

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rohypnol 1 mg - Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 1 mg Flunitrazepam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 117 mg Laktose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Graugrüne, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit dem Aufdruck "542" auf einer Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Flunitrazepam ist indiziert zur Kurzzeitbehandlung von Schlaflosigkeit, wenn die Störung ernst, behindernd und quälend ist.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

**Flunitrazepam darf nur von Erwachsenen eingenommen werden.**

Die Dosierung muss an die individuelle Reaktionslage und die Schwere der Krankheit angepasst werden. Dabei gilt der Grundsatz, die Dosis so gering wie möglich zu halten. Die Behandlung ist mit der niedrigsten empfohlenen Dosis zu beginnen und die Maximaldosis ist nicht zu überschreiten.

#### *Erwachsene*

0,5 - 1 mg/Tag, Erhöhung auf 2 mg nur in besonderen Fällen.

#### *Ältere und körperlich geschwächte Patienten*

Die empfohlene Dosierung beträgt 0,5 mg/Tag, Erhöhung auf 1 mg nur in besonderen Fällen.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion*

Für diese Patientengruppe wird eine individuelle Reduzierung der Dosis empfohlen.

#### *Patienten mit chronisch respiratorischer Insuffizienz*

Für diese Patientengruppe wird eine Reduzierung der Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### Art der Anwendung

Die Tabletten sind unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

Bedingt durch seinen raschen Wirkungseintritt ist Flunitrazepam unmittelbar vor dem Schlafengehen einzunehmen.

#### Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung ist so kurz wie möglich zu halten;  
allgemein: wenige Tage bis 2 Wochen,  
maximal: 4 Wochen, inklusive einer ausschleichenden Behandlung.

Nach ersten Therapieerfolgen soll versucht werden, die Dosis zu reduzieren bzw. die Medikation abzusetzen.

Wenn in bestimmten Fällen eine Verlängerung über das Behandlungsmaximum hinaus nötig ist, darf dies nicht ohne eine individuelle Neubeurteilung des Patientenstatus durch den behandelnden Arzt erfolgen.

Da das Risiko für das Auftreten von Entzugserscheinungen oder eines Rebound-Effektes durch ein abruptes Abbrechen der Behandlung erhöht wird, soll die Dosierung langsam ausgeschlichen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis
- Schlaf-Apnoe-Syndrom
- schwere respiratorische Insuffizienz
- Schock
- akute Alkoholvergiftung oder Vergiftung mit anderen ZNS-dämpfenden Stoffen
- schwere Leberinsuffizienz (Gefahr bei diesen Patienten Enzephalopathie auszulösen, siehe Abschnitt 4.4)
- Kinder

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Alkohol-, Arzneimittel- und/oder Drogenmissbrauch in der Anamnese

**Es hat sich gezeigt, dass Flunitrazepam häufig von Suchtgiftpatienten missbraucht wird. Es wird daher ausdrücklich darauf hingewiesen, dass Flunitrazepam Suchtgiftpatienten oder Patienten mit Abhängigkeitsanamnese (z.B. alkoholkranken Patienten) nicht verschrieben werden soll.**

Abhängigkeitsgefährdete Patienten (wie Suchtgiftpatienten, Alkoholranke oder arzneimittelabhängige Patienten) sollten daher keine Benzodiazepine einnehmen. Sollte in seltenen Ausnahmesituationen Flunitrazepam verschrieben werden, müssen diese Patienten wegen ihrer Veranlagung zur Gewöhnung, Abhängigkeit oder Missbrauch sorgfältig überwacht werden.

##### Gleichzeitige Einnahme mit Alkohol und/oder zentral dämpfenden Arzneimitteln

Die gleichzeitige Einnahme von Flunitrazepam mit Alkohol und/oder zentral dämpfenden Arzneimitteln ist zu vermeiden, da sich dadurch die Wirkung von Flunitrazepam potenzieren kann. Dies kann sich durch Erscheinungen wie starke Sedierung und klinisch relevante respiratorische und/oder kardiovaskuläre Depression äußern (siehe Abschnitt 4.5).

Risiken durch eine gleichzeitige Anwendung mit Opioiden:

Die gleichzeitige Anwendung von Flunitrazepam 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 Flunitrazepam zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Flunitrazepam zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, ist die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlung in Abschnitt 4.2).

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

#### Psychotische Erkrankungen/Depression

Flunitrazepam sollte nicht zur alleinigen Behandlung von Depressionen oder Angstzuständen, die von Depressionen begleitet sind, angewandt werden. Unter Umständen können die Krankheitszeichen der Depression verstärkt werden, wenn keine geeignete Behandlung der Grunderkrankung mit entsprechenden Arzneimitteln (Antidepressiva) erfolgt (Suizidgefahr).

#### Flunitrazepam darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- unbehandeltem akutem Engwinkelglaukom;
- spinalen und zerebellaren Ataxien.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen verbunden mit Symptomen wie Ausschlag, Angioödem oder Hypotension können bei empfindlichen Patienten auftreten.

#### Toleranz

Bei wiederholter Anwendung über wenige Wochen kann es zu einer Abschwächung der hypnotischen Wirkung kommen.

#### Rebound-Effekt

Beim Absetzen der Behandlung kann ein vorübergehendes Syndrom auftreten, bei dem die Symptome, die zur Behandlung führten, in verstärkter Form wiederkehren. Ein Wiederauftreten von Schlaflosigkeit („rebound insomnia“) kann von weiteren Reaktionen, wie z. B. Stimmungswechsel, Angst, Schlafstörungen und Ruhelosigkeit, begleitet werden. Da das Risiko des Auftretens von Rebound-Phänomenen bei abruptem Absetzen der Behandlung erhöht ist, wird empfohlen, die Behandlung unter stufenweiser Dosisreduktion zu beenden.

Es ist wichtig, dass die Patienten auf die Möglichkeit von Rebound-Effekten aufmerksam gemacht werden, um im Falle des Auftretens solcher Symptome ihre diesbezügliche Besorgnis zu minimieren.

#### Behandlungsdauer

Die Behandlung soll, inklusive der Absetzphase, die Dauer von 4 Wochen nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).

Es ist wichtig, den Patienten vor Beginn der Behandlung darauf hinzuweisen, dass die Dauer der Einnahme limitiert ist und zur Beendigung der Behandlung die Dosis stufenweise reduziert wird.

#### Amnesie

Benzodiazepine können zu anterograder Amnesie führen; dies wurde besonders einige Stunden nach der Einnahme beobachtet. Daher sollte eine ungestörte Schlafdauer von 7 - 8 Stunden möglich sein (siehe Abschnitt 4.8).

Es empfiehlt sich, die erste Einnahme von Flunitrazepam an einem Wochenende und in gewohnter Umgebung vorzunehmen.

#### Muskelrelaxierende Wirkung

Beim Auftreten einer muskelrelaxierenden Wirkung ist aufgrund der Sturzgefahr Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.8).

#### Psychiatrische und paradoxe Reaktionen

Das Auftreten paradoxer Reaktionen wie Unruhe, Agitiertheit, Nervosität, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Hyperaktivität, Aggression, Wahnideen, Zornanfälle, Alpträume, Verwirrheitszustände mit Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und anderen Verhaltensstörungen ist im Zusammenhang mit einer Benzodiazepin-Therapie bekannt. Paradoxe Reaktionen können bei Anwendung von Flunitrazepam schwer sein und die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens ist bei älteren Patienten erhöht. Beim Auftreten derartiger Reaktionen soll die Einnahme beendet werden.

### Abhängigkeit

Die Einnahme von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen (auch in therapeutischen Dosen) kann zur Entwicklung einer physischen und psychischen Abhängigkeit von diesen Produkten führen (siehe Abschnitt 4.8). Über Missbrauch wurde berichtet. Das Risiko der Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Anwendung und ist bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- und/oder Drogenmissbrauch in der Anamnese höher.

Um das Risiko der Entwicklung einer Abhängigkeit zu minimieren, sind Benzodiazepine nur nach einer sorgfältigen Evaluierung der Indikation zu verschreiben und die Behandlung hat so kurz wie möglich zu erfolgen. Die Notwendigkeit einer weiteren Behandlung ist genau zu überprüfen.

### Entzugserscheinungen

Es gibt Hinweise darauf, dass bei kurzwirksamen Benzodiazepinen insbesondere bei hohen Dosen während Dosisintervallen Entzugserscheinungen auftreten können.

Wenn sich eine physische Abhängigkeit entwickelt hat, führt das abrupte Absetzen zu Entzugserscheinungen wie Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, extremen Angstzuständen, Spannungen, Ruhelosigkeit, Zittern, Verwirrung, Reizbarkeit und Rebound-Effekten („rebound insomnia“). In schweren Fällen können Realitätsverlust, Depersonalisation, Übersteigerung der Hörschärfe, Parästhesie, Überempfindlichkeit auf Licht, Lärm und körperlichen Kontakt, Halluzinationen und epileptische Anfälle auftreten. Daher wird empfohlen die Behandlung unter stufenweiser Dosisreduktion zu beenden.

Das Risiko für das Auftreten eines Entzugssyndroms nimmt zu, wenn

- Benzodiazepine als Hypnotika gleichzeitig mit Tagessedativa angewendet werden (gekreuzte Toleranz);
- Benzodiazepine - auch in üblicher therapeutischer Dosierung - über mehr als 4 Wochen angewendet werden;
- höhere Dosen verabreicht werden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten kann es aufgrund des Risikos der Sedierung und/oder des muskelrelaxierenden Effekts zu Stürzen mit oft schwerwiegenden Konsequenzen kommen. Aus diesem Grund dürfen Benzodiazepine bei älteren Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für Stürze und Knochenbrüche ist bei Patienten, die gleichzeitig sedierende Arzneimittel oder Alkohol einnehmen, altersunabhängig, ebenfalls erhöht.

Wegen gesteigerter Arzneimittelempfindlichkeit ist bei älteren Patienten, bei Patienten mit organischen Hirnschäden, eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion oder schlechtem Allgemeinzustand besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2). Die Dosierungsanleitungen sind daher unbedingt einzuhalten.

#### *Patienten mit chronisch respiratorischer Insuffizienz*

Aufgrund des Risikos einer Atemdepression ist bei Patienten mit chronisch respiratorischer Insuffizienz eine niedrigere Dosierung anzuwenden.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

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

#### *Laktoseintoleranz*

Jede Filmtablette enthält 117 mg Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, völligem Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten Rohypnol nicht einnehmen.

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### Alkohol und/oder zentral dämpfende Arzneimittel

Bei der Kombination von Flunitrazepam mit anderen zentral dämpfenden Substanzen (wie Neuroleptika, Tranquillantien, Antipsychotika, Antidepressiva, sedierenden Antihistaminika, Anxiolytika, Sedativa, Antikonvulsiva, Hypnotika, Opiatanalgetika und Narkotika) ist zu berücksichtigen, dass diese entweder den Effekt von Flunitrazepam verstärken oder von letzterem in ihrer Wirkung verstärkt werden können.

Opioide:

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

Die sedierenden Eigenschaften und die Wirkung bezüglich Respiration und Hämodynamik können verstärkt werden, sollte Flunitrazepam mit anderen zentral dämpfenden Substanzen, einschließlich Alkohol, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.9). Dies wirkt sich auch auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen aus (siehe Abschnitt 4.7).

Daher müssen Patienten, die mit Flunitrazepam behandelt werden, den Genuss von Alkohol vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Substanzen, die bestimmte Leberenzyme hemmen (besonders Cytochrom P450), können die Aktivität der Benzodiazepine oder Benzodiazepin-ähnlicher Stoffe erhöhen. Eine mögliche Interaktion mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich aber nicht beschränkt auf die unten aufgelisteten CYP3A4-Inhibitoren) kann nicht ausgeschlossen werden.

- Azol-Antimykotika: Fluconazol, Ketoconazol, Itraconazol
- Cimetidin
- HIV-Protease Inhibitoren
- Gemfibrozil (PPAR- $\alpha$ -Agonist)
- Makrolid-Antibiotika: Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin
- Nefazodon (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer)
- Statine
- Verapamil (Ca<sup>2+</sup>-Antagonist)
- Grapefruit-Saft

Cisaprid kann auf Basis einer Resorptionsbeschleunigung zu einem vorübergehenden Anstieg der sedativen Wirkung von oral verabreichten Benzodiazepinen führen.

Flunitrazepam kann gleichzeitig mit oralen Antidiabetika und Antikoagulantien verabreicht werden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft:

Die Sicherheit der Anwendung von Flunitrazepam in der Schwangerschaft ist nicht erwiesen. Gebärfähige Frauen, denen Flunitrazepam verschrieben wird, sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass der Arzt hinsichtlich eines Behandlungsabbruches zu Rate gezogen werden muss, wenn der Wunsch nach einer Schwangerschaft besteht oder wenn während der Therapie eine Schwangerschaft eingetreten ist.

Das Missbildungsrisiko nach Einnahme therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen im ersten Trimenon 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.

Obwohl nach Einnahme einer Einzeldosis von Flunitrazepam nur eine geringe Menge die Plazentaschranke passiert, sollte im letzten Trimester der Schwangerschaft eine länger andauernde Einnahme vermieden werden. Wenn bei zwingender Indikation Flunitrazepam in einer späten Phase der Schwangerschaft oder während der Geburt verabreicht wird, können aufgrund der

pharmakodynamischen Wirkung beim Neugeborenen Symptome wie Hypothermie, Hypotonie und mäßige Atemdepression auftreten. Die chronische Einnahme von Benzodiazepinen im späteren Verlauf der Schwangerschaft kann beim Neugeborenen zu physischer Abhängigkeit und postnatal zum Auftreten von Entzugserscheinungen führen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Stillzeit:

Während der Stillzeit soll Flunitrazepam nicht verabreicht werden, da Benzodiazepine in die Muttermilch übertreten und dort akkumulieren. Wenn Flunitrazepam in der Stillzeit zwingend indiziert ist, ist abzustillen.

Fertilität

Untersuchungen an Ratten zeigten keine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit und der frühen embryonalen Entwicklung.

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

Sedierung, Amnesie, beeinträchtigte Konzentration bzw. Muskelfunktion können die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen, negativ beeinflussen. Dies gilt in besonderem Maße nach unzureichender Schlafdauer bzw. im Zusammenwirken mit Alkohol (siehe Abschnitt 4.5).

**4.8 Nebenwirkungen**

Zu den am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen gehören Verwirrungszustände und emotionale Störungen, Schläfrigkeit während des Tages, affektive Verflachung, verminderte Aufmerksamkeit, Verwirrung, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Muskelschwäche, Ataxie, Diplopie und Fatigue. Diese Symptome treten vor allem zu Beginn der Therapie auf und bilden sich im Laufe der weiteren Behandlung üblicherweise zurück.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

*Erkrankungen des Immunsystems:*

Häufigkeit nicht bekannt:	Hypersensitivitätsreaktionen, einschließlich Ausschlag und Angioödem
---------------------------	--

*Psychiatrische Erkrankungen:*

Sehr häufig:	Verwirrungszustände und emotionale Störungen
Gelegentlich:	Libidostörungen
Selten:	Paradoxe Reaktionen wie z. B. Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Nervosität, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Hyperaktivität, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Alpträume, Verwirrheitszustände mit Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen. Treten solche Erscheinungen auf, ist Flunitrazepam abzusetzen. Diese Reaktionen können schwerwiegend ausfallen und treten insbesondere bei älteren Patienten auf. Demaskierung einer vorbestehenden Depression, physische und psychische Abhängigkeit, Entzugssymptome oder Rebound-Phänomene nach plötzlichem Absetzen, Missbrauch (siehe Abschnitt 4.4).

*Erkrankungen des Nervensystems:*

Häufig:	Schläfrigkeit während des Tages, affektive Verflachung, verminderte Aufmerksamkeit, Verwirrung, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Muskelschwäche und Ataxie
Häufigkeit nicht bekannt:	anterograde Amnesie

---

*Herzerkrankungen/Gefäßerkrankungen:*

Häufigkeit nicht bekannt:	Hypotension, Herzinsuffizienz/Herzversagen, einschließlich Herzstillstand
---------------------------	---

*Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums:*

Häufigkeit nicht bekannt:	Respiratorische Depression
---------------------------	----------------------------

*Augenerkrankungen:*

Sehr häufig:	Diplopie
--------------	----------

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:*

Gelegentlich:	Gastrointestinale Störungen
---------------	-----------------------------

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:*

Gelegentlich:	Hautreaktionen
---------------	----------------

*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen\*:*

Häufig:	Muskelschwäche
---------	----------------

*Störungen der Nieren und Harnwege:*

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

*Allgemeine Erkrankungen:*

Sehr häufig:	Fatigue
--------------	---------

Die chronische Einnahme von Flunitrazepam (auch in therapeutischen Dosen) kann zur Entwicklung einer physischen und psychischen Abhängigkeit führen. Plötzliches Absetzen kann zu Entzugssymptomen oder Rebound-Phänomenen führen. Über Missbrauch wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Eine anterograde Amnesie kann bereits in therapeutischen Dosen auftreten, die Wahrscheinlichkeit dafür steigt aber mit der Dosis. Die amnestischen Effekte können mit unangemessenem Verhalten einhergehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

\*Es liegen Berichte vor, dass es bei Patienten, die Benzodiazepine einnehmen, zu Stürzen und Knochenbrüchen gekommen ist. Das Risiko für Stürze und Knochenbrüche ist bei Patienten, die gleichzeitig sedierende Arzneimittel (einschließlich Alkohol) einnehmen, und bei älteren Patienten erhöht.

Entzugssyndrome beim Neugeborenen

Die chronische Einnahme von Benzodiazepinen im späteren Verlauf der Schwangerschaft kann beim Neugeborenen zu physischer Abhängigkeit und postnatal zum Auftreten von Entzugsserscheinungen führen (siehe Abschnitte 4.6 und 5.2).

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 Wien  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## 4.9 Überdosierung

### Symptome:

Das allgemeine Erscheinungsbild einer Benzodiazepin-Überdosierung ist gekennzeichnet durch Müdigkeit, Schläfrigkeit, Verwirrung, Lethargie, Benommenheit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Eine Überdosierung ist selten lebensbedrohend, wenn Flunitrazepam alleine eingenommen wurde, kann jedoch zu Areflexie, Ataxie, Apnoe, Hypotension, kardiorespiratorischer Depression, selten Koma und sehr selten auch zum Tod führen. Wenn ein Koma auftritt, dauert dies für gewöhnlich ein paar Stunden an, kann aber v.a. bei älteren Patienten auch verlängert und zyklisch auftreten. Bei Patienten mit Atemwegserkrankungen kann die atemdepressive Wirkung der Benzodiazepine ernsthaftere Auswirkungen haben.

Benzodiazepine erhöhen die Wirkung anderer zentral dämpfender Arzneimittel, einschließlich Alkohol.

### Therapie:

Entsprechend dem klinischen Zustand des Patienten muss die Beobachtung aller Vitalfunktionen und Bereithaltung allgemeiner unterstützender Maßnahmen gewährleistet sein. Es kann eine symptomatische Behandlung kardiorespiratorischer oder das zentrale Nervensystem betreffender Erscheinungen notwendig sein.

Nach oraler Einnahme einer Überdosis von Benzodiazepinen sollte (innerhalb einer Stunde) Erbrechen ausgelöst werden, sofern der Patient bei Bewusstsein ist. Bei bewusstlosen Patienten ist eine Magenspülung unter Schutz der Atemwege angezeigt. Falls eine Magenspülung nicht mehr sinnvoll erscheint, empfiehlt sich der Einsatz von Aktivkohle zur Resorptionsverminderung. Die kardiorespiratorischen Funktionen sollten intensiv überwacht werden.

Bei der Behandlung jeglicher Arzneimittelüberdosierung sollte daran gedacht werden, dass möglicherweise mehrere Wirkstoffe eingenommen wurden. Im Falle einer Kombination mit anderen zentral dämpfenden Substanzen kann eine Magenspülung notwendig sein, jedoch nicht als Routinebehandlung.

Bei schwerer Dämpfung des ZNS muss an den Einsatz des Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil (Anexate®) gedacht werden, der nur unter engmaschig kontrollierten Bedingungen verabreicht werden darf. Die kurze Halbwertszeit von Flumazenil (ca. 1 Stunde) verlangt die Überwachung des Patienten nach dem Nachlassen der Wirkung. Es ist unbedingt zu bedenken, dass Flumazenil in Gegenwart von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle herabsetzen (z.B. trizyklische Antidepressiva), kontraindiziert ist. Die Anwendung von Flumazenil soll bei Epilepsiepatienten sowie Patienten mit einer Benzodiazepinabhängigkeit vermieden werden.

Für weitere Informationen bezüglich der sicheren Anwendung von Flumazenil siehe Fachinformation Anexate® - Ampullen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Flunitrazepam ist ein voller Benzodiazepin-Agonist mit hoher Affinität zur zentralen Benzodiazepin-Bindungsstelle.

Flunitrazepam hat eine sehr rasch einsetzende, schlafvermittelnde und sedierende Wirkung von ausgeprägter Intensität. Ebenfalls vorhanden ist ein anxiolytischer, muskelrelaxierender und antikonvulsiver Effekt. Flunitrazepam verlangsamt die Psychomotorik und kann Amnesie auslösen.

Flunitrazepam bewirkt schon in niedrigen Dosen rasches Einschlafen; der Schlaf wird vertieft und hält 6 - 8 Stunden an.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Zufuhr wird Flunitrazepam fast vollständig resorbiert. 10 - 15 % unterliegen einem first-pass-Metabolismus in der Leber. Die absolute Bioverfügbarkeit der Filmtablette (im Vergleich zur i. v.-Gabe) beträgt 70 - 90 %. Die maximale Plasmakonzentration von Flunitrazepam nach einer einzelnen oralen Dosis von 1 mg bei nüchternem Magen tritt nach 0,75 bis 2 Stunden auf und beträgt 6 - 11 ng/ml. Nahrungsaufnahme vermindert das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Resorption. Die Pharmakokinetik von Flunitrazepam verhält sich im Dosisbereich 0,5 - 4 mg linear. Wiederholte tägliche Gaben von Flunitrazepam führen zu einer mäßigen Kumulation im Plasma (Kumulationsfaktor 1,6 - 1,7), Plasmakonzentrationen im Fließgleichgewicht werden nach 5 Tagen erreicht und betragen nach wiederholten oralen Gaben von 2 mg Flunitrazepam mindestens 3 - 4 ng/ml. Das Fließgleichgewicht der Plasmakonzentration des pharmakologisch aktiven N-Desmethyl-Metaboliten hat annähernd die gleiche Höhe wie das der Muttersubstanz.

### Verteilung

Die Verteilung von Flunitrazepam erfolgt rasch. Das Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht beträgt 3 - 5 Liter/kg. Flunitrazepam wird zu 78 % an Plasmaproteine gebunden. Nach i. v. und oraler Gabe erscheint Flunitrazepam rasch im Liquor cerebrospinalis. Nach einer einmaligen oralen Dosis passiert Flunitrazepam die Plazenta und die Blut-Hirn-Schranke langsam und in geringem Ausmaß.

### Biotransformation

Flunitrazepam wird fast vollständig verstoffwechselt. Ungefähr 80 % bzw. 10 % der radioaktiv markierten Substanz werden im Urin sowie korrespondierend im Stuhl gefunden. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind 7-Amino-Flunitrazepam und N-Desmethyl-Flunitrazepam. Der Hauptmetabolit im Harn ist 7-Amino-Flunitrazepam. Weniger als 2 % der eingesetzten Dosis wird unverändert oder als N-Desmethyl-Flunitrazepam renal ausgeschieden. N-Desmethyl-Flunitrazepam besitzt am Menschen pharmakodynamische Aktivität, jedoch in geringerem Ausmaß als Flunitrazepam. Nach einer täglichen Dosis von 2 mg Flunitrazepam bleiben die Plasmaspiegel von N-Desmethyl-Flunitrazepam im Fließgleichgewicht unterhalb der minimal wirksamen Konzentration.

### Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Flunitrazepam liegt zwischen 16 - 35 Stunden. Die Halbwertszeit des aktiven N-Desmethyl-Metaboliten beträgt 28 +/- 4 Stunden. Die totale Clearance beträgt 120 - 140 ml/min.

### Pharmakokinetik in besonderen klinischen Situationen

Ältere Patienten:

Es gibt keine altersabhängigen Veränderungen der Pharmakokinetik.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Die Pharmakokinetik von Flunitrazepam und seines aktiven Metaboliten ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ähnlich wie bei Gesunden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Die Pharmakokinetik von Flunitrazepam und N-Desmethyl-Flunitrazepam ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ähnlich wie bei Gesunden. Allerdings kann die freie bzw. ungebundene Fraktion von Flunitrazepam erhöht sein.

### 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

### *Toxizität nach wiederholter Verabreichung*

Untersuchungen zur chronischen Toxizität ergaben keine Hinweise auf substanzbedingte toxische Effekte.

### *Tumorigenes und mutagenes Potenzial*

Langzeituntersuchungen am Tier ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potenzial von Flunitrazepam.

Flunitrazepam wurde nicht ausführlich bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Es liegen positive Befunde aus dem Ames-Test vor. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist fraglich. Prüfungen anderer Benzodiazepine verliefen negativ.

### *Reproduktionstoxizität*

Flunitrazepam passiert die Plazenta, erreicht jedoch im Fetus wesentlich niedrigere Serumkonzentrationen als in der Mutter.

Untersuchungen an Ratten zeigten keine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit und der frühen embryonalen Entwicklung. In den Prüfungen auf Teratogenität wurden bei Dosen bis zu 100 mg/kg/d (auch bei hypnotischen Dosen) keine Hinweise auf Teratogenität gefunden. Es gibt Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen von Muttertieren nach Langzeitgabe von Benzodiazepinen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Carboxymethylstärke, Ethylcellulose, Hypromellose, Laktose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Polyvidon, Talk, Triacetin, mikrokristalline Zellulose, Indigotin (E 132), Titandioxid (E 171), gelbes Eisenoxid (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.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Eine Duplex-Blisterpackung (PVC/PVDC mit Aluminiumfolie versiegelt) enthält 10 Filmtabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Deutschland  
Tel. +49 (0) 3834-3914-0  
Fax: +49 (0) 3834-3914-119  
E-Mail: info@cheplapharm.com

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

Zul. Nr. 17.743

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. März 1984

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Jänner 2013

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2020

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Verschreibung nur auf Suchtgiftrezept gemäß § 10 Absatz 3 Psychotropenverordnung.