

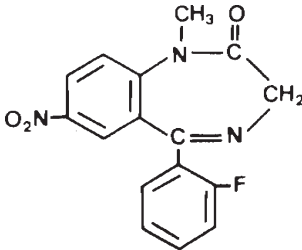
1. Bezeichnung des Arzneimittels

Rohypnol® 1 mg

Wirkstoff: Flunitrazepam

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 1 mg Flunitrazepam.



Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtabletten

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur symptomatischen Behandlung klinisch bedeutsamer Schlafstörungen, die z.B. durch Angst, Spannung, Erregung oder innere Unruhe hervorgerufen werden.

Hinweis:

Nicht alle Schlafstörungen bedürfen einer medikamentösen Behandlung. Sie sind häufig Folgeerscheinungen körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder eine gezielte Behandlung der Grundkrankheit behoben werden.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Die Dosierung muß an die individuelle Reaktionslage, das Indikationsgebiet und die Schwere der Krankheit angepaßt werden. Hierbei gilt der Grundsatz, die Dosis so gering und die Behandlung so kurz wie möglich zu halten.

Dosierungsempfehlung:

Soweit nicht anders verordnet, sollte die Behandlung bei Erwachsenen mit 1/2 bis 1 Filmtablette/Tag (entsprechend 0,5 bis 1 mg Flunitrazepam) abends, unmittelbar vor dem Schlafengehen, begonnen werden.

Eine Erhöhung der Dosis bis höchstens 2 Filmtabletten/Tag (entsprechend 2 mg Flunitrazepam) darf nur nach vorheriger Absprache mit dem behandelnden Arzt erfolgen.

Bei älteren Patienten, bei Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, bei geschwächten Patienten, bei Patienten mit zu niedrigem Blutdruck (Hypotonie), gestörter Atem- und Kreislauffunktion, eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion muß die Dosis individuell verringert und vom Arzt festgelegt werden.

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

Bei akuten Schlafstörungen ist die Anwendung von Flunitrazepam auf eine Einzeldosis bzw. auf wenige Tage zu beschränken.

Bei chronischen Schlafstörungen richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. Gegebenenfalls muß vom Arzt nach zweiwöchiger täglicher Einnahme durch schrittweise Reduzierung und einen Auslaßversuch geklärt werden, ob die Indikation zur weiteren Behandlung mit Flunitrazepam noch gegeben ist. Jedoch ist zu beachten, daß die Behandlungsdauer 4 Wochen, einschließlich ausschleichender Dosierung (Absetzphase), nicht überschreiten soll.

Bei längerer Anwendungsdauer (länger als 1 Woche) sollte beim Absetzen von Flunitrazepam die Dosis schrittweise reduziert werden. Hierbei ist das vorübergehende Auftreten möglicher Absetzphänomene (siehe 4.8 „Nebenwirkungen“) zu berücksichtigen.

4.3 Gegenanzeigen

Rohypnol darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Flunitrazepam oder anderen Benzodiazepinen, oder anderen Bestandteilen des Arzneimittels;
- Abhängigkeitsanamnese, Psychosen;
- akuter Alkohol-, Schlaf-, Schmerzmittel- sowie Psychopharmakaintoxikation (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium);
- Myasthenia gravis;
- schwerer chronischer Hyperkapnie;
- Kindern unter 14 Jahren.

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 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rohypnol darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- unbehandeltem akuten Engwinkelglaukom;
- Schlaf-Apnoe-Syndromen (z. B. bei akuter kardiorespiratorischer Insuffizienz);
- spinalen und zerebellaren Ataxien;
- schweren Leberschäden (z. B. cholestatischem Ikterus) sowie eingeschränkter Nierenfunktion.

Zu Beginn der Therapie sollte der behandelnde Arzt die individuelle Reaktion des Patienten auf das Medikament kontrollieren, um eventuelle relative Überdosierungen möglichst rasch erkennen zu können. Dies gilt insbesondere für ältere und geschwächte Patienten sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Ateminsuffizienz sowie eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion.

