

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rohypnol 1 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 1 mg Flunitrazepam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: enthält Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Grau-grüne, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe auf der einen und der Prägung „542“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Rohypnol 1 mg, Filmtabletten, dürfen nur bei Erwachsenen angewendet werden.

Standarddosierung:

Die Behandlung sollte mit der niedrigsten empfohlenen Dosis begonnen werden. Die angegebene Höchstdosis sollte nicht überschritten werden.

Erwachsene: Die empfohlene Tagesdosis beträgt ½ bis 1 Filmtablette (entsprechend 0,5 bis 1 mg Flunitrazepam). In Ausnahmefällen kann die Tagesdosis auf 2 Filmtabletten (entsprechend 2 mg Flunitrazepam) gesteigert werden.

Spezielle Dosierungshinweise:

Bei älteren und geschwächten Patienten beträgt die Tagesdosis ½ Filmtablette (entsprechend 0,5 mg Flunitrazepam).

Bei Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, zu niedrigem Blutdruck (Hypotonie), gestörter Atem- und Kreislauffunktion, chronischer Ateminsuffizienz sowie eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion muss die Dosis individuell verringert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Rohypnol darf bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Die Filmtablette ist **unmittelbar vor dem Schlafengehen** unzerkaut mit Flüssigkeit einzunehmen.

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Im Allgemeinen sollte sie von wenigen Tagen bis zu zwei Wochen betragen und maximal, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen.

Bei längerer Anwendungsdauer (länger als 1 Woche) sollte beim Absetzen von Flunitrazepam die Dosis schrittweise reduziert werden. Hierbei ist das vorübergehende Auftreten möglicher Absetzphänomene zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Es ist angebracht, den Patienten zu Beginn der Therapie über die begrenzte Dauer der Behandlung zu informieren und ihm die allmähliche Verringerung der Dosis genau zu erklären. Darüber hinaus ist es wichtig, dass dem Patienten die Möglichkeit von Rebound-Phänomenen bewusst ist, wodurch die Angst vor solchen Symptomen - falls sie beim Absetzen des Medikaments auftreten sollten - verringert werden kann.

Es gibt Anzeichen dafür, dass es bei kurzzeitig wirksamen Benzodiazepinen innerhalb des Dosisintervalls zu Entzugserscheinungen kommen kann, insbesondere bei hoher Dosierung.

4.3 Gegenanzeigen

Rohypnol darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Abhängigkeitsanamnese
- akuter Vergiftung mit Alkohol oder Arzneimitteln
- Myasthenia gravis
- schwerer Ateminsuffizienz
- Schlafapnoe-Syndrom
- schwerer Leberinsuffizienz
- Kindern

Es hat sich gezeigt, dass Rohypnol 1 mg von Drogenabhängigen missbraucht wird. Wir weisen daher ausdrücklich darauf hin, dass Rohypnol 1 mg unter keinen Umständen Drogenabhängigen oder Patienten mit Abhängigkeitsanamnese verschrieben werden darf.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rohypnol darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- unbehandeltem akutem Engwinkelglaukom;
- spinalen und zerebellaren Ataxien.

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Arzneistoffe sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden. Vor Beginn einer Behandlung mit Rohypnol 1 mg sollte deshalb geprüft werden, ob die Schlafstörungen möglicherweise auch auf nicht medikamentöse Weise behandelt werden können.

Benzodiazepine wie Flunitrazepam werden nicht zur primären Behandlung von Psychosen empfohlen.

Gleichzeitige Einnahme mit Alkohol und/oder zentral dämpfenden Arzneimitteln

Rohypnol 1 mg sollte nicht gleichzeitig mit Alkohol und/oder Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das zentrale Nervensystem eingenommen werden. Die gleichzeitige Einnahme kann die Wirkungen von Rohypnol 1 mg verstärken und möglicherweise zu tiefer Sedierung und klinisch relevanter Herz-Kreislauf- und/oder Atemdepression führen (siehe Abschnitt 4.5).

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden:

Die gleichzeitige Anwendung von Rohypnol 1 mg und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Rohypnol 1 mg zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Rohypnol 1 mg zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlung in Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Bezugspersonen (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Risikopatienten

Überempfindlichkeitsreaktionen, wie z.B. Rash, Angioödem oder Hypotonie, können bei empfindlichen Personen auftreten.

Benzodiazepine sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet sind, angewendet werden. Unter Umständen kann die depressive Symptomatik verstärkt werden, wenn keine geeignete Behandlung der Grunderkrankung mit Antidepressiva erfolgt (Suizidgefahr).

