

Dormire[®]
cloridrato de midazolam

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Solução
2 mg/mL

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DORMIRE®

cloridrato de midazolam

APRESENTAÇÕES

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

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES

Composição:

Cada mL da solução contém:

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

* equivalente a 2,0 mg de midazolam

veículo q.s.p. 1 mL

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

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

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

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

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

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

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

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

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

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

As crianças do grupo clonidina exibiram ansiedade mais intensa durante a separação e indução da anestesia através de máscara, medida pelos escores de ansiedade pré-operatória de Yale modificada. Eles também apresentaram significativamente pressões arteriais intraoperatórias médias significativamente mais baixas, tempos cirúrgicos, de anestesia, e despertar mais curtos, e menor necessidade de oxigênio suplementar durante a recuperação em comparação com o grupo midazolam. No entanto, o grupo clonidina teve maior necessidade de opioides no pós-operatório, excitação e escores de dor baseados na escala da unidade de cuidados pós-anestésicos do Hospital Infantil do leste de Ontario Fase 1 máximos.

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

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

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

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

Farmacocinética

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

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

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

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

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

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

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

Uso concomitante com inibidores ou indutores da isoenzima CYP3A4

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

Reações adversas respiratórias e uso concomitante com depressores do SNC

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

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

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

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

Reações paradoxais

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

Amnésia

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

Dependência e Abuso

Dormire® solução não é indicado para uso crônico.

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

Carcinogênese, Mutagênese e Diminuição de Fertilidade

Carcinogênese

O maleato de midazolam foi administrado com dieta a camundongos e ratos por 2 anos em doses de 1, 9 e 80 mg/kg/dia. No grupo da dose mais alta (10 vezes a dose oral mais alta de 1,0 mg/kg, para paciente pediátrico, em base de mg/m²), em camundongos fêmeas, houve um aumento significativo na incidência de tumores hepáticos.

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

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

Mutagênese

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

Diminuição de Fertilidade

O estudo de reprodução em ratos machos e fêmeas não mostrou qualquer diminuição de fertilidade nas doses de até 16 mg/kg/ dia por via oral (3 vezes a dose humana de 1,0 mg/kg, em base de mg/m²).

Populações Especiais

Pacientes com disfunção hepática

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

Pacientes com doença cardíaca

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

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

Principalmente em pacientes com hipertensão pulmonar, ambos os regimes de pré-medicação aumentaram o $PtcCO_2$ e diminuíram o SpO_2 e a frequência respiratória.

Idosos

A segurança e a eficácia deste medicamento em pacientes idosos não foram completamente estudadas. Portanto, não existem dados disponíveis do regime de doses. Em um estudo em indivíduos idosos administrando-se 7,5 mg de midazolam como pré-medicação, antes da anestesia geral, notou-se 60% de incidência de hipoxemia ($pO_2 < 90\%$ por mais que 30 segundos) em algum momento durante o procedimento cirúrgico, contra 15% do grupo não pré-medocado. Até que mais informações estejam disponíveis, recomenda-se que este medicamento não seja utilizado por pacientes idosos.

Gravidez - Categoria de risco D

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

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

Trabalho de Parto e Parto

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

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

Lactação

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

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

Uso em Prematuros e Recém-Nascidos

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

Efeito na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

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

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

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

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

Atenção: Contém o corante vermelho ponceau.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores de Isoenzimas CYP3A4

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

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

Indutores de Isoenzimas CYP3A4

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

Depressores do Sistema Nervoso Central

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

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

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

Alterações de Exames Laboratoriais

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

Interações com Álcool

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

Interação Alimentar

Dormire® solução

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

Características físicas e organolépticas

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Monitoramento

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

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

Posologia

Considerar protocolos clínicos e preparo adequado para sedação.

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

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

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

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

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

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

Modo de Usar

Inserção do adaptador do frasco

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

Uso do dosador oral

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

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Reações adversas com frequências desconhecidas:

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

- Ocorrências: urticária, rash.

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

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

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

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

Tratamento

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

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

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

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

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

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro 1.0298.0143

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

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

Rodovia Itapira-Lindoia, km 14 – Itapira – SP

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

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

USO SOB PRESCRIÇÃO

O ABUSO DESTES MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

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



R_0143_01-1