Weiterhin sollten Patienten unter Berücksichtigung der spezifischen Lebenssituation (z. B. Berufstätigkeit) genaue Verhaltensanweisungen für den Alltag gegeben werden.

Bei längerer Anwendung werden Kontrollen des Blutbildes und der Leberfunktion empfohlen.

Vorsichtsmaßnahmen bei Risikogruppen:

Bei älteren und geschwächten Patienten ist die Verordnung sorgfältig abzuwägen (Dosierungsanleitung beachten!).

Dies gilt auch für Patienten mit chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen, eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, hirnorganischen Veränderungen sowie Kreislaufsuffizienz.

Toleranzentwicklung

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

Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zur Entwicklung von psychischer und physischer Abhängigkeit führen. 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- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese ist dieses Risiko erhöht.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, wird ein plötzlicher Abbruch der Behandlung von Entzugssymptomen begleitet. Diese können sich in Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, außergewöhnlicher Angst, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Realitätsverlust, Persönlichkeitsstörungen, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

Absetzerscheinungen

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

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

Dauer der Behandlung

Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Im Allgemeinen sollte sie von wenigen Tagen bis zu 2 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.

Rohypnol® 1 mg, Filmtabletten

Roche

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 Entzugsscheinungen kommen kann, insbesondere bei hoher Dosierung.

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.

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es, meist bei älteren Patienten oder Kindern, zu psychiatrischen sowie sogenannten „paradoxen Reaktionen“ wie Unruhe, Reizbarkeit, Aggressivität, Wut, Alpträumen, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten und anderen Verhaltensstörungen kommen. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden.

Spezifische Patientengruppen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rohypnol mit folgenden Arzneimitteln kann es zu gegenseitiger Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung kommen:

- Sedativa, Hypnotika, Analgetika, Narkotika;
- Neuroleptika;
- Antiepileptika;
- Anxiolytika;
- Antihistaminika;
- Antidepressiva, Lithium-Präparate.

Da bei Patienten, die unter Dauerbehandlung mit anderen Arzneimitteln stehen, wie z. B. Antihypertonika, Betarezeptorenblockern, herzirksamen Glykosiden, Antikoagulanzen, Antidiabetika und Kontrazeptiva, Art und Umfang von Wechselwirkungen nicht sicher vorhersehbar sind, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Flunitrazepam Vorsicht geboten.

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxantien wird die relaxierende Wirkung verstärkt.

Substanzen, die bestimmte Leberenzyme (Cytochrom P 450) hemmen, können die Wirkung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen verstärken (Cimetidin, Omeprazol, Disulfiram).

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

Während der Behandlung mit Rohypnol darf kein Alkohol getrunken werden, da hierdurch die Wirkung von Flunitrazepam in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird.

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

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Flunitrazepam sollte während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation verordnet werden.

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

Wenn aus zwingenden Gründen Rohypnol in hohen Dosen während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt verabreicht wird, sind Auswirkungen auf das Neugeborene wie Ateminsuffizienz, Hypothermie, Hypotonie und Trinkschwäche (floppy-infant-syndrom) zu erwarten. In diesem Fall kann eine Beatmung notwendig werden.

Falls Rohypnol einer Patientin im reproduktionsfähigen Alter verschrieben wird, sollte diese darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem Arzt 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.

Flunitrazepam geht in die Muttermilch über und kann dort höhere Konzentrationen als im mütterlichen Plasma erreichen, daher sollte Rohypnol in der Stillzeit nicht ange-

wendet werden. Wenn wiederholte oder hohe Dosierungen von Rohypnol in der Stillzeit zwingend indiziert sind, ist abzustellen, da Flunitrazepam in der Muttermilch akkumuliert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Sedierung, 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 bzw. im Zusammenwirken mit Alkohol.