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen dürfen nicht mit Benzodiazepinen behandelt werden, da bei ihnen die Gefahr einer Enzephalopathie besteht (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und deutlich eingeschränkter Nierenfunktion ist – wie allgemein üblich – Vorsicht geboten und gegebenenfalls die Dosierung zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Eine niedrigere Dosis wird auch für Patienten mit chronischer Ateminsuffizienz aufgrund des Risikos einer Atemdepression empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei älteren Menschen dürfen Benzodiazepine aufgrund des Risikos der Sedierung und/oder des Muskel relaxierenden Effekts, die zu Stürzen mit oft schwerwiegenden Konsequenzen in dieser Altersgruppe führen können, nur mit Vorsicht angewendet werden.

Das Risiko für Stürze und Knochenbrüche ist bei Patienten, die gleichzeitig sedierende Arzneimittel oder Alkohol einnehmen, altersunabhängig, ebenfalls erhöht.

Bei älteren Patienten mit hirnorganischen Veränderungen und bei geschwächten Patienten muss aufgrund deren erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln vorsichtig dosiert werden.

Toleranzentwicklung

Nach wiederholter Einnahme von Benzodiazepinen, über wenige Wochen, kann es zu einem Verlust an Wirksamkeit (Toleranz) kommen.

Abhängigkeitsentwicklung

Die dauerhafte Anwendung von Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen kann zur Entwicklung von psychischer und physischer Abhängigkeit führen (siehe Abschnitt 4.8). Dies gilt nicht nur für die missbräuchliche Anwendung besonders hoher Dosen, sondern auch bereits für den therapeutischen Dosierungsbereich. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Auch bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese ist dieses Risiko erhöht.

Um das Risiko einer Abhängigkeit zu minimieren, sollten Benzodiazepine nur nach sorgfältiger Indikationsstellung verschrieben werden. Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein und die Notwendigkeit einer weiteren Behandlung sollte eingehend geprüft werden.

Absetzerscheinungen/Entzugssymptome

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, treten bei plötzlichem Abbruch der Behandlung Entzugssymptome auf.

Diese können sich in wiederkehrenden Schlafstörungen, vermehrtem Träumen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Angst, extremen Angstzuständen, Spannungszuständen, Erregung, innerer Unruhe, Schwitzen, Zittern, Stimmungswechsel, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Verwirrheitszustände, Depersonalisation, Derealisation, Hyperakusis, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

Auch beim plötzlichen Beenden einer kürzeren Behandlung kann es vorübergehend zu Absetzerscheinungen (Rebound-Phänomenen) kommen, wobei die Symptome, die zu einer Behandlung mit Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen führten, in verstärkter Form wieder auftreten können. Als Begleitreaktionen sind Stimmungswechsel, Angstzustände und Unruhe möglich.

Da das Risiko von Entzugs- bzw. Absetzphänomenen nach plötzlichem Beenden der Therapie höher ist, wird empfohlen, die Behandlung durch schrittweise Reduktion der Dosis zu beenden.

Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amnesien verursachen. Das bedeutet, dass (meist einige Stunden) nach Medikamenteneinnahme unter Umständen Handlungen ausgeführt werden, an die sich der Patient später nicht erinnern kann.

Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosierung und kann durch eine ausreichend lange, ununterbrochene Schlafdauer (7 - 8 Stunden) verringert werden.

Psychische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es zu psychischen sowie sogenannten „paradoxen“ Reaktionen, wie z.B. Unruhe, Agitation, Erregbarkeit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Albträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten und anderen schädlichen Verhaltensweisen, kommen. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden. Paradoxe Reaktionen können bei Einnahme von Rohypnol schwer sein und die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens ist bei älteren Patienten erhöht.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Rohypnol nicht einnehmen.

Rohypnol enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Substanzen, die bestimmte Leberenzyme (insbesondere Cytochrom P 450) hemmen, können die Wirkung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen verstärken. Wechselwirkungen mit den folgenden starken CYP3A4-Inhibitoren können nicht ausgeschlossen werden (die Auflistung ist nicht abschließend):

- Azolantimykotika: Fluconazol, Ketoconazol, Itraconazol
- Cimetidin
- HIV-Proteaseinhibitoren
- Gemfibrozil (einem PPAR- α -Agonisten)
- Makrolidantibiotika: Erythromycin, Clarithromycin, Telitromycin
- Nefazodon (einem SNRI)
- Statine
- Verapamil (einem Kalziumantagonisten)
- Grapefruitsaft

Phenobarbital und Phenytoin (Arzneimittel zur Behandlung von Anfallsleiden) können den Stoffwechselabbau von Flunitrazepam beschleunigen. In seltenen Fällen kann durch Flunitrazepam der Stoffwechselabbau (Metabolismus) von Phenytoin gehemmt und dessen Wirkung verstärkt werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rohypnol mit folgenden Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das zentrale Nervensystem kann es zu gegenseitiger Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung kommen:

- Sedativa, Hypnotika, Narkoanalgetika, Anästhetika
- Antipsychotika, Neuroleptika
- Antiepileptika
- Anxiolytika
- sedierende Antihistaminika
- Antidepressiva, Lithium-Präparate

Opioide:

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel wie Rohypnol 1 mg mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Einnahme von Rohypnol mit jedem Mittel mit dämpfender Wirkung auf das zentrale Nervensystem, einschließlich Alkohol, kann es zur gegenseitigen Verstärkung der sedierenden, respiratorischen und hämodynamischen Wirkung kommen. Alkohol ist bei einer Behandlung mit Rohypnol 1 mg zu meiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9).

Die Kombination mit Narkoanalgetika kann außerdem zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu beschleunigter Abhängigkeitsentwicklung führen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxanzien wird die relaxierende Wirkung verstärkt.

Rohypnol kann gleichzeitig mit oralen Antidiabetika und Antikoagulanzen angewendet werden.

Unter Umständen können aufgrund der zentralsedativen Wirkung von Flunitrazepam bei gleichzeitiger Einnahme von Drogen lebensbedrohliche Zustände, insbesondere Atemdepression, auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Flunitrazepam bei Schwangeren vor.

Rohypnol darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Falls Rohypnol einer Patientin im gebärfähigen Alter verschrieben wird, sollte diese darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem Arzt hinsichtlich eines Absetzens der Behandlung in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger zu werden wünscht oder eine Schwangerschaft vermutet.

Das Missbildungsrisiko beim Menschen nach Einnahme therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen in der Frühschwangerschaft scheint gering zu sein, obwohl einige epidemiologische Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalten ergaben.

Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen mit Benzodiazepinen liegen vor.

Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft über längere Zeit Benzodiazepine eingenommen haben, können eine körperliche Abhängigkeit entwickeln und Entzugssymptome in der Postpartalphase aufweisen.

Wenn aus zwingenden Gründen Rohypnol während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt verabreicht wird, sind aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels Auswirkungen auf das Neugeborene wie Ateminsuffizienz, Hypothermie, herabgesetzte Muskelspannung, Hypotonie und Trinkschwäche (floppy-infant-syndrome) zu erwarten.

Stillzeit

Flunitrazepam geht in die Muttermilch über und kann dort höhere Konzentrationen als im mütterlichen Plasma erreichen. Daher sollte Rohypnol in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn wiederholte oder hohe Dosierungen von Rohypnol in der Stillzeit zwingend indiziert sind, ist abzustillen, da Flunitrazepam in der Muttermilch akkumuliert.

Fertilität

Studien an Ratten mit Dosierungen von bis zu 25 mg/kg ergaben keine nachteiligen Wirkungen auf die Fertilität und die frühembryonale Entwicklung.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sedierung (siehe Abschnitt 4.5), Amnesie, verminderte Konzentrationsfähigkeit und beeinträchtigte Muskelfunktion können sich nachteilig auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Arbeiten mit Maschinen auswirken. Dies gilt in besonderem Maße nach unzureichender Schlafdauer.

Aufgrund der gegenseitigen Verstärkung der Nebenwirkungen sollten die Patienten auch vor Alkoholgenuß während der Wirkungsdauer des Arzneimittels gewarnt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von Rohypnol 1 mg sind häufig - abhängig von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten und der eingenommenen Dosis - unterschiedlich stark ausgeprägt und treten vor allem zu Beginn der Behandlung auf. Sie können durch sorgfältige und individuelle Einstellung der Tagesdosis oft vermindert oder vermieden werden bzw. verringern sich im Laufe der Therapie.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100, < 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Immunsystems:

Häufigkeit nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Rash, Angioödem.
--------------------------	--

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt	Emotionale Dämpfung, Konzentrationsstörungen, Verwirrtheit, Änderungen des sexuellen Bedürfnisses (Zu- oder Abnahme der Libido). Eine bereits vorhandene Depression kann demaskiert werden (siehe Abschnitt 4.4). Sogenannte „paradoxe Reaktionen“, wie z.B. Erregbarkeit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitation), Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Albträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere schädliche Verhaltensweisen (siehe Abschnitt 4.4). Flunitrazepam besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Es besteht die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung (siehe Abschnitt 4.4, Abhängigkeitsentwicklung). Missbrauch (siehe Abschnitt 4.3). Absetzerscheinungen (z.B. Rebound-Phänomene) oder Entzugssymptome beim plötzlichen Beenden der Therapie (siehe Abschnitt 4.4, Absetzerscheinungen/Entzugssymptome).
--------------------------	---

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufigkeit nicht bekannt	Somnolenz, Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Ataxie, Dysarthrie, verringerte Aufmerksamkeit. Auch am Tag nach der Einnahme von Rohypnol muss noch mit Überhangeffekten und Tagessedierung und dadurch mit einem verminderten Reaktionsvermögen gerechnet werden. Eine anterograde Amnesie kann bei einer Behandlung mit Benzodiazepinen in therapeutischen Dosierungen auftreten. Das Risiko des Auftretens dieser Nebenwirkung steigt mit höheren Dosierungen. Amnestische Wirkungen können mit unangemessenem Verhalten verbunden sein (siehe Abschnitt 4.4).
--------------------------	--

Augenerkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt	Diplopie, Nystagmus.
--------------------------	----------------------

Herzerkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt	Herzversagen, Herzstillstand.
--------------------------	-------------------------------

Gefäßerkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt	Hypotonie.
--------------------------	------------

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufigkeit nicht bekannt	Atemdepression. Die atemdepressive Wirkung kann bei Atemwegsobstruktion und bei vorbestehenden Hirnschädigungen verstärkt in Erscheinung treten oder wenn andere atemdepressiv wirkende Medikamente gleichzeitig angewendet wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
--------------------------	---

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufigkeit nicht bekannt	Gastrointestinale Störungen.
--------------------------	------------------------------

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufigkeit nicht bekannt	Allergische Hautreaktionen.
--------------------------	-----------------------------

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt	Muskelschwäche.
--------------------------	-----------------

Störungen der Nieren und Harnwege:

Häufigkeit nicht bekannt	Harnverhalt, Harninkontinenz, Miktionsstörungen.
--------------------------	--

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufigkeit nicht bekannt	Fatigue. Toleranzentwicklung bei längerer oder wiederholter Anwendung.
--------------------------	---

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:

Häufigkeit nicht bekannt	Stürze, Knochenbrüche.
--------------------------	------------------------

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Benzodiazepine verursachen häufig Benommenheit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Eine Überdosierung von Rohypnol ist bei alleiniger Einnahme des Arzneimittels im Allgemeinen nicht lebensbedrohlich, sie kann jedoch zu Areflexie, Apnoe, Hypotonie, Kreislauf- und Atemdepression sowie in seltenen Fällen zu Koma führen. Falls Koma auftritt, dauert dieses wenige Stunden; es kann aber auch, besonders bei älteren Patienten, ausgedehnter und periodisch sein. Die atemdepressive Wirkung von Benzodiazepinen verstärkt bestehende respiratorische Störungen und ist daher bei Patienten mit Atemwegserkrankung schwerwiegender.

Benzodiazepine verstärken die Wirkung anderer zentralwirksamer Substanzen, einschließlich Alkohol.

Therapie

Die Vitalparameter des Patienten sind zu überwachen und unterstützende Maßnahmen entsprechend dem klinischen Bild des Patienten sind zu ergreifen. Insbesondere kann eine symptomatische Behandlung kardiorespiratorischer und zentralnervöser Wirkungen erforderlich werden.

Nach Einnahme einer Überdosis Rohypnol ist eine weitere Resorption durch geeignete Maßnahmen wie z.B. die Gabe von Aktivkohle innerhalb der ersten 1 - 2 Stunden zu verhindern. Bei schläfrigen Patienten, die mit Aktivkohle behandelt werden, ist es unbedingt notwendig, die Atemwege freizuhalten. Im Falle einer Mehrfachintoxikation kann eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Dies wird jedoch nicht als eine Routinemaßnahme empfohlen.

Bei schwerer ZNS-Depression ist die Anwendung des Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil (Anexate[®]) in Betracht zu ziehen, die jedoch nur unter engmaschiger Kontrolle des Patienten erfolgen sollte. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von ca. 1 Stunde müssen die Patienten, nachdem die Wirkung von Flumazenil abgeklungen ist, unter Beobachtung bleiben. Flumazenil ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die die Anfallsschwelle herabsetzen (z.B. trizyklische Antidepressiva), kontraindiziert. Zu weiteren Hinweisen zur korrekten Anwendung beachten Sie bitte die Fachinformation von Flumazenil (Anexate[®]).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika/Benzodiazepin-Derivate
ATC-Code: N05CD03

Flunitrazepam, die fluorierte und N-methylierte Analogsubstanz zu Nitrazepam, ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der 1,4-Benzodiazepine mit vorherrschend hypnotischer Wirkung und außerdem sedierenden, anxiolytischen, muskelrelaxierenden, antikonvulsiven und die Psychomotorik verlangsamenenden Effekten. Als spezifischer GABA-Agonist bindet Flunitrazepam mit hoher Affinität an die Benzodiazepinrezeptoren BZ1 und BZ2 im ZNS. Flunitrazepam beeinflusst die GABA-ergen Transmissionen schon in wesentlich kleineren Dosen als andere Benzodiazepin-Derivate. Flunitrazepam zeigt einen dosis- und zeitabhängigen amnestischen Effekt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe erfolgt die Resorption von Flunitrazepam rasch und fast vollständig mit einer **Resorptionshalbwertszeit** von ca. 20 Minuten.

Nach Einnahme von 1 mg Flunitrazepam werden nach $1,21 \pm 0,8$ Stunden maximale Plasmaspiegel von 6,1 - 10,9 ng/ml erreicht.

Nahrung reduziert die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption von Flunitrazepam. Die Pharmakokinetik von Flunitrazepam ist im Dosisbereich von 0,5 – 4,0 mg linear.

Die Steady-State-Plasmakonzentration von Flunitrazepam wird nach 5 Tagen erreicht. Die minimale Plasmakonzentration von Flunitrazepam im Steady State beträgt 3 – 4 ng/ml nach mehrfachen oralen

Dosen von jeweils 2 mg. Die Steady-State-Plasmakonzentration des pharmakologisch aktiven Metaboliten N-Desmethyl-Flunitrazepam ist nahezu identisch mit der Ausgangsverbindung.

Verteilung

Die rasche und ausgeprägte Verteilung (Verteilungshalbwertszeit $t_{1/2} [\alpha] = 1,8$ Stunden, Verteilungsvolumen 3,3 – 5,5 Liter/kg) bewirkt einen raschen initialen Abfall des Plasmaspiegels. Ein Abfall des Plasmaspiegels unter die minimale effektive Grenze wird nach Gabe von 2 mg Flunitrazepam bei gesunden Erwachsenen nach ca. 8 Stunden erreicht, bei niedrigerer Dosierung früher. Wirksame Plasmakonzentrationen liegen bei Werten oberhalb von 6 ng/ml, eine ausgeprägte Sedation bzw. Schlaf setzt ein bei Plasmaspiegeln von 12 – 15 ng/ml. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 78 %.

Flunitrazepam wird schnell in die Hirnflüssigkeit aufgenommen. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe beträgt etwa 80 bis 90 %.

Biotransformation

Flunitrazepam wird fast vollständig hepatisch metabolisiert. Hauptmetaboliten sind 7-Amino-Flunitrazepam und N-Desmethyl-Flunitrazepam, deren pharmakologische Aktivitäten aber klinisch nicht relevant erscheinen.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von unverändertem Flunitrazepam beträgt 16 - 35 Stunden. Die Ausscheidung von Flunitrazepam und seinen Metaboliten erfolgt zu ca. 90 % renal und zu ca. 10 % biliär. Aufgrund der langen Halbwertszeit sind Kumulationsentwicklung bei wiederholter Einnahme und dadurch zunehmend Hangover-Effekte, insbesondere bei älteren oder niereninsuffizienten Patienten, möglich.

Pharmakokinetik beim Fetus und beim Säugling

Flunitrazepam passiert die Plazenta und erreicht im Embryo ca. die Hälfte, im Fetus zum Zeitpunkt der Geburt ca. ein Viertel der maternalen Serumkonzentration. Aufgrund der langsamen Metabolisierung und der langen Halbwertszeit im Fetus und beim Neugeborenen kann es nach wiederholter Gabe zur Kumulation kommen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität

Karzinogenitätsstudien über 2 Jahre wurden an Mäusen und Ratten mit oral verabreichten Dosierungen von bis zu 25 bzw. 50 mg/kg/Tag durchgeführt. Histopathologische Untersuchungen der verschiedenen Gewebeproben beider Studien ergaben keine Anzeichen für eine Karzinogenität von Flunitrazepam.

