



Fluninoc[®] 1 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fluninoc[®] 1, 1 mg Tabletten

Wirkstoff: Flunitrazepam

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 1 mg Flunitrazepam

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat 65 mg/Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, runde Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Fluninoc 1 Tabletten 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 Tablette entsprechend 0,5-1 mg Flunitrazepam als Tagesdosis.

In Ausnahmefällen kann die Tagesdosis auf 2 Tabletten entsprechend 2 mg Flunitrazepam gesteigert werden.

Spezielle Dosierungshinweise:

Bei älteren und geschwächten Patienten beträgt die Tagesdosis 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).

Art der Anwendung

Die Tablette ist **unmittelbar vor dem Schlafengehen** unzerkaut mit Flüssigkeit (Wasser) 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 (siehe Abschnitt 4.4).

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

- bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Flunitrazepam, Benzodiazepinen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Abhängigkeitsanamnese
- akute Vergiftung mit Alkohol- oder Arzneimitteln
- Myasthenia gravis
- schwere Ateminsuffizienz
- Schlafapnoe-Syndrom
- schwere Leberinsuffizienz
- Kinder

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Flunitrazepam darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- unbehandeltem akuten 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 Flunitrazepam sollte 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.

Flunitrazepam sollte nicht gleichzeitig mit Alkohol und/oder Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das zentrale Nervensystem eingenommen werden. Die gleichzeitige Einnahme kann die Wirkungen von Flunitrazepam verstärken und möglicherweise zu tiefer Sedierung und klinisch relevanter Herz-Kreislauf- und/oder Atemdepression führen (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, angewandt 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 muskelrelaxierenden 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, ebenfalls erhöht.



Fluninoc[®] 1 mg Tabletten

Bei älteren Patienten mit hirnorganischen Veränderungen und bei geschwächten Patienten muss aufgrund deren erhöhter 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. 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, aggressivem Verhalten, Wahnvorstellungen, Wutanfällen, Alpträumen, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten und anderen schädlichen Verhaltensweisen, kommen. In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden. Paradoxe Reaktionen können bei Anwendung von Flunitrazepam schwer sein und die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens ist bei älteren Patienten erhöht.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Fluninoc 1 nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Substanzen, die bestimmte Leberenzyme (insbesondere Cytochrom P450) 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, Ketocanazol, Itraconazol
- Cimetidin
- HIV-Proteaseinhibitoren
- Gemfibrozil (einem PPAR- α -Agonisten)
- Makrolidantibiotika: Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin
- 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 Flunitrazepam 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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Flunitrazepam 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 deshalb bei einer Behandlung mit Flunitrazepam zu meiden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxanzien wird die relaxierende Wirkung verstärkt.

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

Falls Flunitrazepam 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



Fluninoc[®] 1 mg Tabletten

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 Flunitrazepam während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt verabreicht wird, sind aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften 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 und sollte daher in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn wiederholte oder hohe Dosierungen von Flunitrazepam in der Stillzeit zwingend indiziert sind, ist abzustillen, da Flunitrazepam in der Muttermilch akkumuliert.

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 Flunitrazepam sind – abhängig von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten und der

eingenommenen Dosis – häufig 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 und Hypotonie

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).

So genannte „paradoxe Reaktionen“ wie z. B. Erregbarkeit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitation), Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Alpträume, 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).

Absetzerscheinungen (z. B. Rebound-Phänomene) oder Entzugssymptome beim plötzlichen Beenden der Therapie (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Häufigkeit nicht bekannt: Somnolenz, Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Ataxie, Dysarthrie, verringerte Aufmerksamkeit

Auch am Tag nach der Einnahme von Flunitrazepam 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, Nyctagmus

Herzerkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Herzversagen, Herzstillstand

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufigkeit nicht bekannt: Übelkeit, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufigkeit nicht bekannt: allergische Hautreaktionen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Muskelschwäche

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: www.bfarm.de

anzuzeigen.



Fluninoc[®] 1 mg Tabletten

4.9 Überdosierung

Symptome

Benzodiazepine verursachen häufig Benommenheit, Ataxie, Dysarthrie und Nyctagmus. Eine Überdosierung von Flunitrazepam 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 Flunitrazepam ist eine weitere Resorption durch geeignete Maßnahmen wie z. B. die Gabe von Aktivkohle innerhalb der ersten 1-2 Stunden zu verhindern. Bei schlaftrigen 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 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 Anfallschwelle herabsetzen (z. B. trizyklische Antidepressiva), kontraindiziert. Zu weiteren Hinweisen zur korrekten Anwendung beachten Sie bitte die Fachinformation des entsprechenden Flumazenil-Produktes.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa, 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, antikrampfenden und die Psychomotorik verlangsamen den Effekten. Als spezifischer GABA-Agonist bindet es mit hoher Affinität an Benzodiazepin-Rezeptoren (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 schnell und fast vollständig mit einer Resorptions-Halbwertszeit von ca. 20 Minuten.

Nach Einnahme von 1 mg Flunitrazepam werden maximale Plasmaspiegel (6,1-10,9 ng/ml) nach 1,21±0,8 Stunden 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 der Ausgangsverbindung.

Verteilung

Die rasche und ausgeprägte Verteilung (Verteilungs-HWZ $t_{1/2(\alpha)}$ = 1,8 Stunden, Verteilungsvolumen: 3,3-5,5 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 12-15 ng/ml ein.

Die Plasmaeiweißbindung 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 Eliminations-HWZ $t_{1/2(\beta)}$ des unveränderten Flunitrazepam beträgt 16-35 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 nierensuffizienten Patienten, möglich.

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 frühembryonale Entwicklung.

Teratogenität

Studien an Ratten (bis zu 25 mg/kg/Tag), Kaninchen (bis zu 5 mg/kg/Tag) und Mäusen



Fluninoc[®] 1 mg Tabletten

(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

- Mikrokristalline Cellulose
- Lactose-Monohydrat
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 und 20 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Tel.: (08024) 908-0
 Fax: (08024) 908-1290
 e-mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

31792.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
 27.10.1994

Datum der letzten Verlängerung
 29.05.2008

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig
 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. Beeinträchtigung 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 Benzodiazepineinnahme steigenden Risikos einer Abhängigkeitsentwicklung nur in begründeten Ausnahmefällen möglich. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die so genannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“!

6. Innerhalb der Therapiedauer möglichst frühzeitig schrittweise Dosisreduktion (Ausschleichen) bzw. Vergrößerung des Dosierungsintervalls, um Entzugssymptome, wie 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 ausgestellt und dem Patienten persönlich ausgehändigt werden.
9. Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformationen 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.