Die Einnahme von Alkohol führt bei gleichzeitiger Anwendung von Rohypnol selbst 10 Stunden nach der letzten Dosis noch zu einer stärkeren Beeinträchtigung der Bewegungsabläufe (motorische Funktionen) und des geübten Verhaltens. Dadurch können beträchtliche Risiken für Arbeits- und Verkehrsunfälle entstehen.

Während der Behandlung mit Rohypnol sowie 24 Stunden nach der letzten Verabreichung dürfen keine Kraftfahrzeuge gesteuert oder Tätigkeiten ausgeführt werden, mit denen der Patient sich oder andere Menschen gefährden könnte.

4.8 Nebenwirkungen

In Abhängigkeit von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten und der eingenommenen Dosis können — vorwiegend zu Beginn der Therapie — folgende Nebenwirkungen auftreten:

- Verwirrtheit;
- Muskelschwäche, Ataxie, Bewegungsunsicherheit;
- Kopfschmerzen;
- Schwindelgefühl, Sehstörungen (Doppeltehen, Nystagmus);
- Nachwirkungen am folgenden Tage bzw. nach Absetzen der Therapie (Müdigkeit, Schläfrigkeit, verringerte Aufmerksamkeit, herabgesetzte Reaktionsfähigkeit usw., siehe auch Abschnitt 4.7 „Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen“).

Über Störungen des Magen-Darm-Traktes (z. B. leichte Übelkeit und Appetitsteigerung), Änderungen der Libido und Hautreaktionen wurde selten berichtet.

Die Gefahr des Auftretens von Nebenwirkungen ist bei älteren Patienten größer; bei diesen ist wegen der muskelrelaxierenden Wirkung Vorsicht (Sturzgefahr) angezeigt.

Die atemdepressive Wirkung kann bei schwerer Atemnot (Atemwegsobstruktionen) und bei Patienten mit Hirnschädigungen verstärkt in Erscheinung treten. Durch sorgfältige und individuelle Einstellung der Tagesdosen lassen sich diese Nebenwirkungen meistens vermeiden.

- Als Begleiterscheinung des Schlafes ist gelegentlich ein geringfügiger Blutdruckabfall zu beobachten.
- Es kann eine Atemdepression auftreten, die sich in einer Abnahme des Atemminutenvolumens und einer Verschiebung der Blutgaswerte äußert.

- Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen wie Exanthem, kardiovaskulärer Schock, Laryngospasmus, Bronchospasmus oder anaphylaktischer Schock auftreten.

Toleranzentwicklung ist möglich (siehe 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amnesien (Gedächtnislücken über einen bestimmten Zeitraum) verursachen (siehe 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Depressionen

Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Benzodiazepinen demaskiert werden (siehe 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung/Spezifische Patientengruppen“).

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es, meist bei älteren Patienten oder Kindern, zu psychiatrischen sowie sogenannten „paradoxen Reaktionen“ wie Unruhe, Reizbarkeit, Aggressivität, Wut, Alpträumen, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten und anderen Verhaltensstörungen kommen. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden.

Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen (auch in therapeutischen Dosen) kann zur Entwicklung einer physischen und psychischen Abhängigkeit führen; bei Beenden der Therapie können Entzugs- und Rebound-Phänomene auftreten (siehe 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

4.9 Überdosierung

Wie auch bei anderen Benzodiazepinen ist eine Überdosierung mit Flunitrazepam im Allgemeinen nicht lebensbedrohlich (Cave: Mehrfachintoxikation!).

Intoxikationen mit Benzodiazepinen sind gewöhnlich — in Abhängigkeit von der aufgenommenen Dosis — durch verschiedene Stadien der zentralen Dämpfung gekennzeichnet, die von Somnolenz, geistiger Verwirrung, Lethargie, Sehstörungen und Dystonie bis hin zu Ataxie, Bewußtlosigkeit, zentraler Atem- und Kreislaufdepression und Koma reichen können. Insbesondere bei Mischintoxikationen ist eine lebensbedrohliche Atemdepression möglich.

Außerdem sind im Rahmen der Bewußtseinsstörungen „paradoxe“ Reaktionen (Unruhezustände, Halluzinationen) möglich.

Bei der Therapie stehen symptomatische Maßnahmen im Vordergrund:

Patienten mit leichteren Vergiftungserscheinungen sollten unter Atem- und Kreislaufkontrolle ausschlafen. In schwereren Fällen können weitere Maßnahmen (Kreislaufstabilisierung, Intensivüberwachung) erforderlich werden.

In Fällen hochgradiger Vergiftung kann es zu einer zentralen Verminderung der Herz-Kreislauf- und Atemfunktion (blau-rote Färbung von Haut und Schleimhaut [Zyanose], Bewußtlosigkeit bis hin zum Atemstillstand, Herzstillstand) kommen. In solchen Fällen ist eine Intensivüberwachung notwendig!

Bei Hypotonie können periphere Kreislaufmittel vom Norepinephrin-Typ und Volumensubstitution eingesetzt werden. Bei Ateminsuffizienz, die auch durch periphere Muskelrelaxierung bedingt sein kann, assistierte Beatmung.

Morphinantagonisten sind kontraindiziert.

Aufgrund der hohen Plasma-Eiweiß-Bindung und des großen Verteilungsvolumens dürften forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Flunitrazepam-Vergiftungen nur von geringem Nutzen sein.

Zur Aufhebung der zentraldämpfenden Wirkungen von Benzodiazepinen steht der spezifische Benzodiazepinantagonist Flumazenil (Anexate®) zur Verfügung.

Es wird daher bei folgenden Indikationen verwendet:

- Beendigung der durch Benzodiazepine eingeleiteten und aufrechterhaltenen Nar-kose bei stationären Patienten.
 - Aufhebung der durch Benzodiazepine herbeigeführten Sedation im Rahmen therapeutischer Maßnahmen bei stationären Patienten.
- (Siehe z. B. auch Fachinformation zu Anexate® 0,5 und Anexate® 1,0)

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Flunitrazepam, die fluoridierte und N-methylierte Analogsubstanz zu Nitrazepam, ist eine psychotrope Substanz aus der Klasse der 1,4-Benzodiazepine mit vorherrschend hypnotischer Wirkung schon in niedrigen Dosen, daneben sedativen, anxiolytischen, muskelrelaxierenden, antikonvulsiven und die Psychomotorik verlangsamen den Effekten. Flunitrazepam bindet mit hoher Affinität an spezifische Benzodiazepinrezeptoren im ZNS und verstärkt die dort natürlicherweise vorhandenen Hemm-Mechanismen, an denen der Neurotransmitter GABA (gamma-Aminobuttersäure) beteiligt ist. Flunitrazepam beeinflusst die GABA-ergen Transmissionen schon in wesentlich kleineren Dosen als andere Benzodiazepin-Derivate. Flunitrazepam zeigt einen dosis- und zeitabhängigen amnestischen Effekt. Es führt zu peripherer Vasodilatation und Abfall des systolischen Blutdrucks.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Wirksame **Plasmakonzentrationen** liegen bei höheren Werten als 6 ng/ml, eine ausgeprägte Sedation bzw. Schlaf setzt ein bei Plasmaspiegeln von 12 bis 15 ng/ml. Die maximale Plasmakonzentration von Flunitrazepam beträgt 6–11 ng/ml und wird nach 0,75–2 Std. nach Gabe einer Einzeldosis von 1 mg auf nüchternen Magen erreicht.

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

Verteilung

Die rasche und ausgeprägte Verteilung (Verteilungshalbwertszeit $t_{1/2} [\alpha] = 1,8$ Stunden, **Verteilungsvolumen** etwa 3,76 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.

Die **Plasmaproteinbindung** beträgt 78 %.

Flunitrazepam wird schnell in die Hirnflüssigkeit aufgenommen.

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe beträgt etwa 80 bis 90 %.

