

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Rohypnol®

2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung und Lösungsmittel

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Ampulle steriles Konzentrat enthält 2 mg Flunitrazepam in 1 ml Injektionslösung.

Sonstige Bestandteile: enthält 30 mg Benzylalkohol in 1 ml Injektionslösung.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung und Lösungsmittel

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Beruhigung und Vorbereitung (Prämedikation) vor chirurgischen und diagnostischen Eingriffen bzw. danach (postoperative Medikation).

Zur Sedierung in der Intensivmedizin.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung:

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 Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten.

Dosierungsempfehlung für Erwachsene:

– **Prämedikation bei einer Narkose:**

1 bis 2 mg Flunitrazepam (entsprechend 0,015 bis 0,030 mg pro kg Körpergewicht) **intramuskulär** 30 bis 60 Minuten vor Narkosebeginn je nach Alter und Allgemeinzustand des Patienten.

Bei **intravenöser** Anwendung zur Vorbereitung eines Eingriffs nicht mehr als 0,5 mg Flunitrazepam injizieren.

– **Narkoseeinleitung:**

1 bis 2 mg Flunitrazepam (entsprechend 0,015 bis 0,030 mg pro kg Körpergewicht) **langsam** intravenös unter Standardmonitoring (EKG, Blutdruck, Pulsoximetrie, Atmung u. a.).

– **Intensivmedizin:**

Die Anwendung ist als intravenöse Infusion möglich.

Hierbei bleiben 2 bis 4 mg Flunitrazepam (2 bis 4 ml spritzfertige Lösung) in 250 ml einer 5- bis 10%igen Glukose-Infusionslösung bzw. isotonischen Natriumchlorid-Infusionslösung ausreichend stabil, wenn das genannte Infusionsvolumen nicht unterschritten wird und mit der Infusion **unverzüglich** begonnen wird. Die Infusionsgeschwindigkeit richtet sich nach dem Grad der erwünschten Sedation.

Spezielle Dosierungshinweise:

Bei älteren Patienten mit hirnorganischen Veränderungen und Beeinträchtigung der kardiorespiratorischen Funktion ist die Dosis zu reduzieren (0,005 bis 0,01 mg pro kg Körpergewicht) und die Injektionslösung **besonders langsam** zu injizieren unter ausschließlichen **stationären** Bedingungen (siehe unten unter *Art und Dauer der Anwendung* sowie Abschnitt 4.4).

Dosierungsempfehlung für Kinder ab 6 Jahre:

– **Prämedikation und Narkoseeinleitung**

0,015 bis 0,030 mg Flunitrazepam pro kg Körpergewicht intramuskulär 30 bis 60 Minuten vor Narkosebeginn bzw. langsam intravenös injizieren.

Art und Dauer der Anwendung:

Rohypnol Injektionslösung wird **intramuskulär** oder **langsam intravenös** injiziert oder intravenös infundiert.

Dabei sollte eine Vene mit genügend großem Lumen gewählt werden; bei zu schneller Injektion oder zu kleinlumigen Venen besteht das Risiko einer Thrombophlebitis.

Eine intraarterielle Injektion muss wegen Nekrosegefahr und deren Folgen mit Sicherheit vermieden werden.

Für die Injektion darf die Lösung zu 1 ml mit 2 mg Flunitrazepam nur nach Zusatz von 1 ml Verdünnungsmittel verwendet werden. Die Injektionsspritze enthält dann eine fertige Injektionslösung von 2 ml mit 2 mg Wirkstoff.

Lösung erst unmittelbar vor Gebrauch spritzfertig verdünnen. Bei Teilentnahme aus der Ampulle ist der Rest zu verwerfen.

Unter der Bedingung, dass die Mischung unmittelbar vor der Injektion hergestellt wird und diese Lösung klar bleibt, darf Flunitrazepam mit den in der Anästhesie gebräuchlichen Analgetika, Neuroleptika, Curare-Präparaten, Anästhetika und neurovegetativ wirksamen Arzneimitteln kombiniert werden.

Die Injektionsform wird in der Regel nur einmalig verwendet. Die Anwendung erfolgt durch den Arzt oder durch ausgebildetes Pflegepersonal unter direkter Aufsicht eines Arztes am pausenlos überwachten Patienten. Da eine zu rasche oder hochdosierte Injektion von Flunitrazepam (insbesondere bei älteren oder kardiorespiratorisch vorgeschädigten Patienten) zu einer vorübergehenden Beeinträchtigung der Atmung und Verschlechterung der Blutgaswerte führen kann, ist **Notfallbereitschaft** erforderlich. Auf die Anwendung bei ambulanten Patienten sollte verzichtet werden (siehe Abschnitt 4.4)!

Aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit von Flunitrazepam und der damit verbundenen Kumulationsgefahr ist die Anwendung auf wenige Tage zu beschränken. Sollte die Anwendung über diesen Zeitraum hinaus erforderlich sein, sind die Patienten entsprechend engmaschig zu überwachen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Rohypnol darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Flunitrazepam oder andere Benzodiazepine, Benzylalkohol oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels;
- Abhängigkeitsanamnese;
- Psychosen;
- akuter Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel- sowie Psychopharmakaintoxikation (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium);
- Myasthenia gravis;
- schwerer chronischer Hyperkapnie;
- Kindern unter 6 Jahren.

Es hat sich gezeigt, dass Rohypnol von Drogenabhängigen missbraucht wird. Wir weisen daher ausdrücklich darauf hin, dass Rohypnol 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;
- Schlaf-Apnoe-Syndromen (z. B. bei akuter kardiorespiratorischer Insuffizienz);
- spinalen und zerebellaren Ataxien;
- schweren Leberschäden (z. B. cholestatischem Ikterus)
- eingeschränkter Nierenfunktion.

Bei Injektion von Rohypnol kann eine Atemdepression auftreten, die sich in einer Abnahme des Atemminutenvolumens und einer Verschiebung der Blutgaswerte äußert.

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

Ebenso darf während der Behandlung mit Rohypnol kein Alkohol getrunken werden (siehe Abschnitt 4.5).

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. Die Dosierung ist der individuell verschiedenen Toleranzgrenze anzupassen. Dies gilt insbesondere für ältere und geschwächte Patienten sowie Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Ateminsuffizienz sowie eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion. Bei diesen Patienten sollte in der ambulanten Praxis auf die parenterale

Rohypnol® Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung und Lösungsmittel



Applikation verzichtet werden und Flunitrazepam-Injektionslösung ausschließlich unter stationären Bedingungen verabreicht werden. Dabei ist bei i.v. Gabe im Allgemeinen niedrig zu dosieren und langsam zu injizieren (siehe Abschnitt 4.2). Wegen der Möglichkeit des Auftretens einer leichten Blutdrucksenkung oder in Einzelfällen einer kurzdauernden Beeinträchtigung der Atmung sollten Maßnahmen für zirkulatorische bzw. respiratorische Unterstützung (Notfallbereitschaft!) vorgesehen werden.

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

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

Patienten mit Depressionen und/oder Suizidversuchen in der Vorgeschichte sollten engmaschig überwacht werden. Unter Umständen kann die depressive Symptomatik verstärkt werden, wenn keine geeignete Behandlung der Grunderkrankung mit Antidepressiva erfolgt (Suizidgefahr).

Toleranzentwicklung

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

Abhängigkeitsentwicklung

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, treten bei plötzlichem Abbruch der Behandlung Entzugssymptome auf (siehe unten).

Absetzerscheinungen/Entzugssymptome

Insbesondere beim Beenden einer längeren Behandlung kann es zu Entzugssymptomen kommen. Diese können sich in Schlafstörungen, vermehrtem Träumen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Angst, Spannungszuständen, innerer Unruhe, Schwitzen, Zittern, Stimmungswechsel, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Verwirrheitszustände, Depersonalisation, Derealisation, 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) wie Schlafstörungen, Stimmungswechsel, Angstzuständen und Unruhe kommen.

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.

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

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.

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, insbesondere bei älteren Patienten oder Kindern, zu psychischen sowie sogenannten „paradoxen“ Reaktionen kommen (siehe Abschnitt 4.8). In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden.

Dieses Präparat enthält in der gebrauchsfertigen Verdünnung zu 2 ml 10 Vol.-% Ethanol.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

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 kann es zu gegenseitiger Verstärkung der sedierenden, respiratorischen und hämodynamischen Wirkung kommen:

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

Dies gilt insbesondere auch für Alkoholgenuss während der Behandlung, durch den die Wirkungen in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt werden können. Alkohol ist deshalb bei einer Behandlung mit Rohypnol zu meiden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9).

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

Flunitrazepam zur Narkoseeinleitung potenziert die Wirkung von Anästhetika wie Stickoxydul (Lachgas) und führt zu Blutdruckabfall. Es wurde ein Fall von Herzstillstand 15 Minuten nach Gabe von 2 mg Flunitrazepam und 50 mg Succinylcholin (Suxamethoniumchlorid) beschrieben.

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxanzien wird die relaxierende Wirkung verstärkt.

Unter Umständen können aufgrund der zentral-sedativen Wirkung von Flunitrazepam bei gleichzeitiger Anwendung von Drogen lebensbedrohliche Zustände, insbesondere Atemdepression, auftreten.

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

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

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.

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. 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 syndrome) zu erwarten. In diesem Fall kann eine Beatmung notwendig werden.

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 abzustellen, da Flunitrazepam in der Muttermilch akkumuliert.

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

Sedierung, Amnesie, verminderte Konzentrationsfähigkeit und beeinträchtigte Muskelfunktion können sich nachteilig auf die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr 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.

Wurde Rohypnol im Zusammenhang mit Eingriffen zu diagnostischen Zwecken eingesetzt, sollte sich der Patient nur in Begleitung nach Hause begeben.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von Rohypnol sind häufig – abhängig von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten und der applizierten Dosis – unterschiedlich stark ausgeprägt und treten vor allem zu Beginn der Behandlung auf. Sie können durch sorgfältige und individuelle Dosiseinstellung oft vermindert oder vermieden werden bzw. verringern sich im Falle einer längeren Anwendungsdauer im Laufe der Therapie.

Nach Anwendung von Rohypnol wurde über das Auftreten nachfolgender Nebenwirkungen berichtet. Die Gefahr des Auftretens dieser Nebenwirkungen ist bei älteren Patienten größer.

Herzerkrankungen:
Herzversagen einschließlich Herzstillstand.

Erkrankungen des Nervensystems:
Somnolenz, Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Ataxie, Dysarthrie. Auch am Tag nach einer Behandlung mit 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:
Reversible Sehstörungen (Diplopie, Nystagmus).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Es kann eine Atemdepression auftreten, die sich in einer Abnahme des Atemminutenvolumens und einer Verschiebung der Blutgaswerte äußert. Die atemdepressive Wirkung kann bei Atemwegsobstruktion und bei vorbestehenden Hirnschädigungen verstärkt in Erscheinung treten, oder wenn andere atemdepressiv wirkende Medikamente gleichzeitig angewendet wurden (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.5).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Übelkeit, Erbrechen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Allergische Hautreaktionen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:
Muskelschwäche.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:

Bei älteren Patienten besteht ein erhöhtes Risiko für Stürze und Knochenbrüche.

Gefäßerkrankungen:
Als Begleiterscheinung des Schlafes ist gelegentlich ein geringfügiger Blutdruckabfall zu beobachten.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Thrombophlebitiden am Injektionsort, Injektionsschmerz.

Erkrankungen des Immunsystems:
Exanthem, kardiovaskulärer Schock, Laryngospasmus, Bronchospasmus, anaphylaktischer Schock.

Bei gegen Propylenglykol empfindlichen Patienten kann es zu Unverträglichkeiten kommen.

Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten.

Psychiatrische Erkrankungen:

Emotionale Dämpfung, Konzentrationsstörungen, Verwirrtheit, verringerte Aufmerksamkeit, Änderungen des sexuellen Bedürfnisses (Zu- oder Abnahme der Libido).

Eine bereits vorhandene Depression kann während der Anwendung von Benzodiazepinen demaskiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden sogenannten „paradoxen Reaktionen“ wurden beobachtet: Erregbarkeit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitation), Nervosität, Feindseligkeit, Angstzustände, Schlafstörungen, Alpträume und lebhaftere Träume (siehe Abschnitt 4.4). Flunitrazepam besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Bereits bei täglicher Anwendung über wenige Wochen besteht die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung (siehe Abschnitt 4.4, Abhängigkeitsentwicklung).

Bei Beenden einer wiederholten Anwendung von Flunitrazepam bzw. einer länger dauernden Therapie können Absetzerscheinungen (z. B. Rebound-Phänomene) bzw. Entzugssymptome auftreten (siehe Ab-

schnitt 4.4, Absetzerscheinungen/Entzugssymptome).

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 bei Patienten mit Atemwegserkrankung.

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.

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: Anxiolytika/Benzodiazepine
ATC-Code: N05CD03

Flunitrazepam ist eine psychotrope Substanz aus der Gruppe der 1,4-Benzodiazepine mit vorherrschend hypnotischer Wirkung und außerdem sedierenden, anxiolytischen, muskelrelaxierenden, antikonvulsiven und die Psychomotorik verlangsamenden Effekten. Als spezifischer GABA-Agonist bindet es mit hoher Affinität an Benzodiazepinrezeptoren (BZ1 und BZ2) im ZNS. Flunitrazepam beeinflusst die GABA-ergen Transmissionen schon in wesentlich kleineren Dosen als andere Benzodiazepinderivate. Flunitrazepam zeigt einen dosis- und zeitabhängigen amnestischen Effekt.

Es führt zu peripherer Vasodilatation und Abfall des systolischen Blutdrucks.

Nach parenteraler Gabe (intramuskulär oder langsam intravenös) bewirkt Flunitrazepam ein rasches Hinübergleiten in den Schlaf, ohne vorübergehende Exzitation. Beim Er-

Rohypnol® Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung und Lösungsmittel



wachen besteht meist eine anterograde Amnesie.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Die rasche und ausgeprägte Verteilung (Verteilungshalbwertszeit $t_{1/2} [\alpha] = 1,8$ Stunden, Verteilungsvolumen: 3,76 l/kg) bewirkt einen schnellen 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, ausgeprägte Sedation/Schlaf tritt bei 12 bis 15 ng/ml ein.

Die Plasmaeiweißbindung beträgt ca. 80 %.

Metabolismus

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

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2} [\beta]$ des unveränderten Flunitrazepam beträgt im Mittel 18 Stunden (10 bis 30 Stunden). Die Ausscheidung von Flunitrazepam und seinen Metaboliten erfolgt zu ca. 90 % renal, zu ca. 10 % biliär. Aufgrund der langen Halbwertszeit sind Kumulationsentwicklung bei wiederholter Einnahme und damit zunehmend Hangover-Effekte, insbesondere bei älteren oder niereninsuffizienten Patienten, möglich.

Bei **niereninsuffizienten Patienten** kumulieren die Metaboliten nach wiederholter Gabe etwas stärker als bei Nierengesunden.

Pharmakokinetik beim Fetus bzw. beim Säugling

Flunitrazepam passiert die Plazenta und erreicht im Embryo ungefähr die Hälfte, im Feten zum Zeitpunkt der Geburt ca. ein Viertel der maternalen Serumkonzentration. Aufgrund der langen Halbwertszeit und der langsamen Metabolisierung im Feten und 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 früh-embryonale 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) ergaben selbst bei hypnotischen Dosen keine Anhaltspunkte für teratogene Eigenschaften von Flunitrazepam.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 Ampulle zu 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 30 mg Benzylalkohol (antimikrobielles Konservierungsmittel) sowie Ethanol 100 %, Propylenglycol und Essigsäure 99 %.

1 Ampulle zu 1 ml Lösungsmittel enthält Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2-ml-Braunglasampulle mit 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung sowie farblose 1-ml-Ampulle mit 1 ml Lösungsmittel.

Eine Packung Rohypnol enthält 5 Ampullenpaare, bestehend aus jeweils einer Wirkstoffampulle und einer Lösungsmittelpulle [N 2].

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

531.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13.09.1979

Datum der Verlängerung der Zulassung:
11.07.2008

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2011

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 medikamentös behandlungsbedürftiger 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 Dosisintervalls, um Entzugssymptome, wie z. B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, delirante Syndrome oder Krampfanfälle zu vermeiden.
7. Aufklärung des Patienten, dass Benzodiazepine keinesfalls 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.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin