

# **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, croscarmelose 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 Cmáx 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® 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 apnêa 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 à luz, ruído ou contato físico, alucinações e crises convulsivas.

Insônia rebote: Uma síndrome transitória, na qual os sintomas que levaram ao tratamento com um benzodiazepíntico 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 freqüentemente 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, hipotonía 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 monosseccado.**

**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®), pode ser útil, porém recomenda-se cuidado em casos de superdosagem de várias substâncias e em pacientes epilépticos 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 Bulas

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bulas				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bulas	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/06/2014	0478287/14-9	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bulas	16/06/2014	0478287/14-9	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bulas	16/06/2014	Não houve alteração no texto de bulas. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bulas 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 Bulas			(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bulas		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 bulas de Rolydorm 2 mg já submetida.	VP / VPS	Embalagens com 20 e 30 comprimidos revestidos de 1 mg e 2 mg.