Metabolismus und Elimination

Flunitrazepam wird zu mehr als 95 % hepatisch metabolisiert. **Metabolismus und Elimination** sind altersunabhängig. Von radioaktiv markiertem Flunitrazepam werden etwa 80 % im Urin und 10 % in den Faeces wiedergefunden. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind 7-Amino-Flunitrazepam und N-Desmethyl-Flunitrazepam. Der mit dem Urin ausgeschiedene Hauptmetabolit ist 7-Amino-Flunitrazepam. Weniger als 2 % werden renal als unveränderte Substanz und als N-Desmethyl-Flunitrazepam ausgeschieden. N-Desmethyl-Flunitrazepam ist pharmakologisch aktiv, wenn auch weniger als Flunitrazepam. Die Plasmaspiegel von N-Desmethyl-Flunitrazepam liegen nach täglichen Dosen von 2 mg Flunitrazepam im Steady state unterhalb der minimalen effektiven Konzentration des Metaboliten.

Die **Eliminationshalbwertszeit** von Flunitrazepam liegt zwischen 16 und 35 Stunden. Die Halbwertszeit des aktiven Metaboliten N-Desmethyl-Flunitrazepam beträgt 28 Stunden. Aufgrund der Halbwertszeit sind **Kumulationsentwicklung** bei wiederholter Einnahme und dadurch zunehmende **Hangover-Effekte**, insbesondere bei älteren Patienten, möglich.

Die totale Plasma-Clearance beträgt 120–140 ml/min.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Flunitrazepam ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ähnlich wie bei gesunden Patienten. Bei **niereninsuffizienten Patienten** kumulieren die Metaboliten nach wiederholter Gabe etwas stärker als bei Nierengesunden.

Rohypnol® 1 mg, Filmtabletten

Roche

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Flunitrazepam und Desmethylderivat ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ähnlich wie bei gesunden Patienten.

Flunitrazepam passiert die **Plazenta**. Die fetale Serumkonzentration liegt dabei jedoch wesentlich unter der maternalen. So wurde 11 Stunden nach oraler Einnahme von 1 mg Flunitrazepam ein feto-maternales Konzentrationsverhältnis von 0,22 (zum Zeitpunkt der Geburt) gemessen, wobei jedoch starke individuelle Schwankungen beobachtet wurden. Die Inaktivierung von Flunitrazepam erfolgt durch Glukuronidierung, im Fetus jedoch langsamer als bei der Mutter. Aufgrund der außerordentlich langsamen Metabolisierung sowohl beim Fetus als auch beim Neugeborenen und der sehr langen Halbwertszeit von Flunitrazepam (18 Stunden) kommt es nach wiederholter Applikation zu einer Kumulation im fetalen Kompartiment.

Flunitrazepam geht in die **Muttermilch** über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Die Untersuchungen zur akuten Toxizität wurden an verschiedenen Tierspezies durchgeführt. Die LD₅₀ betrug je nach Tierart bei oraler Applikation zwischen 500 und 1 400 mg/kg. Nach s.c. bzw. i.p. Gabe lag die ermittelte LD₅₀ über 1 000 mg/kg.

Zu Symptomen einer Überdosierung, Notfallmaßnahmen und Gegenmitteln siehe Abschnitt 4.9 „Überdosierung“.

b) Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratte und Hund ergaben keine Hinweise auf substanzbedingte toxische Effekte.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Flunitrazepam wurde nicht ausführlich bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Zu Flunitrazepam liegen positive Befunde aus Mutagenitätstests mit Bakterien (Ames-Tests) vor. Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist fraglich. Prüfungen anderer Benzodiazepine verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen am Tier ergaben keine Hinweise auf ein tumorigenes Potential von Flunitrazepam.

d) Reproduktionstoxizität

Untersuchungen an Ratte und Kaninchen gaben keine Anhaltspunkte für teratogene Eigenschaften von Flunitrazepam.

