

Agente indutor do sono

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: Rohypnol®

Nome genérico: flunitrazepam

Forma(s) farmacêutica(s), via(s) de administração e apresentação (ões)

Comprimidos revestidos de 1 mg. Uso Oral. Caixas com 20 e 30 comprimidos.

USO ADULTO

Composição

Princípio ativo: cada comprimido contém 1 mg do ingrediente ativo flunitrazepam.

Excipientes: lactose, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hidroxipropilmetilcelulose, indigocarmin, polividona, amido glicolato de sódio, etilcelulose, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, triacetina.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

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

1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

O **Rohypnol®** é um medicamento benzodiazepínico, que induz o sono de forma rápida e intensa, tendo também efeito ansiolítico (redução da ansiedade), anticonvulsivante e relaxante muscular. Ainda são efeitos de sua administração redução do desempenho psicomotor, com diminuição dos reflexos e da atenção, e ocorrência de amnésia (lapso de memória).

O uso de **Rohypnol®** deve ser feito sempre sob supervisão médica.

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Tratamento de curta duração da insônia.

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

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações e Precauções

Você não deve tomar **Rohypnol®** se for alérgico ao produto, a qualquer substância contida no comprimido ou a outros benzodiazepínicos, ou se tiver insuficiência respiratória grave, síndrome de apnéia do sono ou doença grave do fígado.

Rohypnol® não deve ser administrado a crianças.

O uso deste medicamento pode levar ao desenvolvimento de dependência. O risco é maior com doses maiores, com tratamento prolongado e em pessoas com história de abuso de álcool ou drogas. Uma vez desenvolvida dependência, se o tratamento for interrompido abruptamente, pode ocorrer dor de cabeça, dores musculares, ansiedade extrema, inquietação, confusão mental, irritabilidade, sensibilidade

aumentada à luz, sons ou a contato físico, adormecimento ou formigamento de extremidades, alucinações e crises convulsivas. Para minimizar o risco de dependência, o tratamento com **Rohypnol®** deve ter duração e interrupção supervisionadas por seu médico.

Advertências

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Uso concomitante de álcool / depressores SNC

O uso concomitante de **Rohypnol®** com álcool e/ou depressores do SNC deve ser evitado. Essa utilização concomitante tem potencial para aumentar os efeitos clínicos do **Rohypnol®**, 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.

Rohypnol® 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, 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 benzodiazepínico ou agente similar reaparecem de forma exacerbada, a 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 **Rohypnol®**.

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.

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.

Principais interações medicamentosas

Informe seu médico sobre todo medicamento utilizado, antes ou durante o tratamento com **Rohypnol®**.

Deve-se evitar o uso concomitante de álcool, pois este aumenta o efeito sedativo de **Rohypnol®**. Medicamentos depressores do Sistema Nervoso Central (SNC), como tranqüilizantes, soníferos, antidepressivos, analgésicos narcóticos, anticonvulsivantes, anestésicos e anti-histamínicos sedativos, também aumentam os efeitos sedativos de **Rohypnol®**. No caso de analgésicos narcóticos, pode ocorrer um aumento de euforia, levando a um aumento da dependência psíquica.

Gravidez e lactação

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

Informe seu médico a ocorrência de gravidez ou sua intenção de engravidar durante o uso de **Rohypnol®**. Informe seu médico se estiver amamentando.

Não há dados suficientes sobre a segurança do uso de **Rohypnol®** durante a gravidez. Embora a transferência de flunitrazepam seja pequena após uma única dose, a administração prolongada deve ser evitada no terceiro trimestre da gravidez. Se, por razões médicas imperativas, o flunitrazepam for administrado durante a fase tardia da gestação ou durante o trabalho de parto, efeitos no neonato, como hipotermia, hipotonia e depressão respiratória moderada, podem ser observados, devido à ação farmacológica do produto. Ademais, recém-nascidos de mães que tomaram benzodiazepínicos cronicamente durante o estágio final da gestação, podem ter desenvolvido dependência física e podem estar em risco de desenvolver sintomas de síndrome de abstinência no período pós-natal. Como os benzodiazepínicos passam para o leite materno, **Rohypnol®** não deve ser utilizado por mulheres que estejam amamentando.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

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.

Este medicamento é contra-indicado em crianças.

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

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

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

4. MODO DE USO

Rohypnol® comprimidos revestidos apresentam formato oval biconvexo.

Doses usuais

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.

Modo de usar

Os comprimidos de **Rohypnol®** devem ser tomados por via oral com um pouco de líquido (não alcoólico), segundo a prescrição de seu médico, podendo ser ingerido com ou sem alimentos.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

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

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

5. REAÇÕES ADVERSAS

Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis. As reações adversas mais freqüentemente associadas ao uso de **Rohypnol®** são sonolência diurna, embotamento emocional, diminuição da atenção, confusão mental, cansaço, dor de cabeça, fraqueza, incoordenação motora e visão dupla. Distúrbios gastrintestinais, alteração da libido e alterações da pele ocorrem ocasionalmente. Raramente, podem ocorrer reações alérgicas, como vermelhidão na pele e redução da pressão arterial.

Amnésia (lapso de memória) pode ocorrer com as doses normalmente utilizadas e ocasionar comportamento inadequado. Reações inesperadas, como agitação, irritabilidade, agressividade, pesadelos, delírios e alucinações, podem ocorrer com benzodiazepínicos, mais freqüentemente em idosos.

O uso crônico pode levar ao desenvolvimento de dependência.

6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Sintomas

Superdose de benzodiazepínicos, em geral, se manifesta por depressão do sistema nervoso central, em graus variáveis, desde sonolência, confusão mental, ataxia (falta de coordenação motora), excitação, lentidão de movimentos, disartria (dificuldades na fala) e nistagmo (movimentos giratórios do globo ocular). Superdose de **Rohypnol®** raramente cursa com risco de vida se o medicamento tiver sido ingerido isoladamente, mas pode levar à arreflexia, apnéia, 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.

Conduta

Os sinais vitais devem ser monitorados e medidas de suporte devem ser instituídas pelo médico. Em particular, os pacientes podem necessitar de tratamento sintomático dos efeitos cardiorrespiratórios ou efeitos do sistema nervoso central.

Uma absorção posterior deve ser prevenida utilizando-se um método apropriado, por exemplo, tratamento em 1 a 2 horas com carvão ativado. Se for utilizado carvão ativado, é imperativo 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.

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

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Rohypnol® deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C).

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto). Não tome o medicamento após a data de validade indicada na embalagem; pode ser prejudicial à saúde.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O flunitrazepam é um agonista benzodiazepínico com alta afinidade por receptores centrais. Possui efeito ansiolítico, anti-convulsivante 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 $C_{máx}$ 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 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 L/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-desmetil-flunitrazepam, 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-amino-flunitrazepam 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-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 do flunitrazepam.

Pacientes com insuficiência renal

A farmacocinética das moléculas ativas de flunitrazepam são similares em pacientes com insuficiência renal comparado com 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.

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 via oral. Exames histopatológicos de vários tecidos, em ambos os estudos, não revelaram quaisquer sinais de carcinogenicidade de flunitrazepam.

Mutagenicidade

O flunitrazepam foi investigado para atividade mutagênica numa série de provas de genotoxicidade em bactérias e mamíferos. Enquanto a atividade mutagênica foi observada em bactéria, as provas com células de mamíferos *in vitro* e *in vivo* não sugeriram atividade genotóxica. O efeito em bactéria não é considerado relevante para condições de exposição humana.

Prejuízo da fertilidade

Estudos em ratos em 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 do flunitrazepam, mesmo em doses hipnóticas.

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 ¹.

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 ².

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 ³.

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 ⁴.

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 ⁵.

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

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 ⁷.

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 ⁸.

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 ⁹.

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 sérios¹⁰.

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. INDICAÇÕES

Tratamento de curta duração da insônia.

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

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Rohypnol® está contra-indicado nas seguintes condições:

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

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

Condições de conservação:

Rohypnol® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C).

Manuseio:

Os comprimidos de **Rohypnol®** devem ser tomados com um pouco de líquido (não alcoólico).

Via de administração:

Rohypnol® deve ser administrado por via oral.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. POSOLOGIA

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 do paciente deitar-se.

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. No caso de benzodiazepínicos com uma ação de curta duração, há indícios de que a abstinência pode manifestar-se no intervalo entre doses, especialmente quando a dosagem for alta (vide item *Advertências*).

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 *Precauções*.

7. ADVERTÊNCIAS

Uso concomitante de álcool / depressores SNC:

O uso concomitante de **Rohypnol**[®] com álcool e/ou depressores do SNC deve ser evitado. Essa utilização concomitante tem potencial para aumentar os efeitos clínicos do **Rohypnol**[®], 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.

Rohypnol[®] 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; 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. 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, a 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 **Rohypnol®**.

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.

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

Gestação Categoria 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 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.

Como os benzodiazepínicos passam para o leite materno, o flunitrazepam não deve ser administrado a lactantes.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

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.

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

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.

Reações paradoxais, como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, delírios, furor, pesadelos, alucinações, psicose, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos, são mais prováveis em idosos. Se ocorrerem, o uso do medicamento deve ser interrompido.

Pacientes pediátricos

Rohypnol® não deve ser administrado em crianças.

Paciente com insuficiência hepática

Vide item *Farmacocinética em populações especiais*.

Pacientes com insuficiência renal

Vide item *Farmacocinética em populações especiais*.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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.

Efeitos aumentados sobre a sedação, respiração e hemodinâmica podem ocorrer quando **Rohypnol®** é co-administrado com qualquer agente depressor de ação central, incluindo álcool. O álcool deve ser evitado em pacientes recebendo **Rohypnol®** (vide item *Advertências*).

Advertências sobre outros depressores do Sistema Nervoso Central, incluindo álcool, vide item *Superdose*.

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.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

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 pré-existente 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 conhecidos por ocorrerem com o uso de benzodiazepínicos ou similares. Estas reações podem ser bastante graves com o uso deste produto e são mais prováveis de ocorrer em idosos.

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*). Uso abusivo foi relatado.

Distúrbios do Sistema Nervoso: sonolência durante o dia, cefaléia, tontura, diminuição da atenção, ataxia. Estes efeitos adversos 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*).

Cardiopatias: insuficiência cardíaca, incluindo parada cardíaca.

Distúrbios respiratórios: depressão respiratória.

Distúrbio ocular: diplopia. Este efeito adverso ocorre predominantemente no início do tratamento e geralmente desaparece com a administração prolongada.

Distúrbios gastrointestinais: distúrbios gastrointestinais foram relatados ocasionalmente.

Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos: reações cutâneas foram relatadas ocasionalmente.

Distúrbios músculo-esqueléticos e dos tecidos conjuntivos: fraqueza muscular. Este efeito adverso ocorre predominantemente no início do tratamento e geralmente desaparece com a administração prolongada.

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

Lesões, envenenamento e complicações processuais: foi observado um risco aumentado de quedas e fraturas em pacientes idosos sob uso de benzodiazepínicos.

11. SUPERDOSE

Sintomas

Os benzodiazepínicos geralmente causam sonolência, ataxia, disartria e nistagmo. Superdose de **Rohypnol**® raramente cursa com risco de vida se o medicamento tiver sido ingerido isoladamente, mas pode levar à arreflexia, apnéia, 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

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

Uma absorção posterior deve ser prevenida utilizando-se um método apropriado, por exemplo, tratamento em 1 a 2 horas com carvão ativado. Se for utilizado carvão ativado, é imperativo 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 (Lanexate®), um antagonista específico do receptor benzodiazepínico. O flumazenil deve ser administrado apenas sob rigorosas condições de monitoramento. O flumazenil possui uma meia-vida curta (cerca de uma hora), portanto, os pacientes que receberem flumazenil requererão monitoramento após a diminuição dos seus efeitos. O flumazenil deve ser usado com extrema cautela na presença de medicamentos que reduzem o limiar de convulsões (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consulte a bula do flumazenil (Lanexate®) para maiores informações sobre o uso correto deste medicamento.

12. ARMAZENAGEM

Rohypnol® deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C).

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto). Não tome o medicamento após a data de validade indicada na embalagem; pode ser prejudicial à saúde.

MS-1.0100. 0075

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

Fabricado por **Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

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

CNPJ 33.009.945/0023-39

Indústria Brasileira

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

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

CDS 4.0