Mutagenität

Flunitrazepam wurde in einer Serie von Genotoxizitätstests mit Bakterien und Säugern hinsichtlich mutagener Aktivität untersucht. Während mit Bakterien eine mutagene Aktivität beobachtet wurde, ergaben die Tests mit Säugerzellen *in vitro* und *in vivo* keinen Hinweis auf eine genotoxische Aktivität. Die mit Bakterien beobachtete Wirkung wird als nicht relevant für die Anwendungsbedingungen beim Menschen angesehen.

Reproduktionstoxizität

Studien an Ratten mit Dosierungen von bis zu 25 mg/kg ergaben keine nachteiligen Wirkungen auf die Fertilität und die frühembryonale Entwicklung.

Teratogenität

Studien an Ratten (bis zu 25 mg/kg/Tag), Kaninchen (bis zu 5 mg/kg/Tag) und Mäusen (bis zu 100 mg/kg/Tag) gaben selbst bei hypnotischen Dosen keine Anhaltspunkte für teratogene Eigenschaften von Flunitrazepam.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose, Mikrokristalline Cellulose, Povidon K 90, Hypromellose, Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz, Indigocarmin (E 132), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Ethylcellulose, Triacetin, Titandioxid (E 171), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus PVC/PVDC und Aluminium mit 10 Filmtabletten.

Packungen mit
10 Filmtabletten
20 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tel. 03834/3914-0
Fax 03834/3914-119
E-Mail: info@cheplapharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

30665.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. September 1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Oktober 2004

10. STAND DER INFORMATION

September 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Betäubungsmittel

Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung für den Arzt zur sachgerechten Anwendung von Benzodiazepin-haltigen Arzneimitteln

Benzodiazepine sind Arzneistoffe, die überwiegend zur vorübergehenden Behandlung schwerer Angstzustände, Schlafstörungen sowie zur Behandlung von Muskelverspannungen und Epilepsien eingesetzt werden. Nach bisherigen Erkenntnissen werden Benzodiazepine zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet, was zu einer Abhängigkeitsentwicklung führen kann. Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Anwendung an.

Neben ihrem Abhängigkeitspotenzial haben Benzodiazepine weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, z.B. Beeinträchtigungen des Reaktionsvermögens, verstärktes Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik nach Absetzen der Medikation (Rebound-Schlaflosigkeit, Rebound-Angst, delirante Syndrome, Krämpfe), Gedächtnisstörungen sowie neuropsychiatrische Nebenwirkungen. Sie können auch die pharmakokinetischen Eigenschaften anderer Arzneistoffe beeinflussen. Neben der Abhängigkeitsentwicklung gibt auch der Missbrauch von Benzodiazepinen seit längerem Anlass zur Besorgnis.

Deshalb sind von den verordnenden Ärzten die folgenden Richtlinien zu beachten, die unter Berücksichtigung von Veröffentlichungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie formuliert wurden:

1. Sorgfältige Indikationsstellung!
2. Bei Patienten mit einer Abhängigkeitsanamnese ist besondere Vorsicht geboten. In der Regel keine Verschreibung.
3. In der Regel kleinste Packungseinheit verordnen.
4. In möglichst niedriger, aber ausreichender Dosierung verordnen; Dosis möglichst frühzeitig reduzieren bzw. Dosierungsintervall in Abhängigkeit von der Wirkungsdauer vergrößern.
5. Therapiedauer vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen. Eine Therapiedauer von länger als zwei Monaten ist wegen des mit der Dauer der Benzodiazepin-Einnahme steigenden Risikos einer Abhängigkeitsentwicklung nur in begründeten Ausnahmefällen möglich. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die sogenannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“!

6. Innerhalb der Therapiedauer möglichst frühzeitig schrittweise Dosisreduktion (Ausschleichen) bzw. Vergrößerung des Dosierungsintervalls, um Entzugssymptome, wie z.B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, delirante Syndrome oder Krampfanfälle, zu vermeiden.
7. Aufklärung des Patienten, dass Benzodiazepine keineswegs an Dritte weiterzugeben sind.
8. Verordnungen von Benzodiazepinen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgefertigt und dem Patienten persönlich ausgehändigt werden.
9. Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformation sowie der einschlägigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen.
10. Alle Abhängigkeitsfälle über die jeweiligen Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Kenntnis bringen.