; portanto, a dose usual de midazolam deve ser reduzida em 50% no mínimo durante tratamento concomitante com verapamil (ver item “5. Advertências e precauções”).
- **saquinavir:** a administração concomitante de dose única oral de 7,5 mg de midazolam após três a cinco dias de tratamento com saquinavir (1.200 mg, três vezes ao dia) em 12 voluntários sadios aumentou a exposição à concentração de midazolam em mais de duas vezes. O saquinavir aumentou a meia-vida de eliminação do midazolam de 4,3 para 10,9 horas, e a biodisponibilidade absoluta de 41% para 90%. O aumento das concentrações plasmáticas de midazolam durante o tratamento com saquinavir intensificou os efeitos sedativos; portanto, durante tratamento com saquinavir, a dose oral de midazolam deve ser reduzida em 50% (ver item “5. Advertências e precauções”).
- **cimetidina:** a administração concomitante de midazolam e cimetidina aumentou cerca de um terço a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam ou não teve efeito na farmacocinética de midazolam. Os achados não indicam uma interação clinicamente significativa entre midazolam e cimetidina. Esses fármacos podem ser administrados concomitantemente, sem necessidade de ajuste de dose de midazolam.
- **ranitidina:** a administração concomitante de midazolam e ranitidina aumentou a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam em 23% a 66% ou não teve efeito na farmacocinética de midazolam. Os achados sugerem que uma interação clinicamente significativa entre midazolam e ranitidina é improvável na prática clínica e que não é necessário o ajuste de dose de midazolam.
- **terbinafina:** a administração concomitante de midazolam e terbinafina não teve efeito na farmacocinética ou farmacodinâmica de midazolam.

Indutores do CYP3A4

- **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 o midazolam e fármacos anticonvulsivantes. Doses maiores de midazolam são necessárias em pacientes em uso de carbamazepina ou fenitoína (ver item “5. 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 (ver item “5. Advertências e precauções”).
- **etanol:** deve-se evitar o uso concomitante com álcool. O efeito sedativo pode ser aumentado quando midazolam comprimidos for utilizado em associação a álcool. Isso afeta a capacidade de dirigir veículo ou operar máquinas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em sua embalagem original e conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C); proteger da luz. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho). As ampolas de DORMIUM injetável não podem ser congeladas, porque podem explodir. Além disso, pode ocorrer precipitação, mas o precipitado se dissolve com a agitação em temperatura ambiente.

Após preparo, DORMIUM injetável deve ser mantido em temperatura entre 2° e 4°C por 24 horas.

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

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

DORMIUM injetável

A solução de DORMIUM injetável pode ser diluída com cloreto de sódio a 0,9%, dextrose a 5 e 10%, levulose a 5%, solução de Ringer e de Hartmann em uma razão de mistura de 15 mg de midazolam para 100 a 1.000 mL de solução de infusão. Esta solução permanece física e quimicamente estável por 24 horas em temperatura ambiente, ou 3 dias a 5°C.

Incompatibilidades

Não diluir soluções de midazolam injetável com Macrodex® 6% em dextrose. Não misturar soluções de midazolam injetável com soluções alcalinas. O midazolam sofre precipitação em bicarbonato de sódio.

Para evitar potencial incompatibilidade com outras soluções, DORMIUM injetável 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 da responsabilidade do usuário e não deverão ser superiores a 24 horas entre 2° a 8°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

As ampolas de DORMIUM injetável 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.

Aspecto físico (DORMIUM injetável): solução límpida, incolor a levemente amarelada, isenta de partículas estranhas.

Aspecto físico (DORMIUM comprimido): comprimido branco, circular, biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

DORMIUM injetável

Dose padrão

O 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 endovenosa. 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	e.v. Dose inicial: 2 – 2,5 mg Dose de titulação: 1 mg Dose total: 3,5 – 7,5 mg	e.v. Dose inicial: 0,5 – 1 mg Dose de titulação: 0,5 – 1 mg Dose total: < 3,5 mg	e.v. 6 meses – 5 anos de idade Dose inicial: 0,05 – 0,1 mg/kg Dose total: < 6 mg e.v. 6 – 12 anos de idade Dose inicial: 0,025 – 0,05 mg/kg Dose total: < 10 mg 13 – 16 anos de idade como adultos retal > 6 meses de idade 0,3 – 0,5 mg/kg i.m. 1 – 15 anos de idade 0,05 – 0,15 mg/kg
Pré-medicação anestésica	e.v. 1 – 2 mg repetida i.m. 0,07 – 0,1 mg/kg	e.v. Dose inicial: 0,5 mg Titulação lenta adicional conforme necessidade i.m. 0,025 – 0,05 mg/kg	retal > 6 meses de idade 0,3 – 0,5 mg/kg i.m. 1 – 15 anos de idade 0,08 – 0,2 mg/kg
Indução anestésica	e.v. 0,2 mg/kg (0,2 – 0,35 mg/kg sem pré-medicação)	e.v. 0,05 – 0,15 mg/kg (0,15 – 0,2 mg/kg sem pré-medicação)	Não é indicado a crianças
Componente sedativo em combinação com anestesia	e.v. Doses intermitentes de 0,03 – 0,1 mg/kg ou infusão contínua de 0,03 – 0,1 mg/kg/h	e.v. Doses menores que as recomendadas para adultos < 60 anos de idade	Não é indicado a crianças
Sedação em unidades de terapia intensiva	e.v. Dose inicial: 0,03 – 0,3 em incrementos de 1 – 2,5 mg Dose de manutenção: 0,03 – 0,2 mg/kg/h		e.v. neonatos < 32 semanas 0,03 mg/kg/h e.v. neonatos > 32 semanas até crianças com 6 meses de idade 0,06 mg/kg/h e.v. > 6 meses de idade 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, DORMIUM é administrado E.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 E.V. de DORMIUM 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 1,0 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 DORMIUM 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.

Endovenosa

DORMIUM deve ser titulado lentamente até o efeito clínico desejado. A dose inicial de DORMIUM 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.

1. Pacientes pediátricos menores que 6 meses de idade: informações limitadas estão disponíveis em 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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 DORMIUM 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 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: DORMIUM administrado lentamente antes de um procedimento produz sedação (indução do sono ou sonolência e alívio da apreensão) e comprometimento da memória pré-operatória.

DORMIUM pode também ser administrado em combinação com anticolinérgicos. Para essa indicação, DORMIUM deve ser administrado por via E.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 E.V., repetida quando necessário, ou 0,07 a 0,1 mg/kg I.M.

A dose deve ser reduzida e individualizada quando DORMIUM é administrado a idosos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou com doenças crônicas. A dose inicial recomendada E.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, DORMIUM 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 midazolam administrada via I.M. tem mostrado ser efetiva e segura. É recomendado que DORMIUM 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 DORMIUM, 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 plástico fixado no bico da seringa. Se o volume a ser administrado for muito pequeno, pode-se adicionar água no volume total de 10 mL.

Indução anestésica

Adultos

Se DORMIUM injetável for usado para indução de anestesia antes de outros agentes anestésicos terem sido 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 DORMIUM injetável é usado antes de outros agentes E.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 E.V. de DORMIUM 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 E.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 E.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 DORMIUM injetável para indução é de 0,15 – 0,2 mg/kg. Em pacientes pré-medicados, a dose de DORMIUM por administração endovenosa é de 0,05 a 0,15 mg/kg administrada em 20 a 30 segundos. Deve-se aguardar dois minutos para avaliação do efeito.

Crianças

DORMIUM não é recomendado para a indução de anestesia em crianças, já que a experiência é limitada.

Componente sedativo em combinação com anestesia

Adultos

DORMIUM pode ser administrado como um componente sedativo em combinação com anestesia, com o uso de pequenas doses E.V. intermitentes (média de 0,03 a 0,1 mg/kg) ou infusão E.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 DORMIUM como componente sedativo em combinação com anestesia é restrita aos adultos, pois a experiência com crianças é limitada.

Sedação endovenosa na unidade de terapia intensiva

O nível desejável de sedação é alcançado por titulação escalonada de DORMIUM E.V., por infusão contínua ou *bolus* intermitente, de acordo com a necessidade clínica, o estado físico, a idade e a medicação concomitante (ver item “6. 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 E.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 DORMIUM é usado com analgésicos potentes, esses analgésicos devem ser administrados inicialmente, de modo que o efeito sedativo de DORMIUM 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 E.V. deve ser administrada em, no mínimo, dois ou três minutos, para estabelecer o efeito clínico desejado. DORMIUM não deve ser administrado rapidamente por meio de injeção endovenosa. A dose de ataque é seguida por infusão contínua E.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 E.V. suplementares de DORMIUM podem ser administradas para aumentar ou manter o efeito desejado.

Quando se iniciar a infusão endovenosa com DORMIUM 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 DORMIUM e necessitam de monitoração cuidadosa da frequência respiratória e saturação de oxigênio.

Crianças até 6 meses de idade

DORMIUM pode ser administrado como uma infusão E.V. contínua, iniciando com 0,03 mg/kg/h (0,5 microgramas/kg/min) em neonatos com menos de 32 semanas ou 0,06 mg/kg/h (1 micrograma/kg/min) em neonatos com mais de 32 semanas.

Doses endovenosas 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.

DORMIUM 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, DORMIUM comprimidos deve ser ingerido imediatamente com um pouco de água antes de deitar.

DORMIUM 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: entre 7,5 e 15 mg.

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

Instruções posológicas especiais

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

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

Medicação pré-operatória

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

9. REAÇÕES ADVERSAS**Os seguintes efeitos adversos têm sido relatados com midazolam injetável:**

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

Distúrbios psiquiátricos: estado de confusão, humor eufórico, alucinações. Reações paradoxais, tais como agitação, movimentos involuntários (incluindo movimentos tônico-clônicos e tremor muscular), hiperatividade, hostilidade, reação de raiva, agressividade, excitação paradoxal e agressividade foram relatados, particularmente em crianças e idosos.

Dependência: o uso de DORMIUM, mesmo em doses terapêuticas, pode levar ao desenvolvimento de dependência física.

Após administração E.V. prolongada, a descontinuação, especialmente a descontinuação abrupta do produto, pode ser acompanhada de sintomas de abstinência, incluindo convulsões de abstinência.

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, 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 (ver item “5. Advertências e precauções”).

Distúrbios respiratórios: eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Esses eventos incluem depressão respiratória, apneia, parada respiratória, dispneia, laringoespasmo. 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 (ver item “5. Advertências e precauções”).

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

Distúrbios da pele e anexos: rash cutâneo, urticária, 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 DORMIUM comprimidos:

Sonolência diurna, embatimento emocional, redução da atenção, confusão mental, fadiga, cefaleia, tontura, fraqueza muscular, ataxia ou diplopia. Esses fenômenos ocorrem predominantemente no início do tratamento e em geral desaparecem com a continuação da administração.

Outros eventos adversos, como distúrbios gastrintestinais, alteração da libido ou reações cutâneas, têm sido relatados ocasionalmente. Quando utilizado como pré-medicação, este medicamento pode contribuir para sedação pós-operatória. Reações de hipersensibilidade e angioedema podem ocorrer em indivíduos suscetíveis.

Amnésia: amnésia anterógrada pode ocorrer em doses terapêuticas, com risco aumentado em doses maiores. Efeitos amnésticos podem estar associados a comportamento inadequado (ver item “5. Advertências e precauções”).

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

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

Dependência: mesmo em doses terapêuticas pode haver desenvolvimento de dependência: a descontinuação do tratamento pode resultar em sintomas de abstinência ou rebote (ver item “5. Advertências e precauções”). Dependência psicológica pode ocorrer. Abuso tem sido relatado em pacientes com história de abuso de múltiplas drogas.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

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

Tratamento

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

Caso DORMIUM 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 benzodiazepíntico, que deve ser administrado sob rigorosas condições de monitoramento. O 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.

O flumazenil deve ser usado com extrema cautela na presença de drogas que reduzem o limiar de convulsão (por exemplo, antidepresivos 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.

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

DORMIUM injetável: USO RESTRITO A HOSPITAIS

Registro MS – 1.0497.0204

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A
Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90

Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-000

CNPJ: 60.665.981/0001-18

Indústria Brasileira

Farm. Resp.: Florentino de Jesus Krenicas
CRF-SP: 49136

DORMIUM injetável

Fabricado na unidade fabril:

Av. Pref. Olavo Gomes de Oliveira, 4.550

Bairro São Cristovão

Pouso Alegre – MG – CEP: 37550-000

CNPJ: 60.665.981/0005-41

Indústria Brasileira

SAC 0800 11 1559



Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
12/01/2015	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2015	Gerado no momento do peticionamento	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2015	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - DIZERES LEGAIS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS - DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 5 mg/5mL, 50 mg/10mL, 15 mg/3mL
							8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimido 15 mg
21/11/2013	0977443/13-2	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2013	0977443/13-2	10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/11/2013	Versão inicial	VP VPS	Solução injetável 5 mg/5mL, 50 mg/10mL, 15 mg/3mL Comprimido 15 mg