Ergebnisse tierexperimenteller Studien: Es gibt Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen von langzeitbenzodiazepinexponierten Muttertieren.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Lactose; mikrokristalline Cellulose; Povidon K 90; Hypromellose; Poly(O-carboxymethyl)stärke; Natriumsalz; Indigocarmin (E 132); Magnesiumstearat; Ethylcellulose;

Triacetin; Titandioxid (E 171); Talkum; Eisenoxidhydrat (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Vor Licht und Feuchtigkeit schützen!

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 Filmtabletten **N 1**

20 Filmtabletten **N 2**

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

keine

7. Pharmazeutischer Unternehmer

Hoffmann-La Roche AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon 07624/14-0
Telefax 07624/1019

8. Zulassungsnummer

30665.00.00

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

27. 09. 1993

10. Stand der Information

Januar 2001

11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Ergänzende Arzt-Information zum bestimmungsgemäßen Gebrauch von Benzodiazepin-Tranquilizern / Hypnotika:

Benzodiazepine stellen einen Fortschritt in der Arzneytherapie von schweren Angstzuständen und den meisten medikamentös zu behandelnden Schlafstörungen dar. Neben der Prämedikation und der Sedierung bei schweren somatischen Erkrankungen (z. B. Herzinfarkt) sind sie kurzfristig (4–6 Wochen) bei ausgeprägten Angstzuständen, die durch ärztliches Gespräch nicht zu beheben sind, indiziert. Sie sind ggf. auch indiziert bei Einleitung einer antidepressiven Therapie sowie bei schweren reaktiven Ausnahmezuständen unter situativen Belastungen. Über das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer langfristigen Benzodiazepin-Medikation (über 2 Monate) bei Patienten mit behandlungsbedürftigen chronischen Angstzuständen liegen bislang keine wissenschaftlich allgemein anerkannten Erkenntnisse vor.

Risiken sind Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens (z. B. Verkehrsgefährdung), paradoxe Reaktionen, Kumulationsneigung bestimmter Stoffe, insbesondere bei älteren Menschen. Neuerdings geben Mißbrauch und Abhängigkeit auch bei niedriger Dosierung Anlaß zur Besorgnis.

Benzodiazepine werden nach derzeitigen Erkenntnissen nicht primär zu häufig, sondern zu lange Zeit verordnet.

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

Benzodiazepine sind Arzneistoffe zur symptomatischen Behandlung vorübergehend medikamentös behandlungsbedürftiger schwerer Angstzustände und Schlafstörungen.

Seit längerem geben Mißbrauch und Abhängigkeit Anlaß zur Besorgnis. Benzodiazepine werden nach bisherigen Erkenntnissen zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet. Das Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung steigt mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Anwendung.

Neben ihrem Abhängigkeitspotential beinhalten Benzodiazepine weitere Risiken wie die von Residualeffekten (Beeinträchtigungen des Reaktionsvermögens, z. B. Verkehrsgefährdung), Absetz-Phänomenen einschließlich Rebound-Effekten (verstärktes Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik nach Absetzen der Medikation), Gedächtnisstörungen und anterograde Amnesie, neuropsychiatrischen Nebenwirkungen einschließlich paradoxer Reaktionen, ferner Änderung der Halbwertszeiten bestimmter Stoffe, insbesondere bei älteren Menschen.

Deshalb sind die Ärzte aufgerufen, folgende Richtlinien, die unter Berücksichtigung von Veröffentlichungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie formuliert wurden, zu beachten:

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 schon in der 1. Behandlungswoche reduzieren bzw. Dosierungsintervall vergrößern.
5. Therapiedauer vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung (sogenannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“)!
6. Nach langfristiger Anwendung schrittweise Dosisreduktion, um Entzugssymptome, wie z. B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, delirante Syndrome oder Krampfanfälle, zu vermeiden. Auch leichte Entzugssymptome können zu erneuter Einnahme führen.



Rohypnol® 1 mg, Filmtabletten

7. Aufklärung des Patienten, daß Benzodiazepine keineswegs an Dritte weiterzugeben sind.
8. Benzodiazepin-Verordnungen 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.

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der
Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf