

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

IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

Nome do produto: Dormonid®

Nome genérico: midazolam / maleato de midazolam

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações:

Dormonid® injetável: solução injetável para uso em infusão intravenosa, injeção intravenosa, intramuscular e administração retal. Caixas com 5 ampolas de 15 mg/ 3 mL; caixas com 5 ampolas de 5 mg/ 5 mL; caixas com 5 ampolas de 50 mg/ 10 mL

Dormonid® comprimidos revestidos: uso oral. Comprimidos revestidos de 7,5 mg: caixas com 10, 20 e 30 comprimidos. Comprimidos revestidos de 15 mg: caixas com 20 e 30 comprimidos.

Dormonid® injetável: USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Dormonid® comprimidos: USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Dormonid® (midazolam) injetável

Cada ampola de 3 mL contém 15 mg (5 mg/ mL); cada ampola de 5 mL contém 5 mg (1 mg/ mL) e cada ampola de 10 mL contém 50 mg (5 mg/ mL) de midazolam.

Princípio ativo: 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo-[1,5a][1,4] benzodiazepina (midazolam)

Excipientes: cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico 37%, água bidestilada para injeção.



Dormonid® (maleato de midazolam) – comprimidos revestidos de 7,5 mg:

Princípio ativo: 1 comprimido revestido de **Dormonid®** contém 10,20 mg de maleato de midazolam, que corresponde a 7,5 mg de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo [1,5a] [1,4] benzodiazepina (midazolam).

Excipientes: lactose, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, estearato de magnésio, hidroxipropilmetilcelulose, talco e dióxido de titânio.

Dormonid® (maleato de midazolam) – comprimidos revestidos de 15 mg:

Princípio ativo: 1 comprimido revestido de **Dormonid®** contém 20,40 mg de maleato de midazolam, que corresponde a 15 mg de 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-imidazo [1,5a] [1,4] benzodiazepina (midazolam).

Excipientes: lactose, celulose microcristalina, amido de milho, estearato de magnésio, hidroxipropilmetilcelulose, copolímero do ácido metacrílico, polietilenoglicol 6000, polietilenoglicol 400, talco, dióxido de titânio, carboximetilcelulose e indigocarmin.

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar o seu médico.

1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

Dormonid[®] injetável e **Dormonid**[®] comprimidos pertencem a um grupo de medicamentos chamado benzodiazepinas. O produto existe sob a forma de comprimidos e solução para injeção, sendo esta última de uso restrito a hospitais. Sua substância ativa nos comprimidos é o maleato de midazolam e nas ampolas é o midazolam.

Dormonid[®] injetável e **Dormonid**[®] comprimidos possuem um efeito sedativo e indutor do sono muito rápido, de pronunciada intensidade. Também exercem um efeito contra ansiedade, contra convulsões e são relaxantes musculares. Após injeção intramuscular ou intravenosa, o paciente não se recorda de eventos que ocorreram durante o pico de atividade do medicamento, de curta duração, fato este útil quando o produto é usado antes da anestesia em cirurgias.

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Dormonid[®] injetável e **Dormonid**[®] comprimidos só devem ser utilizados quando prescritos por seu médico.

Dormonid[®] comprimidos é indicado para induzir um sono semelhante ao normal em pessoas adultas. Sua ação se faz sentir poucos minutos após sua administração, produzindo sono profundo. O despertar é normal, sem "ressaca" ou alteração da capacidade física e mental no dia seguinte. Este medicamento não elimina, porém, a causa da insônia.

Dormonid[®] injetável é indicado para induzir o sono em pacientes adultos, pediátricos incluindo recém-nascidos, sendo utilizado exclusivamente em ambiente hospitalar como sedativo antes e durante procedimentos diagnósticos ou terapêuticos com ou sem anestesia local; pré medicação antes da indução da anestesia para procedimentos cirúrgicos em adultos e como sedativo em pessoas internadas em unidades de terapia intensiva.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Dormonid[®] comprimidos não deve ser utilizado por crianças ou por qualquer pessoa com alergia conhecida a benzodiazepínicos ou a qualquer dos componentes da fórmula do produto.

Não se deve administrar **Dormonid**[®] comprimidos e **Dormonid**[®] injetável a pacientes com miastenia *gravis*, doença grave no fígado, insuficiência respiratória grave e apnéia do sono.

Advertências / precauções

Dormonid[®] comprimidos reduz a atenção, prejudicando atividades como dirigir veículos ou operar máquinas perigosas.

Como ocorre com todos os hipnóticos, sedativos e tranqüilizantes, o tratamento prolongado pode causar dependência em pacientes predispostos.

Não faça uso de bebidas alcoólicas enquanto estiver em tratamento com **Dormonid**[®] comprimidos ou **Dormonid**[®] injetável, uma vez que o álcool intensifica seu efeito, podendo ser prejudicial.

Dormonid[®] ampolas deve ser usado somente em ambiente hospitalar, pois pode causar, embora raramente, reações adversas cardíacas e respiratórias graves. Estas têm incluído depressão respiratória, parada respiratória e/ou parada cardíaca. O midazolam é um sedativo potente e requer administração lenta. A dose deve ser individualizada para se atingir a sedação adequada de acordo com a necessidade clínica, a idade e o uso de medicação concomitante.

A ocorrência de tais incidentes de risco de vida é mais provável em adultos acima de 60 anos, naqueles com insuficiência respiratória pré-existente ou comprometimento da função cardíaca, e

pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando é administrada uma alta dose.

Os pacientes de alto risco requerem dosagens menores e devem ser monitorados continuamente.

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

Interações medicamentosas

Dormonid[®] injetável e **Dormonid**[®] comprimidos podem influenciar ou sofrer influência de outros medicamentos, quando são administrados concomitantemente.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Informe o seu médico se estiver utilizando algum dos medicamentos ou substâncias mencionados a seguir, pois podem ocorrer interações entre eles e a substância que faz parte da fórmula do **Dormonid**[®]:

- medicamentos para a pressão ou coração: diltiazem, nitrendipina, verapamil.
 - medicamentos para doenças do sistema nervoso: carbamazepina, fenitoína.
 - antibióticos: azitromicina, eritromicina, rifampicina, roxitromicina, isoniazida.
 - medicamentos para doenças do estômago: cimetidina, ranitidina.
 - antimicóticos (ou antifúngicos) administrados por via oral: cetoconazol, fluconazol, itraconazol, terbinafina.
 - medicamentos que contêm em sua fórmula a ciclosporina, o saquinavir, anticoncepcionais orais.
- Informe também o seu médico se costuma ingerir bebidas alcoólicas.
- agentes anti-HIV: saquinavir e inibidores de protease HIV, delavirdina.
 - esteróides e moduladores de receptores estrogênicos: gestodeno, raloxifeno.
 - medicamentos para a redução do colesterol: atorvastatina.
 - antidepressivos: fluvoxamina.

Uso na gravidez e durante a amamentação

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

Dormonid[®] injetável e **Dormonid**[®] comprimidos não devem ser utilizados nos 3 primeiros meses de gravidez, porque podem causar danos ao feto.

Como **Dormonid**[®] comprimidos passa pelo leite materno, não deve ser utilizados por mulheres que estejam amamentando.

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

Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

4. MODO DE USO

Aspecto físico

Dormonid[®] injetável é apresentado em ampolas de vidro incolor, com conteúdo líquido, límpido, incolor a amarelado.

Os comprimidos revestidos de **Dormonid**[®] possuem formato oval, cilíndrico, biconvexo. Os comprimidos de 7,5 mg são de cor branca a quase branco e os de 15 mg apresentam coloração azul-acinzentado.

Características organolépticas

Dormonid[®] injetável possui um conteúdo líquido inodoro ou com odor levemente presente.

Dormonid[®] comprimidos não apresenta características organolépticas marcantes que permitam sua diferenciação em relação às outras formas farmacêuticas.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

Utilize **Dormonid**[®] comprimidos exatamente como seu médico prescreveu.

Consulte seu médico antes de tomar outros medicamentos. Não use nem misture remédios por conta própria.

A dose usual é de 1 a 2 comprimidos revestidos de 7,5 mg (ou 1 comprimido revestido de 15 mg), que deverão ser deglutidos sem mastigar, com um pouco de líquido não alcoólico, imediatamente antes de deitar (de preferência já deitado), porque seu efeito é muito rápido. **Dormonid**[®] comprimidos pode ser administrado em qualquer horário, desde que o paciente se assegure de que poderá dormir sem interrupção durante as 7-8 horas seguintes.

Uso em pacientes idosos

Pacientes com mais de 60 anos têm maior sensibilidade a **Dormonid**[®] comprimidos que pacientes jovens; o médico deverá iniciar com uma dose menor e observar a reação ao tratamento. Para pacientes idosos e debilitados, a posologia recomendada é de 1 a 2 comprimidos revestidos de 7,5 mg (ou 1 comprimido revestido de 15 mg).

Descontinuação do tratamento

Seu médico sabe o momento ideal para terminar o tratamento; no entanto lembre-se que **Dormonid**[®] comprimidos não deve ser tomado indefinidamente. Se você utilizar **Dormonid**[®] comprimidos em doses elevadas e interromper de repente, seu organismo pode reagir, e, após 2 ou 3 dias sem problema, sintomas que o incomodavam anteriormente podem reaparecer espontaneamente. Não volte a tomar **Dormonid**[®] comprimidos por sua conta, porque esta reação em geral desaparece em 2 ou 3 dias. Para evitar este tipo de reação, seu médico pode recomendar que você reduza a dose gradualmente durante alguns dias, antes de interromper o tratamento. Um novo período de tratamento com **Dormonid**[®] comprimidos pode ser iniciado, sempre que houver indicação médica.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. REAÇÕES ADVERSAS

Dormonid[®] comprimidos é bem tolerado nas doses recomendadas. Os raros efeitos adversos observados devem-se ao seu efeito sedativo, desaparecendo com redução da dose. **Dormonid**[®] comprimidos não deve ser tomado com álcool, porque seu efeito sedativo pode ser intensificado.

Os seguintes efeitos adversos podem ocorrer em associação a **Dormonid**[®] comprimidos:

Sonolência diurna, embotamento emocional, redução da atenção, confusão mental, fadiga, dor de cabeça, tontura, fraqueza muscular, falta de coordenação dos movimentos ou visão dupla. Estes fenômenos ocorrem predominantemente no início do tratamento e em geral desaparecem com a continuação da administração.

Outros eventos adversos, como distúrbios gastrintestinais (náuseas, vômitos, soluços, constipação e boca seca), 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 (reações alérgicas) podem ocorrer em indivíduos suscetíveis.

Os seguintes efeitos também foram relatados:

Amnésia

Esquecimento de fatos recentes pode ocorrer em doses terapêuticas, com risco aumentado em doses maiores. Este efeito pode estar associado a comportamento inadequado.

Depressão

Depressão preexistente pode ser agudizada com o uso de benzodiazepínicos.

Efeitos paradoxais (contraditórios) 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. Neste caso, o uso do medicamento deve ser descontinuado.

A ocorrência destes efeitos é mais provável em idosos.

Dependência

Como com outros benzodiazepínicos, pode ocorrer dependência com o uso de **Dormonid**[®] comprimidos. O risco é maior em pacientes em uso prolongado e também em pacientes com histórico médico de abuso de álcool e/ou drogas. Nesses casos, deve-se adotar um esquema de retirada gradual, evitando-se a interrupção abrupta do tratamento.

Para minimizar o risco de dependência, você deve observar as seguintes recomendações:

- Somente utilize **Dormonid**[®] comprimidos quando prescrito por um médico;
- Não aumente a dose por sua conta;
- Informe seu médico caso queira suspender o tratamento;
- Seu médico avaliará a necessidade de continuar o tratamento;
- O tratamento prolongado, por mais de 2 semanas, com **Dormonid**[®] comprimidos apenas se justifica após cuidadosa reavaliação médica dos riscos e benefícios.

Mesmo em doses terapêuticas pode haver desenvolvimento de dependência: a descontinuação do tratamento pode resultar em sintomas de abstinência ou rebote.

Dependência psicológica pode ocorrer. Abuso tem sido relatado em pacientes com história de abuso de múltiplas drogas.

Injúria, intoxicação e complicações de procedimentos

Aumento do risco de quedas e fraturas foram relatados em idosos que utilizam benzodiazepínicos.

6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Sintomas

Os benzodiazepínicos comumente causam sonolência, falta de coordenação dos movimentos voluntários, dificuldade na articulação das palavras, fala de difícil compreensão e movimento lateral dos olhos. Uma superdose de **Dormonid**[®] raramente é um risco à vida se o medicamento for administrado sozinho, mas pode resultar na falta de reflexos, parada respiratória, queda da pressão arterial, depressão cardiorrespiratória e em raros casos, coma. Se ocorrer coma, normalmente esta dura por poucas horas, mas pode ser mais prolongada e cíclico particularmente em pacientes idosos. Os efeitos depressores respiratórios podem ser mais graves em pacientes com doença

respiratória.prévia. Os benzodiazepínicos aumentam os efeitos de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo álcool.

Conduta

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

Caso **Dormonid**[®] tenha sido administrado oralmente, deve-se prevenir a absorção adicional através de um método apropriado, por exemplo, tratamento com carvão ativado por 1-2 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, não deve ser uma medida rotineira.

Se a depressão do SNC é grave, considerar o uso de flumazenil (Lanexat[®]), um antagonista benzodiazepínico, o qual deve ser administrado sob rigorosas condições de monitoramento. Flumazenil tem uma meia-vida curta (cerca de uma hora), portanto, os pacientes que estiverem sob uso de flumazenil devem necessitar de monitoramento após seus efeitos enfraquecerem. Flumazenil deve ser usado com extrema cautela na presença de drogas que reduzem o limiar de convulsão (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consultar a bula do flumazenil (Lanexat[®]) para informações adicionais sobre o uso correto deste medicamento.

Em caso de superdose procure um centro de intoxicação ou socorro médico.

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Dormonid[®] injetável deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C) . As ampolas de **Dormonid**[®] não podem ser congeladas porque podem explodir. Além disso, pode ocorrer precipitação, mas o precipitado se dissolve com a agitação em temperatura ambiente.

Dormonid[®] comprimidos 7,5 mg deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Para **Dormonid**[®] comprimidos 15 mg, deve-se evitar local quente (entre 30° e 40°C) e proteger da luz.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Prazo de validade

Não use qualquer medicamento fora do prazo de validade. A data de fabricação e o prazo de validade do **Dormonid**[®] comprimidos e **Dormonid**[®] injetável estão impressos na embalagem externa do produto.

INFORMAÇÃO TÉCNICA AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O midazolam, o ingrediente ativo do **Dormonid**[®] injetável e **Dormonid**[®] 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 capacita o ingrediente ativo a formar sais hidrossolúveis com ácidos. Estes produzem uma solução estável e bem tolerada para injeção. A ação farmacológica do midazolam é caracterizada pelo rápido início de ação, por causa da rápida transformação metabólica e da curta duração. Por causa da sua baixa toxicidade, o midazolam possui um amplo índice terapêutico.

Dormonid[®] injetável e **Dormonid**[®] comprimidos possuem um efeito sedativo e indutor do sono muito rápido, de pronunciada intensidade. Também exercem um efeito ansiolítico, anticonvulsivante e relaxante muscular. Após administração intramuscular ou intravenosa, ocorre uma amnésia anterógrada de curta duração (o paciente não se recorda de eventos que ocorreram durante o pico de atividade do composto).

Farmacocinética

Absorção após administração intramuscular

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

Absorção após administração retal

Após administração retal o 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. Após dose de 15 mg, concentrações plasmáticas máximas de 70 a 120 ng/mL são atingidas em uma hora. Alimentos prolongam em uma hora o tempo para a concentração máxima, indicando 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 do midazolam é linear no nível de doses orais entre 7,5 e 15 mg.

Distribuição

Quando o midazolam é injetado por via intravenosa, a curva plasmática de concentração-tempo mostra uma ou duas fases distintas de distribuição. Após administração oral, a distribuição tecidual do midazolam é muito rápida e, na maioria dos casos, uma fase de distribuição não é evidente ou é essencialmente terminada 1 a 2 horas após a administração. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é 0,7 – 1,2 L/kg. De 96 a 98% do midazolam é ligado às proteínas plasmáticas, principalmente a albumina. Existe uma passagem lenta e insignificante do midazolam para o fluido cérebro-espinhal. Em humanos, o midazolam tem mostrado cruzar a placenta lentamente e entrar 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 recuperado na urina como droga não modificada. O midazolam é hidroxilado pelo citocromo P450 3A4 isozima. 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 intravenoso. Não existe evidência de polimorfismo genético no metabolismo oxidativo do midazolam (vide item “*Interações medicamentosas*”).

Após administração oral as concentrações plasmáticas do α -hidroximidazolam correspondem a 30-50% das concentrações do fármaco original. Após administração oral, ocorre substancial eliminação pré-sistêmica de 30 a 60%. A meia-vida de eliminação do metabólito é 1 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 situa-se entre 1,5 e 2,5 horas. O *clearance* plasmático está na média de 300 a 500 ml/min. Quando o midazolam é administrado pela infusão I.V., sua cinética de eliminação não difere daquelas após injeção em *bolus*. O midazolam é excretado principalmente por via renal: 60 a 80% da dose é excretada na urina como o glucoroconjugado α -hidroximidazolam. Menos de 1 % é recuperado inalterado na urina.

Quando administrado por via oral, em dose única diária, o 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 do midazolam administrado por via injetável pode ser prolongada acima de 4 vezes, mas não há evidência de alteração na farmacocinética do midazolam oral nesses pacientes.

Crianças

A taxa de absorção retal nas crianças é similar àquela dos 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 consistente com um *clearance* metabólico aumentado 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 devido à imaturidade hepática.

Pacientes obesos

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

Pacientes com insuficiência hepática

A meia-vida de eliminação em pacientes cirróticos pode ser maior e o *clearance* menor quando comparado aos de voluntários sadios (vide item “*Precauções e advertências*”).

Cirrose hepática não apresenta nenhum efeito ou pode aumentar a biodisponibilidade absoluta do 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 a de voluntários sadios.

Pacientes críticos – em mal estado geral

A meia-vida de eliminação do 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.

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 et al, 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 et al, 1983).

O midazolam é eficaz como medicação pré-anestésica quando administrado na dose de 2 a 3 mg por via intramuscular. Estes foram os achados de Wong et al, 1991 num estudo envolvendo 100 pacientes entre 60 e 86 anos de idade.

O midazolam pode também ser utilizado para a sedação antes da realização de endoscopia digestiva alta ou colonoscopia. Num estudo envolvendo 800 pacientes (Bell et al, 1987) demonstraram que a dose necessária para induzir sedação foi maior nos pacientes entre 15 e 24 anos de idade (em média 10 mg) quando comparada aos 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 miligramas/kilograma de peso (mg/kg) administrados em 20 a 30 segundos e o tempo esperado de início de ação é de 2 minutos. Em pacientes pré medicados com sedativos ou narcóticos, o midazolam é seguro e eficaz na dose de 0,15 a 0,35 (média 0,25 mg/kg) (Versed(R), 1997; Freuchen et al, 1983; Jensen et al, 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. INDICAÇÕES

Dormonid[®] injetável é uma droga indutora de sono de ação curta que é indicada em pacientes adultos, pediátricos e neonatos para:

- Sedação consciente 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).
- Sedações em unidades de terapia intensiva.

Dormonid[®] comprimidos de 7,5 mg e 15 mg é medicamento de **uso adulto**, indicado para o tratamento de curta duração da 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.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Dormonid[®] injetável é contra-indicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade aos benzodiazepínicos ou a qualquer componente do produto.

Dormonid[®] comprimidos de 7,5 mg e 15 mg é contra-indicado em pacientes nas seguintes condições:

- Insuficiência respiratória grave;
- Insuficiência hepática grave;
- Síndrome de apnéia do sono;
- Crianças;
- Pacientes com hipersensibilidade conhecida a benzodiazepínicos ou a qualquer componente do medicamento;
- Miastenia *gravis*.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Condições de conservação

Dormonid[®] injetável deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C) . As ampolas de **Dormonid**[®] não podem ser congeladas porque podem explodir. Além disso, pode ocorrer precipitação, mas o precipitado se dissolve com a agitação em temperatura ambiente.

Dormonid[®] comprimidos 7,5 mg deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C).

Para **Dormonid**[®] comprimidos 15 mg, deve-se evitar local quente (entre 30° e 40° C).

Modo correto do preparo

Compatibilidade com soluções de infusão: a solução de **Dormonid**[®] ampolas pode ser diluída com cloreto de sódio a 0,9%, dextrose a 5 e 10%, levulose a 5%, solução de Ringer e de Hartmann em uma razão de mistura de 15 mg de midazolam para 100 a 1000 mL de solução de infusão. Esta solução permanece física e quimicamente estável por 24 horas em temperatura ambiente, ou 3 dias a 5° C.

Incompatibilidades

Não diluir soluções de **Dormonid**[®] ampola com Macrodex[®] 6% em dextrose.

Não misturar soluções de **Dormonid**[®] injetável com soluções alcalinas. O midazolam sofre precipitação em bicarbonato de sódio.

Manuseio e aplicação

Devido a seu rápido início de ação, **Dormonid**[®] comprimidos deve ser ingerido *imediatamente antes de deitar*, com um pouco de água.

Este comprimido não pode ser partido ou mastigado.

Via de administração

Dormonid[®] ampolas deve ser aplicado por via injetável intramuscular, intravenosa ou retal (em crianças).

Dormonid[®] comprimidos deve ser administrado por via oral.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

6. POSOLOGIA

Dormonid[®] injetável contém:

Cada ampola de 3 mL contém midazolam, equivalente a 15 mg (5 mg/mL) de midazolam.

Cada ampola de 5 mL contém midazolam, equivalente a 5 mg (1 mg/mL) de midazolam.

Cada ampola de 10 mL contém midazolam, equivalente a 50 mg (5 mg/mL) de midazolam.

Dormonid[®] comprimidos de 7,5 mg e 15 mg contém maleato de midazolam equivalente a 7,5 mg e 15 mg de midazolam, respectivamente.

Dormonid[®] injetável

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, estado físico, idade e medicação concomitante.

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

O início da ação do midazolam ocorre em aproximadamente 2 minutos após a injeção intravenosa. O efeito máximo é obtido em 5 a 10 minutos.

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

Tabela 1 – Dose padrão

Indicação	Adultos ≤ 60 anos de idade	Adultos ≥ 60 anos e cronicamente doentes, pacientes de alto risco	Crianças
Sedação consciente	<i>i.v.</i> Dose inicial: 2 – 2,5 mg Dose de titulação: 1 mg Dose total: 3,5 – 7,5 mg	<i>i.v.</i> Dose inicial: 0,5 – 1 mg Dose de titulação: 0,5 - 1 mg Dose total: < 3,5 mg	<i>i.v.</i> 6 meses – 5 anos de idade Dose inicial: 0,05-0,1 mg/kg Dose total: < 6 mg <i>i.v.</i> 6 – 12 anos de idade Dose inicial: 0,025-0,05mg/kg Dose total: < 10 mg 13-16 anos de idade: como adultos retal > 6 meses de idade 0,3-0,5 mg/kg <i>i.m.</i> 1 – 15 anos de idade: 0,05-0,15 mg/kg
Pré-medicação anestésica	<i>i.v.</i> 1 – 2 mg repetida <i>i.m.</i> 0,07-0,1 mg/kg	<i>i.v.</i> Dose inicial: 0,5 mg Titulação lenta adicional conforme necessidade <i>i.m.</i> 0,025-0,05 mg/kg	retal > 6 meses de idade 0,3-0,5 mg/kg <i>i.m.</i> 1 – 15 anos de idade: 0,08-0,2 mg/kg
Indução anestésica	<i>i.v.</i>	<i>i.v.</i>	Não é indicado para crianças.

	0,2 mg/kg (0,2-0,35 mg/kg sem pré-medicação)	0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,2 mg/kg sem pré-medicação)	
Componente sedativo em combinação com anestesia	<i>i.v.</i> Doses intermitentes de 0,03-0,1 mg/kg ou infusão contínua de 0,03-0,1 mg/kg/h	<i>i.v.</i> Doses menores que as recomendadas para adultos < 60 anos de idade	Não é indicado para crianças.
Sedação em unidades de terapia intensiva	<i>i.v.</i> Dose inicial: 0,03-0,3 em incrementos de 1-2,5 mg Dose de manutenção: 0,03-0,2 mg/kg/h		<i>i.v. neonatos <32 semanas</i> 0,03 mg/kg/h <i>i.v. neonatos >32 semanas até crianças com 6 meses de idade</i> 0,06 mg/kg/h <i>i.v. > 6 meses de idade:</i> 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, **Dormonid®** é administrado I.V.. A dose deve ser individualizada e titulada, não devendo ser administrada por injeção rápida ou em *bolus* único. O início da sedação pode variar individualmente dependendo do estado físico do paciente e das circunstâncias detalhadas da dosagem (por ex.: velocidade de administração, quantidade da dose). Se necessário, podem ser administradas doses subsequentes de acordo com a necessidade individual. Cuidados especiais devem ser tomados em pacientes com comprometimento da função respiratória.

Adultos

A injeção I.V. de **Dormonid®** 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 5 a 10 minutos antes do início do procedimento. Podem ser administradas doses adicionais de 1 mg, se necessário. Doses médias totais têm sido em torno de 3,5 a 7,5 mg. Uma dose total maior que 5,0 mg geralmente não é necessária.

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

Crianças

Intramuscular (crianças de 1 até 15 anos de idade)

Em crianças a dose é 0,05 a 0,15 mg/kg administrada 5 a 10 minutos antes do início do procedimento. Uma dose total maior do que 10,0 mg geralmente não é necessária. Esta 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

Dormonid® deve ser titulado lentamente até o efeito clínico desejado. A dose inicial de **Dormonid®** deve ser administrada em 2 a 3 minutos. Deve-se esperar um tempo adicional de 2 a 5 minutos para avaliar completamente o efeito sedativo antes de iniciar um procedimento ou repetir a dose. Se for necessária sedação complementar, continuar a titular com pequenos incrementos até que o nível apropriado de sedação seja alcançado. Bebês e crianças pequenas menores do que 5 anos de idade podem requerer doses substancialmente mais altas do 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 hipoventilação. Deste 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. Nestes 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 considerados como os adultos.

Retal (crianças maiores que 6 meses de idade)

A dose total de **Dormonid**[®] varia de 0,3 a 0,5 mg/kg. A dose total deve ser administrada numa 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 nesta população são limitados. Administração retal da solução da ampola é realizada por meio de um aplicador plástico fixado ao final da seringa. Se o volume a ser administrado for muito pequeno, pode-se adicionar água a um volume total de 10 mL.

Anestesia - Pré-medicação

Pré-medicação: **Dormonid**[®] administrado lentamente antes de um procedimento produz uma sedação (indução do sono ou sonolência e alívio da apreensão) e comprometimento da memória pré-operatória.

Dormonid[®] pode também ser administrado em combinação com anticolinérgicos. Para esta indicação **Dormonid**[®] 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 recomendada para adultos de baixo risco (estado físico ASA I e II, pacientes abaixo de 60 anos) é de 1-2 mg I.V. repetida quando necessária, ou 0,07 a 0,1 mg/kg I.M..

A dose deve ser reduzida e individualizada quando o **Dormonid**[®] é administrado a idosos acima de 60 anos, pacientes debilitados ou cronicamente doentes. A dose inicial recomendada I.V. é de 0,5 mg e deve ser lentamente aumentada caso necessário. Aguarde 2-3 minutos para avaliar os efeitos entre as doses. A dose de 0,025 a 0,05 mg/kg I.M. é recomendada se não há administração concomitante de narcóticos. A dose habitual é 2 a 3 mg.

Em pacientes acima de 70 anos **Dormonid**[®] I.M. deve ser administrado cautelosamente, sob contínua observação, por causa da sonolência excessiva que pode ocorrer.

Crianças

Intramuscular (crianças de 1 a 15 anos de idade)

Em crianças entre as idades de 1 a 15 anos são requeridas doses proporcionalmente mais altas do que em adultos em relação ao peso corpóreo. A dose média de 0,08 a 0,2 mg/kg de **Dormonid**[®] administrado via I.M. tem mostrado ser efetiva e segura. É recomendado que **Dormonid**[®] deva ser administrado profundamente em uma grande massa muscular 30 a 60 minutos antes da indução anestésica.

Retal (crianças maiores que 6 meses)

A dose total de **Dormonid**[®], geralmente 0,4 mg/kg, variando de 0,3 a 0,5 mg/kg, deve ser administrada 20 a 30 minutos antes da indução da anestesia. Administração retal da solução da

ampola é realizada por meio de um aplicador plástico fixado ao final da seringa. Se o volume a ser administrado for muito pequeno, pode-se adicionar água a um volume total de 10 mL.

Indução anestésica

Adultos

Se **Dormonid**[®] injetável é 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 do paciente e o estado clínico. Quando o **Dormonid**[®] injetável é usado antes de outros agentes I.V. para indução de anestesia, a dose inicial de cada agente pode ser significativamente reduzida a valores tão baixos quanto 25% da dose usual inicial dos agentes individuais.

O nível desejável de anestesia é alcançado por titulação escalonada e cautelosa. A dose de indução I.V. de **Dormonid**[®] deve ser administrada lentamente em pequenos incrementos. Cada incremento de não mais que 5 mg deve ser injetado em 20 a 30 segundos permitindo 2 minutos entre os sucessivos incrementos.

Adultos abaixo de 60 anos

Em adultos hígidos abaixo de 60 anos, uma dose de 0,2 mg/kg, administrada I.V. em 20 a 30 segundos e permitindo 2 minutos para o efeito, geralmente será suficiente. Uma dose inicial de 0,2 mg/kg é recomendada para pacientes cirúrgicos idosos de baixo risco (ASA I e II). Em alguns pacientes com doença sistêmica grave ou debilitação, uma dose ainda menor pode ser suficiente. 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 e permitindo cerca de 2 minutos para efeito. Se necessário para completar a indução, pode ser usado incremento de aproximadamente 25% da dose inicial do paciente. Indução pode, ao invés, ser completada com anestésicos líquidos voláteis inalatórios. Em casos resistentes, uma dose total de 0,6 mg/kg pode ser usada para indução, mas tais doses altas podem prolongar a recuperação.

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

Pacientes idosos não pré-medicados a dose inicial de **Dormonid**[®] injetável para indução recomendada é de 0,15 - 0,2 mg/Kg. Em pacientes pré-medicados a dose de **Dormonid**[®] administrada intravenosa é de 0,05 - 0,15 mg/kg administrada em 20 a 30 segundos aguardando 2 minutos para avaliação do efeito.

Crianças

Dormonid[®] não é recomendado para a indução de anestesia em crianças, já que a experiência é limitada.

Componente sedativo em combinação com anestesia

Adultos

Dormonid[®] pode ser administrado como um componente sedativo em combinação com anestesia com o uso de pequenas doses I.V. intermitentes (média de 0,03 a 0,1 mg/kg) ou infusão I.V. contínua de **Dormonid**[®] (média entre 0,03 e 0,1 mg/kg/h) tipicamente em combinação com analgésicos.

As doses e os intervalos entre estas variam de acordo com as reações individuais de cada paciente. Em adultos acima de 60 anos de idade, pacientes cronicamente doentes ou debilitados, doses de manutenção menores serão necessárias.

Crianças

A utilização de **Dormonid**[®] como componente sedativo em combinação com anestesia é limitada 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 de maneira escalonada de **Dormonid**[®] I.V. tanto por infusão contínua ou *bolus* intermitente, de acordo com a necessidade clínica, estado físico, idade e medicação concomitante (vide item “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 2 minutos entre incrementos sucessivos.

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

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

Quando **Dormonid**[®] é usado com analgésicos potentes, estes últimos devem ser administrados inicialmente, de modo que o efeito sedativo do **Dormonid**[®] possa ser titulado com segurança, acima de qualquer sedação causada pelo analgésico.

A dose de manutenção pode variar de 0,03 a 0,2 mg/kg/h. Em pacientes hipovolêmicos, vasoconstritos ou hipotérmicos 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 maiores que 6 meses de idade

Dose de 0,05 a 0,2 mg/kg I.V. administrada em no mínimo 2 a 3 minutos para estabelecer o efeito clínico desejado. **Dormonid**[®] não deve ser administrado como uma dose intravenosa rápida, seguido por infusão contínua I.V. de 0,06 a 0,12 mg/kg/h (1 a 2 microgramas/kg/min). A taxa 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 **Dormonid**[®] podem ser administradas para aumentar ou manter o efeito desejado.

Quando se iniciar a infusão intravenosa com **Dormonid**[®] em pacientes hemodinamicamente comprometidos, a dose inicial habitual deve ser titulada em pequenos incrementos e o paciente monitorado quanto à instabilidade hemodinâmica, como por exemplo, hipotensão. Estes pacientes são também vulneráveis aos efeitos depressores respiratórios do **Dormonid**[®] e necessitam de monitoração cuidadosa da frequência respiratória e saturação de oxigênio.

Crianças até 6 meses de idade

Dormonid[®] pode ser administrado como uma infusão I.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 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.

Dormonid[®] comprimidos

O tratamento deve ser o mais curto possível. Em geral, a duração do tratamento varia de poucos dias ao máximo de 2 semanas. O processo de retirada gradual deve ser ajustado individualmente.

Em certos casos, a continuação além do período máximo de tratamento pode ser necessária; nesta eventualidade, não se deve prosseguir sem reavaliação da condição do paciente. Devido a seu rápido início de ação, **Dormonid**[®] comprimidos deve ser ingerido *imediatamente antes de deitar*, com um pouco de água, sem mastigar o comprimido.

Dose padrão

Adultos: entre 7,5 e 15 mg.

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.

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 com insuficiência hepática, a dose recomendada é 7,5 mg. **Dormonid**[®] comprimidos pode ser tomado em qualquer horário, desde que se assegure que o paciente terá no mínimo 7 a 8 horas de sono não-interrompido.

Medicação pré-operatória

No período pré-operatório, **Dormonid**[®] comprimidos deve ser administrado 30 a 60 minutos antes do procedimento.

7. ADVERTÊNCIAS

Dormonid[®] ampolas deve ser usado somente quando materiais de ressuscitação apropriados para o tamanho e a idade estão disponíveis, já que a administração I.V. de **Dormonid**[®] pode deprimir a contratilidade miocárdica e causar apnéia. Eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Estes têm incluído depressão respiratória, apnéia, parada respiratória e/ou parada cardíaca.

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

Quando **Dormonid**[®] 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.

Estes pacientes de alto risco requerem dosagens menores (vide item “*Posologia*”) e devem ser monitorados continuamente com relação a sinais precoces de alteração das funções vitais.

Critérios de alta

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

Tolerância

Alguma perda de eficácia foi relatada quando **Dormonid**[®] 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 **Dormonid**[®] injetável é usado em sedação prolongada em unidades de terapia intensiva, deve-se ter em mente que pode se desenvolver dependência física ao **Dormonid**[®]. O risco de

dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento e é também maior em pacientes com um histórico médico de abuso de álcool e/ou drogas.

Com relação ao **Dormonid**[®] comprimidos, deve-se lembrar que o uso de benzodiazepínicos e agentes similares pode levar ao desenvolvimento de dependência física e psicológica desses produtos. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento; é maior também em pacientes com história de abuso de álcool ou drogas.

Uma vez desenvolvida dependência, a interrupção abrupta do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência. Estes podem consistir em cefaléia, 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 a luz, ruído e contato físico, alucinações e convulsões.

Sintomas de abstinência

Durante tratamento prolongado com **Dormonid**[®] 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: cefaléia, 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.

Na administração de **Dormonid**[®] comprimidos deve-se levar em consideração que a insônia rebote, uma síndrome transitória, onde sintomas que levaram ao tratamento com benzodiazepínico ou agentes similares reincidentem em forma aumentada, pode ocorrer na interrupção do tratamento hipnótico. Pode ser acompanhada de outras reações, incluindo alterações do 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 item "Posologia") e não deve exceder 2 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 o paciente, no início do tratamento, de que este 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, minimizando, desta forma, 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

Dormonid[®] injetável e **Dormonid**[®] comprimidos causam amnésia anterógrada (freqüentemente este 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 são programados para dispensa após a intervenção. Após receberem **Dormonid**[®] parenteralmente, os pacientes devem ser dispensados do hospital ou do consultório somente com acompanhante.

Dormonid[®] comprimidos também pode causar amnésia anterógrada. A condição ocorre mais freqüentemente 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 7 a 8 horas (vide também item "Reações adversas").

Reações paradoxais

Foram relatadas com **Dormonid**[®] 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

susceptibilidade a tais reações foi relatada entre crianças e em idosos. Se tais sintomas sugestivos de uma reação paradoxal ocorrerem, a resposta ao **Dormonid**[®] deve ser avaliada antes do procedimento.

Alterações na eliminação do midazolam

A eliminação da droga pode estar alterada em pacientes recebendo componentes que inibem ou induzem o citocromo P450 3A4. Sendo assim, a dose de midazolam pode necessitar de ajuste (vide item “*Interações medicamentosas*”).

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

Na administração de **Dormonid**[®] comprimidos, deve-se levar em consideração 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 podem ocorrer quando se utilizam benzodiazepínicos ou agentes similares. Neste caso, o uso do medicamento deve ser descontinuado.

A ocorrência destes efeitos é mais provável em idosos.

Grupos específicos de pacientes

Pacientes idosos e debilitados: a dose recomendada de **Dormonid**[®] comprimidos é de 7,5mg.

Pacientes com insuficiência respiratória crônica: é recomendada a dose mais baixa devido ao risco de depressão respiratória.

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 tais pacientes.

Crianças pré-termo: devido ao risco aumentado de apnéia, extrema cautela é aconselhada ao sedar pacientes pré-termo menores que 36 semanas de idade gestacional cujas traquéias não estejam entubadas. Deve-se evitar injeção rápida. É necessário 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. Nestes 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 **Dormonid**[®] com álcool e/ou depressores do SNC deve ser evitado. O uso concomitante tem o potencial de aumentar os efeitos clínicos de **Dormonid**[®], podendo incluir sedação grave, depressão respiratória e/ou cardiovascular clinicamente revelante (vide item “*Interações Medicamentosas*”).

Histórico médico de abuso de álcool e de drogas

Dormonid[®] deve ser evitado em 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 músculo-relaxantes, devem ser tomados cuidados particulares quando se administrar **Dormonid**[®] em pacientes com *miastenia gravis*, devido à fraqueza muscular preexistente.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Sedação, amnésia, redução da capacidade de concentração e da força muscular prejudicam a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Antes de receber **Dormonid**[®] injetável, o paciente deve ser alertado para não dirigir veículo ou operar máquina até sua recuperação.

Na administração de **Dormonid**[®] comprimidos deve-se levar em consideração que se a duração do sono for insuficiente, é maior a probabilidade de redução da atenção (vide também item “Interações”).

Gravidez e lactação

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

Não há dados suficientes de 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 a mulher em idade fértil, ela deve ser avisada que deve procurar seu médico para descontinuar o medicamento, em caso de pretender engravidar ou se suspeitar que está grávida. A administração de **Dormonid**[®] injetável e **Dormonid**[®] 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 benzodiazepínicos cronicamente durante o último estágio da gravidez podem ter desenvolvido dependência física e podem estar sob algum risco de desenvolver sintomas de abstinência no período pós-natal.

Uma vez que o midazolam passa para o leite materno, **Dormonid**[®] comprimidos não deve ser administrado a mães que estejam amamentando.

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

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes idosos

Embora rara, a ocorrência de eventos adversos cardiorrespiratórios graves com risco de vida, incluindo depressão respiratória, apnéia, 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 **Dormonid**[®] injetável e **Dormonid**[®] 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 ataque.

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

Pacientes pediátricos

Eventos adversos hemodinâmicos ocorreram em pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular. Por isso a administração intravenosa rápida deve ser evitada nesta população. Devido ao risco aumentado de apnéia, extrema cautela é aconselhada ao sedar pacientes pré-termo e antes de pré-termo cujas traquéias não estejam entubadas.

Injeção rápida deve ser evitada na população neonatal.

O neonato também tem função orgânica reduzida e/ou imatura e também é vulnerável aos efeitos respiratórios profundos e/ou prolongados do **Dormonid**[®] injetável e **Dormonid**[®] comprimidos.

Embora rara, a ocorrência de eventos adversos cardiorrespiratórios graves com de risco de vida, incluindo depressão respiratória, apnéia, 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 com **Dormonid**[®] injetável e **Dormonid**[®] 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 ataque.

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

Pacientes com insuficiência renal

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

Tabela 2 – Tempo para despertar após cessar a infusão de midazolam

	Número de pacientes	Tempo para despertar (minutos)	
		Média \pm DP	Faixa
Todos pacientes	37	27,8 \pm 37,2	0 - 140
Pacientes sem disfunção renal ou hepática	24	13,6 \pm 16,4	0 – 58
Pacientes com disfunção renal sem disfunção hepática	9	44,6 \pm 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* do midazolam I.V. com um aumento subsequente na meia-vida. Portanto, os efeitos clínicos podem ser maiores e mais prolongados. A dose necessária de midazolam pode ser reduzida e deve ser estabelecida com monitoração adequada dos sinais vitais (vide item “*Posologia e Advertências*”).

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A biotransformação do midazolam é mediada predominantemente pelo citocromo P-450 3A4 (CYP3A4) isozima. 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 o midazolam (vide item “*Advertências*”).

Estudos de interação realizados com Dormonid® injetável

Inibidores de CYP3A4

Antifúngicos azólicos

Cetoconazol

Cetoconazol aumentou a concentração plasmática do midazolam intravenoso em 5 vezes e a meia vida em 3 vezes. Caso o midazolam injetável seja co-administrado com o cetoconazol, um forte inibidor de CYP3A, este procedimento deve ser feito em uma unidade de terapia intensiva (UTI), ou deve-se assegurar que aparelhagem similar esteja disponível, 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 administrado mais do que uma dose única de midazolam i.v.

Itraconazol e fluconazol

Itraconazol e fluconazol aumentaram a concentração plasmática de midazolam intravenoso em aproximadamente 2-3 vezes, associado com um aumento na meia-vida de eliminação em aproximadamente 2,4 vezes para o itraconazol e 1,5 vezes para o fluconazol, respectivamente.

Posaconazol

O posaconazol aumentou as concentrações plasmáticas do midazolam intravenoso em aproximadamente duas vezes.

Antibióticos macrolídeos

Eritromicina

Co-administração de **Dormonid**[®] e eritromicina prolongou a meia-vida de eliminação do midazolam de 3,5 para 6,2 horas. 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 item “Advertências”).

Claritromicina

O uso concomitante de claritromicina e **Dormonid**[®] 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 **Dormonid**[®] promovem um aumento na concentração de midazolam de 50 % e um prolongamento da meia vida de 30%.

Cimetidina e ranitidina

Cimetidina aumentou a concentração plasmática de equilíbrio dinâmico do midazolam em 26% enquanto ranitidina não teve efeito.

Co-administração de midazolam e cimetidina ou ranitidina não teve efeito clínico significativo na farmacocinética ou farmacodinâmica do midazolam. Esta informação indica que o 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 dosagem de midazolam não necessita de ajuste quando usada concomitantemente com ciclosporina.

Nitrendipina

A nitrendipina não afeta a farmacocinética e farmacodinâmica do midazolam. Ambas as drogas podem ser usadas concomitantemente e nenhum ajuste de dosagem do midazolam é necessário.

Saquinavir e outros inibidores de proteases HIV

A co-administração de ritonavir em combinação com lopinavir aumentou em 5,4 vezes as concentrações plasmáticas do midazolam intravenoso, associado com um aumento similar na meia-vida de eliminação. Caso midazolam intravenoso for co-administrado com inibidores de proteases HIV, as condições do tratamento devem seguir as descritas para o cetoconazol, no item *antifúngicos azólicos*.

Contraceptivos orais

A farmacocinética do midazolam intramuscular não foi afetada pelo uso de contraceptivos orais. Ambas as drogas podem ser usadas concomitantemente e nenhum ajuste de dosagem do midazolam é necessário.

Bloqueadores de canais de cálcio

Diltiazem: uma dose única de diltiazem aumentou as concentrações plasmáticas do midazolam intravenoso em aproximadamente 25% e a meia-vida foi prolongada em aproximadamente 43%.

Informações adicionais com o uso do midazolam por via oral

Verapamil/diltiazem aumentou a concentração plasmática do midazolam oral em 3 e 4 vezes, aproximadamente. A meia-vida do 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 intravenosa, comparado ao grupo controle.

Informações adicionais com o uso do midazolam por via oral

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

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

Aprepitanto: Ocorreu um aumento dose-dependente da concentração plasmática do midazolam oral com um aumento de aproximadamente 3,3 vezes após 80 mg/dia associado com um aumento na meia-vida de eliminação em 2 vezes.

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

Bicalutamida: Mostrou um aumento de 27% na concentração plasmática do 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 intravenoso em aproximadamente 60% após 7 dias de rifampicina 600 mg uma vez ao dia. A meia-vida de eliminação diminuiu em aproximadamente 50-60%.

Informações adicionais com o uso do midazolam por via oral:

Carbamazepina e fenitoína

Doses repetidas de carbamazepina ou fenitoína resultaram em uma diminuição da concentração plasmática do midazolam oral em até 90% e um encurtamento da meia-vida de eliminação em cerca de 60%.

Efavirenz

Aumento de 5 vezes na 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 I.V. em aproximadamente 20% com uma diminuição da meia-vida em cerca de 42%.

Erva de São João

Reduz a concentração plasmática de midazolam em 20-40% associada a uma redução da meia-vida em 15 a 17%.

Ácido valpróico

Deslocamentos do midazolam dos seus sítios de ligação com as proteínas plasmáticas pelo ácido valpróico podem aumentar a resposta ao midazolam e, por isso, deve-se tomar cuidado para ajustar a dosagem do midazolam em pacientes com epilepsia (vide item “*Advertências*”).

Interação farmacodinâmica dos medicamentos

A co-administração de midazolam e outros sedativos/ agentes hipnóticos, incluindo álcool resulta em aumento do efeito sedativo e hipnótico. Tais exemplos incluem opiáceos/opióides 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 da ação sedativa, alterações da função respiratória e alterações hemodinâmicas podem ocorrer quando o midazolam é utilizado em concomitância com quaisquer depressores de ação central, incluindo o álcool. Deste modo, a monitoração adequada dos sinais vitais deve ser realizada. O álcool deve ser evitado em pacientes que estejam recebendo midazolam (vide item “*Advertências*”). Veja também o item *Superdose*, referente à advertência de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.

Foi também demonstrado que a anestesia espinal pode aumentar os efeitos sedativos do midazolam I.V.. A dose do midazolam deve ser então reduzida. Também, quando a lidocaina e a bupivacaina são administradas por via intramuscular, a dose intravenosa do midazolam deve ser reduzida.

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

Halotano e anestésicos inalatórios: A administração I.V. de **Dormonid**[®] diminui a concentração alveolar mínima (CAM) de halotano requerido para anestesia geral.

Estudos de interações com Dormonid® comprimidos:

Inibidores do CYP 3A4

Cetoconazol

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

Itraconazol

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

Fluconazol

A administração concomitante de midazolam e fluconazol aumentou 3 a 4 vezes a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam. A interação farmacocinética e farmacodinâmica entre midazolam e fluconazol é clinicamente significativa. Portanto, não se recomenda o uso oral concomitante de midazolam e fluconazol (vide item “*Advertências*”).

Eritromicina

A administração concomitante de midazolam e eritromicina aumentou 3 a 4 vezes a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam. Resultados de testes psicomotores também demonstraram interação clinicamente significativa entre esses fármacos. Não se recomenda a prescrição de midazolam a pacientes em uso de eritromicina. Se utilizado, deve-se reduzir a dose de midazolam em 50 a 75% (vide item “*Advertências*”).

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 do 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 do midazolam seja clinicamente significativo. Estes fármacos podem ser administrados concomitantemente, sem necessidade de ajuste de dose do midazolam.

Diltiazem

A administração concomitante de midazolam e diltiazem aumentou quase 4 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 isto não puder ser evitado, a dose de midazolam deve ser reduzida em, no mínimo, 50% (vide item “*Advertências*”).

Verapamil

A administração concomitante de midazolam e verapamil aumentou quase 3 vezes a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam. As alterações farmacocinéticas foram clinicamente

significantes; portanto, a dose usual de midazolam deve ser reduzida em no mínimo 50% durante tratamento concomitante com verapamil (vide item “*Advertências*”).

Saquinavir

A administração concomitante de dose única oral de 7,5 mg de midazolam após 3 a 5 dias de tratamento com saquinavir (1200 mg três vezes ao dia) em 12 voluntários sadios aumentou a exposição à concentração do midazolam em mais de 2 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 do 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 item “*Advertências*”).

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 do midazolam. Os achados não indicam uma interação clinicamente significativa entre midazolam e cimetidina. Ambos os fármacos podem ser administrados concomitantemente sem necessidade de ajuste de dose do 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 do midazolam. Os achados sugerem que uma interação clinicamente significativa entre midazolam e ranitidina é improvável na prática clínica e que não é necessário ajuste de dose do midazolam.

Terbinafina

A administração concomitante de midazolam e terbinafina não teve efeito na farmacocinética ou farmacodinâmica do 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 (vide item “*Advertências*”).

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 o midazolam em monoterapia. Os resultados demonstram uma interação clinicamente significativa entre midazolam e rifampicina. Portanto, em pacientes em tratamento com rifampicina, são necessárias doses mais elevadas de midazolam para produzir sedação suficiente (vide item “*Advertências*”).

Etanol

Deve-se evitar o uso concomitante com álcool. O efeito sedativo pode ser aumentado quando **Dormonid**[®] comprimidos for utilizado em associação a álcool. Isto afeta a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Os seguintes efeitos adversos têm sido relatados com **Dormonid® injetável**:

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

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 ataque foram relatados, particularmente entre crianças e idosos.

Dependência: o uso de **Dormonid®**, mesmo em doses terapêuticas, pode levar ao desenvolvimento de dependência física. Após administração I.V. prolongada, a descontinuação, especialmente descontinuação abrupta do produto, pode ser acompanhada de sintomas de abstinência incluindo convulsões de abstinência.

Distúrbios do sistema nervoso: sedação prolongada, redução da atenção, cefaléia, tontura, ataxia, sedação pós-operatória, 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. Estes têm incluído parada cardíaca, hipotensão, bradicardia, efeitos vasodilatadores. A ocorrência de incidentes com risco de vida é mais provável em adultos com mais de 60 anos de idade e naqueles com insuficiência respiratória pré-existente ou comprometimento da função cardíaca, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando uma alta dose é administrada (vide item "Advertências").

Distúrbios respiratórios: eventos adversos cardiorrespiratórios graves têm ocorrido em raras ocasiões. Estes têm incluído depressão respiratória, apnéia, parada respiratória, dispnéia, laringoespasmo. A ocorrência de incidentes com risco de vida é mais provável em adultos com mais de 60 anos de idade e naqueles com insuficiência respiratória pré-existente ou comprometimento da função cardíaca, particularmente quando a injeção é administrada muito rapidamente ou quando uma alta dose é administrada (vide item "Advertências").

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

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

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

Injúria, intoxicação e complicações após procedimentos: aumento do risco de quedas e fraturas foram relatadas em pacientes idosos em uso de benzodiazepínicos.

Os seguintes efeitos adversos podem ocorrer em associação a **Dormonid®** comprimidos:

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

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

Reações de hipersensibilidade podem ocorrer em indivíduos suscetíveis.

Amnésia

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

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. Neste caso, o uso do medicamento deve ser descontinuado. A ocorrência destes efeitos é mais provável em idosos.

Dependência

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

11. SUPERDOSE

Sintomas

Os benzodiazepínicos normalmente causam sonolência, ataxia, disartria e nistagmo. Uma superdose de **Dormonid**[®] raramente é um risco à vida se o medicamento é administrado em monoterapia, mas pode resultar em arreflexia, apnéia, hipotensão, depressão cardiorrespiratória e em raros casos, coma. Se ocorrer coma, normalmente dura por poucas horas, mas pode ser mais prolongado e cíclico particularmente em pacientes idosos. Os efeitos depressores respiratórios podem ser mais graves em pacientes com doença respiratória.

Os benzodiazepínicos aumentam os efeitos de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo álcool.

Tratamento

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

Caso **Dormonid**[®] tenha sido administrado oralmente, deve-se prevenir a absorção adicional através de um método apropriado, por exemplo, tratamento com carvão ativado por 1-2 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, não deve ser uma medida rotineira.

Se a depressão do SNC é grave, considerar o uso de flumazenil (Lanexat[®]), um antagonista benzodiazepínico, o qual deve ser administrado sob rigorosas condições de monitoramento. Flumazenil tem uma meia-vida curta (cerca de uma hora), portanto, os pacientes que estiverem sob uso de flumazenil devem necessitar de monitoramento após seus efeitos enfraquecerem. Flumazenil deve ser usado com extrema cautela na presença de drogas que reduzem o limiar de convulsão (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consultar a bula do flumazenil (Lanexat[®]) para informações adicionais sobre o uso correto deste medicamento.

12. ARMAZENAGEM

Dormonid[®] injetável deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). As ampolas de **Dormonid**[®] não podem ser congeladas porque podem explodir. Além disso, pode ocorrer precipitação, mas o precipitado se dissolve com a agitação em temperatura ambiente.

Dormonid[®] comprimidos 7,5 mg deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

Para **Dormonid**[®] comprimidos 15 mg, deve-se evitar local quente (entre 30° e 40°C) e proteger da luz.

Estabilidade:

A data de fabricação e o prazo de validade de **Dormonid**[®] estão impressos na embalagem externa do produto. Não use qualquer medicamento fora do prazo de validade; pode ser prejudicial à saúde.

MS-1.0100.0135

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ nº 4288.

Fabricado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Est. dos Bandeirantes, 2020 - CEP 22710-104 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ 33.009.945/0023-39

Indústria Brasileira

Serviço Gratuito de Informações – 0800-7720 289

www.roche.com.br

Dormonid[®] injetável é de USO RESTRITO A HOSPITAIS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

Nº do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

CDS 4.0