



maleato de midazolam

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido

15mg



maleato de midazolam

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

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

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 15 mg: embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

maleato de midazolam 20,80 mg (correspondente a 15 mg de midazolam)

excipiente q.s.p. 1 comprimido

(lactose monoidratada, celulose microcristalina, amido, estearato de magnésio, dióxido de titânio, macrogol, álcool polivinílico, talco, azul de indigotina 132 laca de alumínio)

1. INDICAÇÕES

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Para o tratamento de insônia, a dose de midazolam eficaz é de 15 mg, ingerida por via oral no momento de deitar (Monti, 1993; Fischbach, 1983; Feldmeier & Kapp, 1983; Lupolover e colaboradores, 1983). A manutenção do sono é obtida de modo eficaz nas doses de 7,5 a 15 mg (Monti, 1993). Para pacientes idosos, a dose de 15 mg de midazolam é eficaz e segura para o tratamento de insônia (Beck e colaboradores, 1983). O midazolam é eficaz como medicação pré-anestésica, quando administrado na dose de 2 a 3 mg por via intramuscular. Esses foram os achados de Wong e colaboradores, em 1991, em estudo que envolvia 100 pacientes entre 60 e 86 anos. Midazolam pode também ser utilizado para a sedação antes da realização de endoscopia digestiva alta ou colonoscopia. Em um estudo que envolvia 800 pacientes, Bell e colaboradores, em 1987, demonstraram que a dose necessária para induzir sedação foi maior nos pacientes entre 15 e 24 anos de idade (em média 10 mg), em comparação com os pacientes entre 60 e 86 anos de idade (3,6 mg). Como indução anestésica em pacientes sem medicação prévia e abaixo dos 55 anos, midazolam é eficaz e pode ser administrado por via intravenosa na dose de 0,3 a 0,35 mg/kg de peso, administrados em 20 a 30 segundos, e o tempo esperado de início de ação é de dois minutos. Em pacientes pré-medicados com sedativos ou narcóticos, midazolam é seguro e eficaz na dose de 0,15 a 0,35 (média 0,25 mg/kg) (Versed(R), 1997; Freuchen e colaboradores, 1983; Jensen e colaboradores, 1982; Pakkanen & Kanto, 1982; Berggren & Eriksson, 1981).

Referências bibliográficas

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

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

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

Lupolover R, Ballmer U, Helcl J *et al.*: Efficacy and safety of midazolam and oxazepam in insomniacs. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(suppl 1):139S-143S.

Beck H, Salom M & Holzer J: midazolam dosage studies in institutionalized geriatric patients. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 16(suppl 1):133S-137S.

Bell GD, Spickett GP, Reeve PA *et al.*: Intravenous midazolam for upper gastrointestinal endoscopy: a study of 800 consecutive cases relating dose to age and sex of patient. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23:241-243.

Wong HY, Fragen RJ & Dunn K: Dose-finding study of intramuscular midazolam preanesthetic medication in the elderly. *Anesthesiology* 1991; 74:675-679.



Freuchen I, Ostergaard J & Mikkelsen BO: midazolam compared with thiopentone as an induction agent. *Curr Ther Res* 1983; 34:269.

Jensen A, Schou-Olesen A & Huttel MS: Use of midazolam as an induction agent: comparison with thiopentone. *Br J Anaesth* 1982; 54:605-607.

Pakkanen A & Kanto J: midazolam compared with thiopentone as an induction agent. *Acta Anaesth Scand* 1982; 26:143-146.

Berggren L & Eriksson I: midazolam for induction of anaesthesia in outpatients: a comparison with thiopentone. *Acta Anaesthesiol Scand* 1981; 25:492-496.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Este medicamento tem efeitos hipnóticos e sedativos caracterizados por um início rápido e de curta duração. Também exerce efeito ansiolítico, anticonvulsivo e relaxante muscular. Este medicamento prejudica a função psicomotora após doses únicas e/ou múltiplas, mas provoca alterações hemodinâmicas mínimas. As ações centrais dos benzodiazepínicos são mediadas através de um aumento da neurotransmissão GABAérgica em sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepínicos, a afinidade do receptor GABA pelo neurotransmissor é reforçada através de modulação alostérica positiva, resultando em uma ação aumentada do GABA liberado no fluxo pós-sináptico do receptor transmembranar do íon cloreto. O midazolam é um derivado do grupo das imidazobenzodiazepinas. Embora a base livre seja uma substância lipofílica com baixa solubilidade na água, o nitrogênio básico na posição 2 do anel imidazobenzodiazepínico permite que o ingrediente ativo forme sais hidrossolúveis com ácidos. Esse efeito associado à rápida transformação metabólica são os motivos do rápido início de ação, e da curta duração dos efeitos. Por causa da sua baixa toxicidade, midazolam possui amplo índice terapêutico.

Farmacocinética

Absorção

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

Distribuição

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

Metabolismo

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

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

Eliminação

Em voluntários jovens e saudáveis, a meia-vida de eliminação de midazolam varia de 1,5 a 2,5 horas. A meia-vida de eliminação do metabolito 1'-hidroximidazolam é inferior a uma hora; portanto, após administração de midazolam, a sua concentração e a do composto original diminuem em paralelo. O "clearance"



plasmático é de 300 a 500 mL/min em média. Quando administrado por via oral uma vez ao dia, midazolam não se acumula. A administração repetida de midazolam não induz enzimas de biotransformação.

Farmacocinética em populações especiais

Idosos: Em idosos do sexo masculino acima de 60 anos de idade, a meia-vida de eliminação do midazolam foi significativamente prolongada, sendo 2,5 vezes maior em comparação com a de indivíduos jovens do sexo masculino. A depuração total de midazolam foi significativamente reduzida em indivíduos do sexo masculino e a biodisponibilidade dos comprimidos orais foi significativamente aumentada. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas em idosos do sexo feminino em comparação aos indivíduos jovens do mesmo sexo.

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

Pacientes com insuficiência hepática: o “clearance” em pacientes cirróticos pode ser reduzido e a meia-vida de eliminação pode ser maior, quando comparado aos de voluntários saudáveis (vide “**Advertências e Precauções**”).

Cirrose hepática pode aumentar a biodisponibilidade absoluta de midazolam administrado por via oral, por redução da biotransformação.

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a benzodiazepínicos ou a qualquer excipiente da formulação.

Este medicamento não deve ser utilizado por pacientes nas seguintes condições:

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

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.

Os comprimidos de maleato de midazolam não devem ser administrados a crianças, uma vez que as concentrações disponíveis não permitem a dosagem apropriada.

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

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O maleato de midazolam deve ser suspenso imediatamente se forem observados sinais de choque anafilático, reação de hipersensibilidade potencialmente fatal. Um tratamento médico de suporte deve ser iniciado. Os sinais de anafilaxia podem incluir erupção cutânea súbita, prurido ou urticária, edema da face,



lábios, língua ou em outras partes do corpo, dispneia, respiração ofegante ou dificuldade para respirar, palidez cutânea, bradicardia ou taquicardia, hipotensão, perda ou sensação de perda de consciência. Dor torácica também pode ocorrer e pode ser um sinal de uma reação de hipersensibilidade potencialmente grave, chamada síndrome de Kounis.

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

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

Crítérios de alta

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

Tolerância

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

Dependência

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

Sintomas de abstinência

Uma vez desenvolvida dependência, a interrupção abrupta do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência. Esses sintomas podem consistir em cefaleia, diarreia, mialgia, extrema ansiedade, tensão, inquietação, confusão mental e irritabilidade. Em casos graves, os seguintes sintomas podem ocorrer: desrealização, despersonalização, hiperacusia, amortecimento e parestesia de extremidades, hipersensibilidade à luz, ao ruído e ao contato físico, alucinações e convulsões. Como o risco de sintomas de abstinência é maior após a descontinuação abrupta do tratamento é recomendado que a dose seja diminuída gradualmente.

Insônia rebote

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

Duração do tratamento

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

Amnésia

Amnésia prolongada pode proporcionar problemas para pacientes ambulatoriais, que devem receber alta após a intervenção.

O maleato de midazolam comprimidos também pode causar amnésia anterógrada, que ocorre mais frequentemente dentro das primeiras horas após a ingestão do medicamento. A condição ocorre mais frequentemente nas primeiras horas após a ingestão do produto e, portanto, para reduzir o risco, os pacientes devem se assegurar de que poderão ter um período ininterrupto de sono de sete a oito horas (vide também "Reações Adversas").



Reações paradoxais

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

A ocorrência desses efeitos é mais provável em pacientes idosos.

Alterações na eliminação de midazolam

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

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

Pacientes idosos

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

Pacientes pediátricos: eventos adversos hemodinâmicos ocorreram em pacientes pediátricos com instabilidade cardiovascular. Por causa do risco aumentado de apneia, aconselha-se extrema cautela ao sedar pacientes pré-termo e antes de pré-termo sem intubação traqueal. O neonato tem função orgânica reduzida e/ou imatura e é vulnerável aos efeitos respiratórios profundos e/ou prolongados de maleato de midazolam.

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

Pacientes com insuficiência renal

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

Grupos específicos de pacientes

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

Pacientes com insuficiência respiratória crônica

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

Uso concomitante de álcool/depressores do SNC

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

Histórico médico de abuso de álcool e de drogas

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



Outros

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

Efeitos na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Sedação, amnésia, redução da capacidade de concentração e da força muscular prejudicam a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Antes de usar maleato de midazolam o paciente deve ser alertado para não dirigir veículos ou operar máquinas até sua recuperação completa. O médico deve decidir quando essas atividades podem ser retomadas.

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

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

Gravidez e lactação

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

Não há dados suficientes sobre midazolam para avaliar sua segurança durante a gravidez. Os benzodiazepínicos devem ser evitados durante a gravidez, a não ser que não exista alternativa mais segura. Foi sugerido um aumento de malformação congênita associado ao uso de benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre da gravidez. Se o produto for prescrito à mulher em idade fértil, ela deve procurar seu médico para descontinuar o medicamento, em caso de pretender engravidar ou se suspeitar de gravidez. A administração de maleato de midazolam no terceiro trimestre de gestação ou em altas doses durante o trabalho de parto pode produzir irregularidades no batimento cardíaco fetal, hipotonia, sucção fraca, hipotermia e moderada depressão respiratória em neonatos. Além disso, bebês nascidos de mães que receberam cronicamente benzodiazepínicos durante o último estágio da gravidez podem ter desenvolvido dependência física e estar sob algum risco de desenvolver sintomas de abstinência no período pós-natal. Dados de estudos observacionais sugerem que existe um risco aumentado de aborto espontâneo devido à exposição a benzodiazepínicos durante a gravidez. Ao tratar mulheres em idade fértil, os benefícios do tratamento devem ser ponderados em relação aos riscos, e as pacientes devem ser informadas sobre o risco aumentado de aborto espontâneo.

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

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

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

O abuso deste medicamento pode causar dependência.

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

Atenção: contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g por comprimido de 15mg.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e azul de indigotina 132 laca de alumínio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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



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

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

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

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

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

Roxitromicina: o uso concomitante de roxitromicina e midazolam promove aumento na concentração de midazolam de 50% e prolongamento da meia vida em 30%.

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

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

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

Inibidores da tirosina quinase demonstraram ser potentes inibidores da CYP3A4 tanto “in vitro” (imatinibe, lapatinibe) ou após administração oral “in vivo” (idelalisibe). Após a administração concomitante de idelalisibe, a exposição oral à midazolam aumentou 5,4 vezes em média.

Antagonistas do receptor de neuroquinina-1 (NK1) (aprepitanto, netupitanto, casoprepitanto): ocorreu um aumento de dose dependente da concentração plasmática de midazolam oral até, aproximadamente, 2,5-3,5 vezes e aumento na meia-vida de eliminação em aproximadamente 1,5 -2 vezes.

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

Para uma série de fármacos ou ervas medicinais, observou-se uma fraca interação com a eliminação do midazolam com alterações concomitantes na sua exposição (mudança menor de duas vezes da área sob a curva) (bicalutamida, everolimus, ciclosporina, simeprevir, propiverina, berberina, contido também em “Goldenseal”).

Carbamazepina e fenitoína: doses repetidas de carbamazepina ou fenitoína resultaram em diminuição da concentração plasmática de midazolam oral em até 90% e encurtamento da meia-vida de eliminação em cerca de 60%. A indução muito forte de CYP3A4 observada após mitotano ou enzalutamida resultou em uma diminuição profunda e duradoura dos níveis de midazolam em pacientes com câncer. A área sob a curva do midazolam administrado por via oral foi reduzida para 5% e 14% dos valores normais, respectivamente.

Clobazam e Efavirenz: são indutores fracos do metabolismo do midazolam e reduzem a área sob a curva do composto original em aproximadamente 30%. Existe um aumento resultante de 4-5 vezes na proporção



do metabolito ativo (α -hidroximidazolam) para o composto original, mas o significado clínico deste é desconhecido.

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

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

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

Estudos de interações com maleato de midazolam comprimidos

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

Fármacos que inibem o CYP3A

Classificação dos inibidores de CYP3A

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

Inibidores muito potentes: aumentam em >10 vezes a área sob a curva de midazolam. Os seguintes medicamentos são classificados nessa categoria: cetoconazol, itraconazol, voriconazol, inibidores da protease do HIV, incluindo inibidores da protease reforçados pelo ritonavir. A combinação de midazolam administrado por via oral concomitantemente com inibidores muito potentes do CYP3A é contraindicada (vide “**Contraindicações**”).

Inibidores potentes: aumentam de 5 a 10 vezes a área sob a curva do midazolam. Os seguintes medicamentos são classificados nessa categoria: altas doses de claritromicina, inibidores de tirosina quinase (como idelalisibe) e os inibidores da protease do VHC, boceprevir e telaprevir. A combinação de midazolam administrado por via oral concomitantemente com boceprevir e telaprevir é contraindicada (vide “**Contraindicações**”).

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

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

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

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

Inibidores fracos: aumentam de 1,25 a < 2 vezes a área sob a curva do midazolam. Os seguintes medicamentos e ervas são classificados nesta categoria: fentanil, roxitromicina, cimetidina, ranitidina,



fluvoxamina, bicalutamida, propiverina, everolimus, ciclosporina, simeprevir, suco de toranja (“grapefruit”), *Equinacea purpurea*, berberina bem como contida em *Hydrastis canadensis* (“Goldenseal”). Administração concomitante de midazolam e inibidores fracos de CYP3A usualmente não leva a uma mudança relevante no efeito clínico do midazolam.

Indutores do CYP3A4

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

Carbamazepina e fenitoína: em pacientes com epilepsia em uso de carbamazepina e/ou fenitoína, a exposição sistêmica (área sob a curva) ao midazolam foi de apenas 6% em relação à observada em voluntários saudáveis, e efeitos sedativos foram mínimos ou ausentes. Os resultados demonstram uma interação clinicamente significativa entre midazolam e fármacos anticonvulsivantes. Doses maiores de midazolam são necessárias em pacientes em uso de carbamazepina ou fenitoína (vide “**Advertências e Precauções**”).

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

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

Interação farmacodinâmica dos medicamentos

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

Características físicas e organolépticas

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.



TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

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

Dose padrão

Adultos: entre 7,5 e 15 mg.

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

Medicação pré-operatória

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

Instruções posológicas especiais

Pacientes com insuficiência respiratória crônica

Este grupo de pacientes pode ser mais sensível aos eventos adversos de midazolam, sendo assim a dose recomendada é de 7,5 mg.

Pacientes idosos e/ou debilitados

Em pacientes idosos e debilitados, a dose recomendada é 7,5 mg. Por o efeito sedativo ser mais pronunciado em pacientes idosos, eles podem ter risco aumentado de depressão cardiorrespiratória. Assim, o midazolam deve ser usado com muita cautela em pacientes idosos e, se necessário, deve-se considerar uma redução da dose (vide “**Características Farmacológicas**”).

Pacientes com insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência hepática grave não devem ser tratados com midazolam comprimidos (vide “**Contraindicações**”). Em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada, deve ser considerada a menor dose possível, não excedendo 7,5 mg (vide “**Características Farmacológicas**”).

Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal grave, o midazolam pode ser acompanhado por sedação mais pronunciada e prolongada, possivelmente incluindo depressão respiratória e cardiovascular clinicamente relevante. Este medicamento deve, portanto, ser doseado cuidadosamente nesses pacientes e titulado para o efeito desejado. A menor dose deve ser considerada, não excedendo 7,5 mg (vide “**Características Farmacológicas**”).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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



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

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

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

Quando utilizado como pré-medicação, este medicamento pode contribuir para a sedação pós-operatória. Amnésia anterógrada pode ocorrer em doses terapêuticas, com risco aumentado em doses maiores. Efeitos amnésicos podem estar associados a comportamento inadequado (vide “Advertências e Precauções”).

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

Distúrbios gastrintestinais: distúrbios gastrintestinais foram ocasionalmente reportados.

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

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

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

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

Distúrbios respiratórios: depressão respiratória foi reportada.

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

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

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

Tratamento

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

Caso este medicamento tenha sido administrado oralmente, deve-se evitar a absorção adicional por meio de um método apropriado, como o tratamento com carvão ativado, por período de uma a duas horas. Se o



carvão ativado for usado, é imperativo proteger as vias aéreas em pacientes sonolentos. Em caso de ingestão mista, pode-se considerar uma lavagem gástrica. Entretanto, esse procedimento não deve ser uma medida rotineira.

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

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO – O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA

Registro: 1.8326.0067

Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano - SP

CNPJ: 10.588.595/0010-92

Produzido por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Estácio de Sá, 1144 – Campinas – SP

Indústria Brasileira

IB270326

 *Atendimento ao consumidor*
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014

Medley.



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

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2026 27/03/2026	0242282/26-1 0297300/26-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/03/2026 27/03/2026	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
22/12/2025	1636831/25-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/12/2025	1571350/25-0	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/12/2025	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
02/07/2024	0898008/24-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2024	0739014/24-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	03/06/2024	VP COMPOSIÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS	VP/VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30

							VPS COMPOSIÇÃO 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS		
18/05/2021	1915514/21-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
16/04/2021	1463765/21-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30
14/07/2020	2280350/20-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/07/2020	2280350/20-5	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/07/2020	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS	VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
18/10/2019	2527388/19-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de	10/10/2019	2422814/19-1	11004 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Alteração de razão	10/10/2019	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30

		Texto de Bula – RDC 60/12			social do local de fabricação do medicamento				
31/05/2019	0488495/19-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/05/2019	0397269/19-1 Dormonid®	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/05/2019	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
21/12/2018	1202274/18-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/12/2018	1155404/18-5 Dormonid®	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/12/2018	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
22/03/2017	0459794/17-0	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/02/2017	0212883/17-7 Dormonid®	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/02/2017	VP - QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR	VP/VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30

							<p>ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>VPS - CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - CONTRAINDICAÇÕES - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS - POSOLOGIA E MODO DE USAR - REAÇÕES ADVERSAS</p>		
28/04/2016	1638650/16-7	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
12/06/2015	0519549/15-7	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (como Medley Farmacêutica Ltda.)	30/04/2015	0378485/15-1 Dormonid®	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2015	<p>VP COMPOSIÇÃO 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS</p> <p>VPS COMPOSIÇÃO 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS</p>	VP/VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
			29/10/2014	0985624/14-2	1959 - GENÉRICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	27/04/2015			

04/12/2013	1025095/13-6	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/09/2013	0752758/13-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/09/2013	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	15 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
------------	--------------	------------------------------------------------------------------------------	------------	--------------	--------------------------------------------------------------------------------------	------------	----------------	--------	--------------------------------------------