

# Rohydorm

EMS Sigma Pharma Ltda.

Comprimido revestido

1 mg

## **I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Rohydorm<sup>®</sup>

flunitrazepam

## **APRESENTAÇÕES**

Comprimido revestido 1 mg: caixa contendo 20 e 30 comprimidos.

## **USO ORAL**

### **USO ADULTO**

## **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de 1 mg contém:

flunitrazepam..... 1 mg

excipientes\* q.s.p..... 1 comprimido

\*celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico + talco + macrogol + dióxido de titânio.

## **II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

Tratamento de curta duração da insônia.

Os benzodiazepínicos são indicados apenas quando a insônia é grave, incapacitante ou submete o indivíduo a extremo desconforto.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Para o tratamento da insônia, o uso de flunitrazepam na dose de 1 a 2 mg foi superior ao uso de nitrazepam na dose de 5 a 10 mg, tanto na indução do sono quanto na qualidade do sono.<sup>1</sup>

Flunitrazepam também foi mais efetivo no tratamento da insônia que temazepam em um estudo multicêntrico quem incluía 246 pacientes, que foram randomizados para receber flunitrazepam 1 mg ou temazepam na dose de 20 mg, na hora de dormir, no período de 7 a 10 noites. Flunitrazepam foi mais efetivo, melhorando o tempo para conciliar o sono e com menor número de despertares.<sup>2</sup>

Verificou-se também que triazolam é mais potente que flunitrazepam, em doses similares.<sup>3</sup>

Verificou-se ainda, em estudo duplo-cego randomizado que incluía 312 pacientes, que o uso de 1 mg de flunitrazepam ou 0,25 mg de triazolam, por período de 7 a 14 noites, foi igualmente eficaz.<sup>4</sup>

O uso de flunitrazepam na dose de 2 mg foi similar ao uso de Zolpidem 20 mg, para controle de insônia. O estudo foi duplo-cego controlado e incluía 42 pacientes do sexo feminino hospitalizadas. Os efeitos colaterais também foram semelhantes.<sup>5</sup>

Entretanto, outro estudo mostrou que, em homens, o uso de flunitrazepam 2 mg, mas não Zolpidem 20 mg, promoveu maior sonolência matinal.<sup>6</sup>

Em idosos > 78 anos com insônia, o uso de flunitrazepam na dose de 1 mg (n = 52) foi similar ao uso de zopiclone (n = 50) na dose de 5 mg. Os pacientes foram estudados durante 4 semanas, incluindo uma semana de tratamento com placebo. Flunitrazepam foi associado à menor dificuldade de adormecimento, quando comparado ao zopiclone (p = 0,002 vs 0,04). Não foram observadas diferenças em outros parâmetros. A aderência ao tratamento foi similar e não houve eventos adversos inesperados ou sérios.<sup>7</sup>

#### Referências bibliográficas

1. Hartelius H, Larsson AK, Lepp M, et al: A controlled long-term study of flunitrazepam, nitrazepam and placebo, with special regard to withdrawal effects. *Acta Psychiatr Scand* 1978; 58:1-15.
2. Fisher RJH & Dean BC: A multi-centre, double-blind trial in general practice comparing the hypnotic efficacy and event profiles of flunitrazepam and temazepam. *Pharmatherapeutica* 1985; 4:231-235.
3. Nicholson AN & Stone BM: Activity of the hypnotics, flunitrazepam and triazolam, in man. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9:187-194.
4. Cordingley GJ, Dean BC, & Harris RI: A double-blind comparison of two benzodiazepine hypnotics, flunitrazepam and triazolam in general practice. *Curr Med Res Opin* 1984; 8:714-719.
5. Frattola L, Maggioni M, Cesana B, et al: Double blind comparison of zolpidem 20 mg versus flunitrazepam 2 mg in insomniac in-patients. *Drugs Exp Clin Res* 1990; 16:371-376.
6. Bensimon G, Foret J, Warot D, et al: Daytime wakefulness following a bedtime oral dose of zolpidem 20 mg, flunitrazepam 2 mg and placebo. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30:463-469.
7. Dehlin O, Rubin B, & Rundgren A: Double-blind comparison of zopiclone and flunitrazepam in elderly insomniacs with special focus on residual effects. *Curr Med Res Opin* 1995; 13:317-324.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Farmacodinâmica

Flunitrazepam é um agonista benzodiazepínico com alta afinidade por receptores centrais, apresenta efeito ansiolítico, anticonvulsivante e sedativo e induz redução do desempenho psicomotor, amnésia, relaxamento muscular e sono.

#### Farmacocinética

Absorção Após administração oral, flunitrazepam é absorvido quase totalmente. Dez a 15% da dose sofre eliminação pré-sistêmica no fígado, o que resulta em biodisponibilidade absoluta (em relação à administração intravenosa) de 70% a 90%. A  $C_{\text{máx}}$  de flunitrazepam é de 6 a 11 ng/mL e ocorre em 0,75-2 horas, após administração oral de dose única de 1 mg, com o estômago vazio. A ingestão de alimentos reduz a velocidade e a extensão de absorção de flunitrazepam. A farmacocinética de flunitrazepam é linear para doses entre 0,5 e 4,0 mg.

#### Distribuição

A distribuição de flunitrazepam é rápida e extensa. O volume de distribuição é de 3 a 5 L/kg no estado de equilíbrio. O teor de ligação a proteínas plasmáticas é da ordem de 78%. Flunitrazepam atinge rapidamente o líquido cefalorraquidiano, atravessa a placenta humana e pode ser encontrado no leite materno, em menor extensão após dose única.

A administração oral diária repetida produz acúmulo moderado de flunitrazepam no plasma (taxa de acúmulo de 1,6 a 1,7). A concentração plasmática em estado de equilíbrio é alcançada após cinco dias. A concentração plasmática mínima de flunitrazepam em estado de equilíbrio é de 3 a 4 ng/mL após doses orais múltiplas de 2 mg. A concentração plasmática de seu metabólito ativo, o N-desmetil-flunitrazepam, em estado de equilíbrio, é quase idêntica à do flunitrazepam.

#### Biotransformação e eliminação

Flunitrazepam é quase totalmente biotransformado antes de sua eliminação. Cerca de 80% e 10% dos metabólitos marcados radioativamente são encontrados na urina e fezes, respectivamente. Os principais metabólitos plasmáticos são o 7-amino-flunitrazepam e o N-desmetil-flunitrazepam. O principal metabólito urinário é o 7-aminoflunitrazepam. Menos de 2% da dose é excretada pelos rins em forma inalterada ou como N-desmetil-flunitrazepam. Esse é farmacologicamente ativo na espécie humana, embora menos que flunitrazepam, e seus níveis plasmáticos no estado de equilíbrio, resultante de doses diárias de 2 mg, ficam abaixo da concentração mínima eficaz do metabólito. A meia-vida de eliminação de flunitrazepam, após administração intravenosa, varia de 16 a 35 horas. A meia-vida de eliminação do metabólito ativo N-desmetil-flunitrazepam é de 28 horas. O *clearance* plasmático total é de 120-140 mL/min.

#### Farmacocinética em populações especiais

Idosos: não há alterações relacionadas à idade na farmacocinética de flunitrazepam.

Pacientes com insuficiência renal: a farmacocinética das moléculas ativas de flunitrazepam é semelhante em pacientes com insuficiência renal e em pacientes saudáveis.

Pacientes com insuficiência hepática: a farmacocinética de flunitrazepam e de N-desmetil-flunitrazepam em pacientes com insuficiência hepática é semelhante à verificada em pacientes saudáveis.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Rohydorm<sup>®</sup> está contraindicado nas seguintes condições:

- Miastenia gravis;
- Hipersensibilidade conhecida a benzodiazepínicos ou a qualquer um dos componentes da fórmula;
- Insuficiência respiratória grave;
- Síndrome de apneia do sono;
- Insuficiência hepática grave.

**Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uso concomitante de álcool / depressores SNC

O uso concomitante de Rohydorm<sup>®</sup> com álcool e/ou depressores do SNC deve ser evitado. Essa utilização concomitante tem potencial para aumentar os efeitos clínicos de Rohydorm<sup>®</sup>, incluindo possivelmente sedação grave, depressão cardiovascular e / ou respiratória clinicamente relevantes (vide item “Interações medicamentosas”).

Histórico médico de abuso de álcool ou drogas

Benzodiazepínicos não são recomendados para o tratamento primário de distúrbios psicóticos.

Rohydorm<sup>®</sup> deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes com história de abuso de álcool ou drogas. Doses mais baixas são recomendadas para pacientes com insuficiência respiratória crônica, em razão do risco de depressão respiratória.

### Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade, como exantema, angioedema ou hipotensão arterial, podem ocorrer em indivíduos suscetíveis.

### Tolerância

Perda de eficácia hipnótica pode ocorrer após uso repetido durante algumas semanas.

### Dependência

O uso de benzodiazepínicos e similares pode levar ao desenvolvimento de dependência física e psíquica.

O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento e também é maior em pacientes com história de abuso de álcool e / ou outras substâncias.

### Abstinência

Uma vez desenvolvida dependência, a interrupção abrupta do tratamento será acompanhada de sintomas de abstinência, que podem consistir em cefaleia, mialgia, extrema ansiedade, tensão, inquietação, confusão mental e irritabilidade.

Em casos graves, os seguintes sintomas podem ocorrer: desrealização, despersonalização, hiperacusia, hipoestesia e parestesia de extremidades, hipersensibilidade à luz, a ruído ou a contato físico, alucinações e crises convulsivas.

### Insônia rebote

Uma síndrome transitória, na qual os sintomas que levaram ao tratamento com um benzodiazepínico ou agente similar reaparecem de forma exacerbada, a insônia rebote pode ocorrer na interrupção do tratamento hipnótico e pode ser acompanhada de outras reações, que incluem alterações do humor, ansiedade e inquietação.

Como o risco de sintomas de abstinência e de insônia rebote é maior após interrupção abrupta do tratamento, recomenda-se que a dose seja reduzida gradualmente.

### Amnésia

Os benzodiazepínicos podem induzir amnésia anterógrada. Essa condição ocorre mais frequentemente nas primeiras horas após a ingestão do produto. Para diminuir esse risco, deve-se garantir que o paciente poderá ter 7 a 8 horas de sono ininterrupto após a administração de Rohydorm®.

### Intolerância à lactose

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de Lapp lactase ou má absorção glicose-galactose não devem tomar esta medicação.

### 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 para avaliar a segurança de flunitrazepam durante a gravidez.

Se o produto for prescrito a mulheres em idade fértil, elas devem ser aconselhadas a procurar o médico para interromper o uso do medicamento se pretenderem engravidar ou suspeitarem de gravidez.

Embora a passagem de flunitrazepam pela placenta seja pequena após dose única, a administração prolongada deve ser evitada no último trimestre de gestação. Se, por motivos médicos imperiosos, flunitrazepam for administrado na fase final da gravidez ou durante o trabalho de parto, podem ocorrer efeitos no recém-nascido, como hipotermia, hipotonia e depressão respiratória moderada, atribuíveis à ação farmacológica do produto. Adicionalmente, filhos de mulheres que utilizaram benzodiazepínicos cronicamente na fase final de gravidez podem ter desenvolvido dependência física e apresentar sintomas de abstinência no período pós-natal.

Como os benzodiazepínicos passam para o leite materno, Rohydorm<sup>®</sup> não deve ser administrado a lactantes.

#### Segurança pré-clínica

##### Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade de dois anos de duração foram conduzidos em camundongos e ratos com doses de até 25 e 50 mg/kg/dia, respectivamente, administradas por via oral. Exames histopatológicos de vários tecidos, nos dois estudos, não revelaram nenhum sinal de carcinogenicidade de flunitrazepam.

##### Mutagenicidade

Foi investigada a atividade mutagênica de flunitrazepam em uma série de provas de genotoxicidade em bactérias e mamíferos. Embora tenha sido observada atividade mutagênica em bactérias, as provas com células de mamíferos *in vitro* e *in vivo* não sugeriram atividade genotóxica. O efeito em bactérias não é considerado relevante para condições de exposição humana.

##### Prejuízo da fertilidade

Estudos em ratos com doses de até 25 mg/kg não revelaram efeitos adversos nem sobre a fertilidade nem sobre o desenvolvimento embrionário inicial.

##### Teratogenicidade

Estudos em ratos (até 25 mg/kg/dia), coelhos (até 5 mg/kg/dia) e camundongos (até 100 mg/kg/dia) não revelaram efeito teratogênico de flunitrazepam, mesmo em doses hipnóticas.

##### Cuidados para populações especiais

Pacientes idosos: vide itens “Características farmacológicas”, “Posologia e modo de usar” e “Reações adversas”.

Paciente com insuficiência hepática: vide item “Características farmacológicas” e “Posologia e modo de usar”.

Pacientes com insuficiência renal: vide item “Características farmacológicas”.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Sedação, amnésia, redução da concentração e da força muscular podem prejudicar a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Sono insuficiente pode aumentar a probabilidade de redução da atenção.

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O uso combinado com depressores do SNC (antipsicóticos, hipnóticos, ansiolíticos sedativos, antidepressivos, analgésicos narcóticos, anticonvulsivantes, anestésicos e anti-histamínicos sedativos) pode produzir aumento do efeito depressor central de flunitrazepam.

Efeitos aumentados sobre a sedação, respiração e hemodinâmica podem ocorrer quando Rohydorm<sup>®</sup> é coadministrado com qualquer agente depressor de ação central, incluindo álcool. O álcool deve ser evitado por pacientes que recebem Rohydorm<sup>®</sup> (vide item “Advertências e precauções”).

Vide item “Superdose” para advertências sobre outros depressores do sistema nervoso central, incluindo álcool. No caso de analgésicos narcóticos, pode ocorrer aumento de euforia, com aumento da dependência psíquica da droga.

Compostos que inibem certas enzimas hepáticas (particularmente o citocromo P450) podem aumentar a atividade dos benzodiazepínicos e agentes similares.

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

Manter o medicamento à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco. Este medicamento é válido por 36 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.**

Rohydorm<sup>®</sup> 1 mg possui a forma farmacêutica de comprimido revestido na cor branca, circular, biconvexo e monossectado.

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

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

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

Rohydorm<sup>®</sup> deve ser administrado por via oral, com um pouco de líquido (não alcoólico) e imediatamente antes do paciente deitar-se. Rohydorm<sup>®</sup> pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Dose padrão

A dose recomendada para pacientes adultos é de 0,5 – 1 mg/dia. Em casos excepcionais, a dose pode ser aumentada até 2 mg. Deve-se iniciar o tratamento com a menor dose recomendada. A dose máxima não deve ser excedida.

Duração do tratamento

O tratamento deve ser o mais breve possível. Geralmente, a duração do tratamento varia de alguns dias a duas semanas, no máximo, quatro semanas, incluindo o período de redução gradual do medicamento.

Em alguns casos, a continuação além do período máximo de tratamento pode ser necessária. Entretanto, isso não deve ocorrer sem reavaliação da condição do paciente.

Pode ser útil informar ao paciente que inicia o tratamento que este terá duração limitada e explicar precisamente como será a redução gradual da dose. É fundamental que o paciente seja alertado sobre a possibilidade de insônia rebote, minimizando-se, assim, a ansiedade relacionada a esse sintoma, se ele ocorrer na interrupção do tratamento. No caso de benzodiazepínicos com ação de curta duração, há indícios de que a abstinência pode manifestar-se no intervalo entre doses, especialmente quando a dose usada for alta (vide item “Advertências e precauções”).

#### Recomendações posológicas especiais

Idosos: a dose recomendada para pacientes idosos é de 0,5 mg. Em circunstâncias especiais, a dose pode ser aumentada até 1 mg.

Paciente com insuficiência hepática: pacientes com alteração de função hepática devem receber dose reduzida.

Pacientes com insuficiência respiratória crônica: vide item “Advertências e precauções”.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Distúrbios do sistema imunológico: podem ocorrer reações de hipersensibilidade, incluindo *rash* cutâneo, hipotensão e angioedema.

Distúrbios psiquiátricos: estado confusional e transtorno emocional são relatados mais comumente. Essas reações adversas ocorrem predominantemente no início da terapia e geralmente desaparecem com a administração contínua. Distúrbios da libido foram relatados ocasionalmente.

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

Reações psiquiátricas e paradoxais: reações paradoxais, como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, delírios, raiva, pesadelos, alucinações, psicose, comportamento inadequado e outros efeitos adversos comportamentais, são conhecidas por ocorrer com o uso de benzodiazepínicos ou similares.

Estas reações podem ser bastante graves com o uso deste medicamento e é mais provável que aconteçam em pacientes idosos. Se ocorrerem, o uso do medicamento deve ser interrompido.

Dependência: uso crônico (mesmo em doses terapêuticas) pode levar ao desenvolvimento de dependência física. A interrupção abrupta do tratamento pode resultar nos fenômenos de abstinência ou insônia rebote (vide item “Advertências e precauções”). Uso abusivo foi relatado.

Distúrbios do sistema nervoso: sonolência durante o dia, cefaleia, tontura, diminuição da atenção, ataxia.

Esses efeitos adversos são mais comumente relatados e ocorrem predominantemente no início do tratamento e geralmente desaparecem com a administração prolongada. Amnésia anterógrada pode ocorrer com doses terapêuticas, sendo que o risco aumenta com as doses mais elevadas. Efeitos amnésicos podem ser associados a comportamentos inadequados (vide item “Advertências e precauções”).

Cardiopatias: insuficiência cardíaca, incluindo parada cardíaca.

Distúrbios respiratórios: depressão respiratória.



Distúrbio ocular: diplopia. Esse efeito adverso é relatado mais comumente e, ocorre predominantemente no início do tratamento e geralmente desaparece com a administração prolongada.

Distúrbios gastrointestinais: distúrbios gastrointestinais foram relatados ocasionalmente.

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

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: fraqueza muscular. Esse efeito adverso ocorre predominantemente no início do tratamento e geralmente desaparece com a administração prolongada.

Distúrbios gerais e condições do local de administração: fadiga. Esse efeito adverso ocorre predominantemente no início do tratamento e geralmente desaparece com a administração prolongada.

Lesões, envenenamentos e complicações processuais: há 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.

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

## **10. SUPERDOSE**

### **Sintomas**

Os benzodiazepínicos geralmente causam sonolência, ataxia, disartria e nistagmo.

Superdose de Rohydorm® raramente ocasiona risco de morte se o medicamento tiver sido ingerido isoladamente, mas pode levar à arreflexia, apneia, hipotensão arterial, depressão cardiorrespiratória e coma. Se ocorrer coma, normalmente tem duração de poucas horas. Porém, pode ser prolongado e cíclico, particularmente em pacientes idosos. Os efeitos de depressão respiratória por benzodiazepínicos são mais sérios em pacientes com doença respiratória.

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

### **Tratamento**

Monitoramento dos sinais vitais e medidas de suporte devem ser instituídos conforme o estado clínico do paciente. Em particular, os pacientes podem necessitar de tratamento sintomático dos efeitos cardiorrespiratórios ou do sistema nervoso central.

Deve-se evitar absorção adicional utilizando um método apropriado como, por exemplo, tratamento durante 1 a 2 horas com carvão ativado. Se for utilizado carvão ativado, é obrigatório proteger as vias aéreas em pacientes sonolentos. Em caso de ingestão mista, deve-se considerar a lavagem gástrica. Entretanto, esta não deve ser considerada como uma medida de rotina.

Caso a depressão do sistema nervoso central seja severa, deve-se levar em consideração o uso de flumazenil (Lanexat®), um antagonista específico do receptor benzodiazepínico. Flumazenil deve ser administrado apenas sob rigorosas condições de monitoramento. Flumazenil apresenta meia-vida curta (cerca de uma hora). Portanto, os pacientes que receberem flumazenil precisarão de monitoramento após a diminuição dos seus efeitos. Flumazenil deve ser usado com extrema cautela na presença de medicamentos que reduzem o limiar de convulsões (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consulte a bula de flumazenil (Lanexat®) para maiores informações sobre o uso correto deste medicamento.

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

**III) DIZERES LEGAIS**

Reg. MS nº 1.3569.0604

Farm. Resp. Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF/SP – nº. 22.883

Registrado por:

**EMS SIGMA PHARMA LTDA.**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia – SP

CEP: 13186-901

CNPJ.: 00.923.140/0001-31

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por:

**EMS S/A**

Hortolândia – SP.

Telefone do SAC: 0800-191222

**Venda sob prescrição médica.**

**O Abuso deste Medicamento pode causar Dependência.**



# Rohydorm

EMS Sigma Pharma Ltda.

Comprimido revestido

2 mg

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Rohydorm®

flunitrazepam

## APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido 2 mg: caixa contendo 20 e 30 comprimidos.

## USO ORAL

### USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 2 mg contém:

flunitrazepam..... 2 mg

excipientes\* q.s.p..... 1 comprimido

\*celulose microcristalina, lactose monoidratada, corante alumínio laca amarelo crepúsculo 6, dióxido de silício, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico + talco + macrogol, dióxido de titânio.

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Tratamento de curta duração da insônia.

Os benzodiazepínicos são indicados apenas quando a insônia é grave, incapacitante ou submete o indivíduo a extremo desconforto.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo comparativo no qual o uso oral de 1 mg de flunitrazepam foi comparado a 10 mg de diazepam mostrou efeitos hipnóticos pré-operatórios semelhantes <sup>1</sup>.

Em outro estudo, o uso de 1 a 2 mg de flunitrazepam foi tão efetivo quanto 10 a 20 mg de diazepam utilizados previamente à cirurgia, num estudo duplo cego envolvendo 142 crianças maiores. No grupo flunitrazepam, houve menor tendência a vômitos, porém maior efeito amnésico <sup>2</sup>.

Quando comparado ao uso de lorazepam 2,5 mg como medicação pré-operatória, utilizado na noite antes da cirurgia e na manhã da cirurgia ginecológica, foi igualmente eficaz <sup>3</sup>.

Para o tratamento da insônia, o uso de flunitrazepam na dose de 1 a 2 mg foi superior ao uso de nitrazepam na dose de 5 a 10 mg, tanto na indução do sono como na qualidade do sono <sup>4</sup>.

Também o flunitrazepam foi mais efetivo no tratamento da insônia do que o temazepam, num estudo multicêntrico de 246 pacientes randomizados para receber ou flunitrazepam 1 mg, ou temazepam na dose de 20 mg, na hora de dormir, num período de 7 a 10 noites. Flunitrazepam foi mais efetivo, melhorando o tempo para conciliar o sono e com um menor número de despertares <sup>5</sup>.

Verificou-se também que o triazolam é mais potente que o flunitrazepam, em doses similares <sup>6</sup>.

Também num estudo duplo cego randomizado, em 312 pacientes, verificou-se que o uso de 1 mg de flunitrazepam ou 0,25 mg de triazolam, por um período de 7 a 14 noites, foi igualmente eficaz <sup>7</sup>.

O uso de flunitrazepam na dose de 2 mg foi similar ao uso de Zolpidem 20 mg, para o controle de insônia, em 42 pacientes do sexo feminino hospitalizadas, num estudo duplo cego controlado. Os efeitos colaterais também foram semelhantes<sup>8</sup>.

Entretanto, um outro estudo mostrou que, em homens, o uso de flunitrazepam 2 mg, mas não Zolpidem 20 mg, promoveu maior sonolência matinal com flunitrazepam<sup>9</sup>.

Em idosos > 78 anos com insônia, o uso de flunitrazepam na dose de 1 mg (n = 52) foi similar ao uso de zopiclone (n = 50) na dose de 5 mg. Os pacientes foram estudados durante 4 semanas incluindo uma semana de tratamento com placebo. O flunitrazepam foi associado a menor dificuldade de adormecimento, quando comparado ao zopiclone (p = 0,002 vs 0,04). Não foram observadas diferenças em outros parâmetros; a aderência ao tratamento foi similar e não houve eventos adversos inesperados ou sérios<sup>10</sup>.

## Referências

1. Mattila MAK & Larni HM: Flunitrazepam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1980b; 20:353-374.
2. Richardson FJ & Manford MLM: Comparison of flunitrazepam and diazepam for oral premedication in older children. *Br J Anaesth* 1979; 51:313-319.
3. Mansikka M, Kangas L, & Kanto J: A comparative study of the clinical effects of flunitrazepam and lorazepam. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1980; 18:320-321.
4. Hartelius H, Larsson AK, Lepp M, et al: A controlled long-term study of flunitrazepam, nitrazepam and placebo, with special regard to withdrawal effects. *Acta Psychiatr Scand* 1978; 58:1-15.
5. Fisher RJH & Dean BC: A multi-centre, double-blind trial in general practice comparing the hypnotic efficacy and event profiles of flunitrazepam and temazepam. *Pharmatherapeutica* 1985; 4:231-235.
6. Nicholson AN & Stone BM: Activity of the hypnotics, flunitrazepam and triazolam, in man. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9:187-194.
7. Cordingley GJ, Dean BC, & Harris RI: A double-blind comparison of two benzodiazepine hypnotics, flunitrazepam and triazolam in general practice. *Curr Med Res Opin* 1984; 8:714-719.
8. Frattola L, Maggioni M, Cesana B, et al: Double blind comparison of zolpidem 20 mg versus flunitrazepam 2 mg in insomniac in-patients. *Drugs Exp Clin Res* 1990; 16:371-376.
9. Bensimon G, Foret J, Warot D, et al: Daytime wakefulness following a bedtime oral dose of zolpidem 20 mg, flunitrazepam 2 mg and placebo. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30:463-469.
10. Dehlin O, Rubin B, & Rundgren A: Double-blind comparison of zopiclone and flunitrazepam in elderly insomniacs with special focus on residual effects. *Curr Med Res Opin* 1995; 13:317-324.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Características químicas e farmacológicas

O Flunitrazepam é um agonista benzodiazepínico com alta afinidade por receptores centrais. Possui efeito ansiolítico, anticonvulsivante e sedativo, e induz redução do desempenho psicomotor, amnésia, relaxamento muscular e sono.

### Farmacocinética

### Absorção

Após administração oral, o flunitrazepam é absorvido quase totalmente. Dez a 15% sofrem eliminação pré-sistêmica no fígado, resultando em biodisponibilidade absoluta (em relação à administração intravenosa) de 70 a 90%. A  $C_{m\acute{a}x}$  de flunitrazepam é de 6 a 11 ng/mL e ocorre em 0,75-2 horas, após administração oral de dose única de 1 mg, com o estômago vazio. A ingestão de alimentos reduz a velocidade e extensão de absorção do flunitrazepam. A farmacocinética do flunitrazepam é linear para doses entre 0,5 e 4,0 mg.

### Distribuição

A distribuição de flunitrazepam é rápida e extensa. O volume de distribuição é de 3 a 5 litros/kg. O teor de ligação a proteínas plasmáticas é da ordem de 78%. O flunitrazepam atinge rapidamente o líquido cefalorraquidiano; atravessa a placenta humana e pode ser encontrado no leite materno, em menor extensão após dose única.

A administração oral diária repetida produz acúmulo moderado de flunitrazepam no plasma (taxa de acúmulo de 1,6 a 1,7). O estado de equilíbrio da concentração plasmática é alcançado após cinco dias. A concentração plasmática mínima do flunitrazepam em estado de equilíbrio é de 3 a 4 ng/mL, após doses orais múltiplas de 2 mg. A concentração plasmática de seu metabólito ativo, o N-desmetilflunitrazepam, em estado de equilíbrio, é quase idêntica à do flunitrazepam.

### Biotransformação e Eliminação

O flunitrazepam é quase totalmente biotransformado antes de sua eliminação. Cerca de 80% e 10% de metabólitos marcados radioativamente são encontrados na urina e fezes, respectivamente. Os principais metabólitos plasmáticos são o 7-aminoflunitrazepam e o N-desmetil-flunitrazepam. O principal metabólito urinário é o 7-amino-flunitrazepam. Menos de 2% da dose são excretados pelos rins em forma inalterada ou como N-desmetil-flunitrazepam. Este é farmacologicamente ativo na espécie humana, embora menos que o flunitrazepam, e seus níveis plasmáticos no estado de equilíbrio, resultante de doses diárias de 2 mg, ficam abaixo da concentração mínima eficaz do metabólito.

A meia-vida de eliminação do flunitrazepam, após administração intravenosa varia de 16 a 35 horas. A meia-vida de eliminação do metabólito ativo N-desmetilflunitrazepam é de 28 horas. O *clearance* plasmático total é de 120-140 mL/min.

### Farmacocinética em populações especiais

#### Idosos

Não há alterações relacionadas à idade na farmacocinética do flunitrazepam.

#### Pacientes com insuficiência renal

A farmacocinética das moléculas ativas de flunitrazepam é similar em pacientes com insuficiência renal e em pacientes saudáveis.

#### Pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética do flunitrazepam e do N-desmetil-flunitrazepam em pacientes com insuficiência hepática é semelhante à verificada em pacientes saudáveis.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Rohydorm<sup>®</sup> está contraindicado nas seguintes condições:

- Miastenia gravis;
- Hipersensibilidade conhecida ao flunitrazepam ou a qualquer um dos componentes da fórmula;
- Hipersensibilidade a benzodiazepínicos;
- Insuficiência respiratória grave;
- Síndrome de apnéia do sono;
- Crianças;
- Insuficiência hepática grave.

**Este medicamento é contraindicado para uso por crianças.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Benzodiazepínicos não são recomendados para o tratamento primário de distúrbios psicóticos.

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

Doses mais baixas são recomendadas para pacientes com insuficiência respiratória crônica, em razão do risco de depressão respiratória.

Reações de hipersensibilidade, como exantema, angioedema ou hipotensão arterial, podem ocorrer em indivíduos suscetíveis.

Tolerância: Perda de eficácia hipnótica pode ocorrer após uso repetido durante algumas semanas.

Dependência: O uso de benzodiazepínicos e similares pode levar ao desenvolvimento de dependência física e psíquica. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento; também é maior em pacientes com história de abuso de álcool ou outras substâncias.

Abstinência: 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, hipoestesia e parestesia de extremidades, hipersensibilidade a luz, ruído ou contato físico, alucinações e crises convulsivas.

Insônia rebote: Uma síndrome transitória, na qual os sintomas que levaram ao tratamento com um benzodiazepínico ou agente similar reaparecem de forma exacerbada; insônia rebote pode ocorrer na interrupção do tratamento hipnótico. Pode ser acompanhada de outras reações, incluindo alterações do humor, ansiedade e inquietação.

Como o risco de sintomas de abstinência e de insônia rebote é maior após interrupção abrupta do tratamento, recomenda-se que a dose seja reduzida gradualmente.

Amnésia: Os benzodiazepínicos podem induzir amnésia anterógrada. Esta condição ocorre mais frequentemente nas primeiras horas após a ingestão do produto e portanto, para diminuir este risco, deve-se assegurar de que o paciente poderá ter 7 a 8 horas de sono ininterrupto, após a administração de Rohydorm®.

Pacientes idosos: Não há alterações relacionadas à idade na farmacocinética do flunitrazepam. A dose recomendada para pacientes idosos é de 0,5 mg; em circunstâncias especiais a dose pode ser aumentada até 1 mg.

Efeitos psiquiátricos e paradoxais: Reações paradoxais, como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, delírios, furor, pesadelos, alucinações, psicose, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos, podem reconhecidamente ocorrer com benzodiazepínicos. Se ocorrerem, o uso do medicamento deve ser interrompido. Tais efeitos são mais prováveis em idosos.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e operar máquinas

**Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.**

Sedação, amnésia, redução da concentração e da força muscular podem prejudicar a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Sono insuficiente pode aumentar a probabilidade de redução da atenção.

Gravidez e lactação

Não há dados suficientes para avaliar a segurança do flunitrazepam durante a gravidez.

Se o produto for prescrito a mulheres em idade fértil, ela deve ser aconselhada a procurar o médico para interromper o uso do medicamento se pretender engravidar ou suspeitar estar grávida.

Embora a passagem do flunitrazepam pela placenta seja pequena após dose única, a administração prolongada deve ser evitada no último trimestre de gestação. Se, por motivos médicos imperiosos, o flunitrazepam for administrado na fase final da gravidez ou durante o trabalho de parto, podem ocorrer efeitos no recém-nascido como hipotermia, hipotonia e depressão respiratória moderada, atribuíveis à ação farmacológica do produto. Sobretudo, filhos de mulheres que utilizaram benzodiazepínicos cronicamente nas fases finais de gravidez podem ter desenvolvido dependência física e apresentar sintomas de abstinência no período pós-natal.

Categoria de risco C: Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

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

**Este medicamento contém LACTOSE.**

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose (deficiência Lapp de lactase ou má absorção de glicose-galactose), não devem tomar Rohydorm®, pois ele possui lactose em sua formulação.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**



O uso concomitante de álcool deve ser evitado. Os efeitos sedativos e as reações adversas do flunitrazepam podem ser potencializados, se ele for associado a álcool. Isto afeta a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

O uso combinado com depressores do SNC (antipsicóticos, hipnóticos, ansiolítico-sedativos, antidepressivos, analgésicos narcóticos, anticonvulsivantes, anestésicos e anti-histamínicos sedativos) pode produzir aumento do efeito depressor central do flunitrazepam.

No caso de analgésicos narcóticos, pode ocorrer aumento de euforia, com aumento da dependência psíquica.

Compostos que inibem certas enzimas hepáticas (particularmente o citocromo P450) podem aumentar a atividade dos benzodiazepínicos e agentes similares.

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

Manter o medicamento à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco. Este medicamento é válido por 36 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.**

**Rohydorm 2 mg possui a forma farmacêutica de comprimido revestido na cor alaranjada, circular, biconvexo e monosssectado.**

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

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

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

Dose padrão

A dose recomendada para pacientes adultos é de 0,5-1 mg/dia. Em casos excepcionais a dose pode ser aumentada até 2 mg.

Deve-se iniciar o tratamento com a menor dose recomendada. A dose máxima não deve ser excedida. O medicamento deve ser tomado imediatamente antes de deitar.

Duração do tratamento

O tratamento deve ser o mais breve possível. Geralmente, a duração do tratamento varia de alguns dias a duas semanas, no máximo quatro semanas, incluindo o período de redução gradual do medicamento.

Em alguns casos, a continuação além do período máximo de tratamento pode ser necessária; isto não deve ocorrer sem reavaliação da condição do paciente.

Pode ser útil informar ao paciente que inicia o tratamento que este terá duração limitada, explicando-se precisamente como será a redução gradual da dose. É fundamental que o paciente seja alertado sobre a possibilidade de insônia rebote, minimizando-se, assim, a ansiedade relacionada a esse sintoma, se ele ocorrer na interrupção do tratamento.

## Recomendações Posológicas Especiais

Idosos: a dose recomendada para pacientes idosos é de 0,5 mg; em circunstâncias especiais a dose pode ser aumentada até 1 mg.

Paciente com insuficiência hepática: pacientes com alteração de função hepática devem receber dose reduzida.

Pacientes com insuficiência respiratória crônica: dose menor é recomendada para pacientes com insuficiência respiratória crônica, em razão do risco de depressão respiratória.

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos mais frequentemente relatados são sonolência diurna, embotamento emocional, atenção prejudicada, confusão mental, fadiga, cefaléia, tontura, fraqueza muscular, ataxia e diplopia. Estes fenômenos ocorrem predominantemente no início do tratamento e geralmente desaparecem com a administração contínua.

Outros efeitos adversos como distúrbios gastrintestinais, alteração da libido e reações cutâneas têm sido relatados ocasionalmente.

Reações de hipersensibilidade, incluindo exantema, angioedema e hipotensão podem ocorrer.

Amnésia anterógrada pode ocorrer em doses terapêuticas com risco maior em doses mais elevadas.

Efeitos amnésicos podem estar associados com comportamento inadequado.

Depressão preexistente pode ser agudizada durante o uso de benzodiazepínicos.

Efeitos psiquiátricos e paradoxais: Reações paradoxais, como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, delírios, furor, pesadelos, alucinações, psicose, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos.

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

## 10. SUPERDOSE

A superdosagem de benzodiazepínicos geralmente se manifesta por depressão do sistema nervoso central, variando da sonolência ao coma. Em casos discretos, os sintomas incluem sonolência, confusão mental e letargia. Nos casos mais graves, os sintomas podem incluir ataxia, hipotonia, hipotensão arterial, depressão respiratória, coma (raramente) e morte (muito raramente).

Entretanto, como com outros benzodiazepínicos, a superdosagem não apresenta risco de vida, a não ser quando associada a outros depressores do Sistema Nervoso Central (inclusive álcool).

### Tratamento

No manejo da superdosagem de qualquer produto medicinal, deve-se levar em conta que várias substâncias podem ter sido ingeridas.

Após ingestão exagerada de benzodiazepínicos, a primeira providência é a indução de vômitos (em até 1 hora), se o paciente estiver consciente, ou realizar lavagem gástrica com proteção das vias aéreas contra aspiração, se o paciente estiver inconsciente. Se o esvaziamento gástrico não for possível, deve-se administrar carvão ativado para reduzir a absorção. Deve-se manter o paciente em cuidados intensivos, com monitoração cardio-respiratória. O antagonista específico de benzodiazepínicos, flumazenil (Lanexat<sup>®</sup>), pode ser útil, porém recomenda-se cuidado em casos de superdosagem de várias substâncias e em pacientes epiléticos tratados com benzodiazepínicos.

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

### **III) DIZERES LEGAIS**

Reg. MS nº 1.3569.0604

Farm. Resp. Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF/SP – nº. 22.883

Registrado por:

**EMS SIGMA PHARMA LTDA.**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia – SP

CEP: 13186-901

CNPJ.: 00.923.140/0001-31

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por:

**EMS S/A**

Hortolândia – SP.

Telefone do SAC: 0800-191222

**Venda sob prescrição médica.**

**O Abuso deste Medicamento pode causar Dependência.**



### 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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/06/2014	0478287/14-9	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	16/06/2014	0478287/14-9	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	16/06/2014	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP / VPS	Embalagens com 20 e 30 comprimidos revestidos de 2 mg.
02/07/2014		(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula	02/07/2014		(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula		Esta submissão está sendo realizada em substituição à petição acima, devido não terem sido enviadas as bulas da apresentação 1 mg comprimidos revestidos. Não houve alteração na bula de Rohydorm 2 mg já submetida.	VP / VPS	Embalagens com 20 e 30 comprimidos revestidos de 1 mg e 2 mg.