

Datum: 01.02.2013
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-130111-26354-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Flunitrazepam - hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: IE/H/PSUR/0039/001) kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Flunitrazepam – hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

Fachinformation

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[...]

Dosierung

Die Behandlung ist mit der niedrigsten empfohlenen Dosis zu beginnen und die Maximaldosis ist nicht zu überschreiten.

Ältere Patienten

Die empfohlene Dosierung beträgt die Hälfte der empfohlenen Tagesdosis für Erwachsene.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Für diese Patientengruppe wird eine Reduzierung der Dosis empfohlen.

Patienten mit chronisch respiratorischer Insuffizienz

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



Art der Anwendung

Flunitrazepam ist 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.

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.

Es kann hilfreich sein, den Patienten vor Beginn der Behandlung darauf hinzuweisen, dass die Dauer der Einnahme limitiert ist und genau zu erklären wie die Dosis zur Beendigung der Behandlung stufenweise reduziert wird. Es ist außerdem 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. Es gibt Hinweise darauf, dass sich bei kurzwirksamen Benzodiazepinen insbesondere bei hohen Dosen während Dosisintervallen Entzugserscheinungen manifestieren können (siehe Abschnitt 4.4).

[...]

4.3 Gegenanzeigen

[...]

- Überempfindlichkeit gegen Benzodiazepine oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis
- Schlaf-Apnoe-Syndrom
- schwere respiratorische Insuffizienz
- schwere Leberinsuffizienz
- Kinder

[...]

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[...]

Psychotische Erkrankungen/Depression

Benzodiazepine werden nicht zur Primärbehandlung von psychotischen Erkrankungen empfohlen.

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).

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, 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.

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).

Psychiatrische und paradoxe Reaktionen

Das Auftreten paradoxer Reaktionen wie Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggression, Wahnideen, Zornanfälle, Albträume, 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 chronische 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). 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.

Entzugerscheinungen

Wenn sich eine physische Abhängigkeit entwickelt hat, führt das abrupte Absetzen zu Entzugerscheinungen wie Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, extremen Angstzuständen, Spannungen, Ruhelosigkeit, Verwirrung, Reizbarkeit und Rebound-Effekten ("rebound insomnia"). In schweren Fällen können Realitätsverlust, Depersonalisation, Übersteigerung der Hörschärfe, Taubheitsgefühl und Kribbeln in den Extremitäten, Überempfindlichkeit auf Licht, Lärm und körperlichen Kontakt, Halluzinationen und epileptische Anfälle auftreten.

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).

Wegen gesteigerter Arzneimittelpfindlichkeit ist bei älteren Patienten, Patienten mit organischen Hirnschäden und bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2).

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).

Bei der Behandlung von Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion ist Vorsicht angebracht.

<Laktoseintoleranz

Jede Filmtablette enthält <x> mg Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten <Produkt> nicht einnehmen.>*

[...]

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

[...]

Alkohol und/oder zentral dämpfende Arzneimittel

Bei der Kombination von Flunitrazepam mit anderen zentral wirkenden Substanzen (wie Neuroleptika, 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.

Die sedierenden Eigenschaften und die Wirkung bezüglich Respiration und Hämodynamik können verstärkt werden, sollte Flunitrazepam mit anderen zentral wirkenden Substanzen, einschließlich Alkohol, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.9).

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 psychischen Abhängigkeitsentwicklung führen.

Substanzen, die bestimmte Leberenzyme hemmen (besonders Cytochrom-P 450), 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- α -Agonist)
- Makrolid-Antibiotika: Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin
- Nefazodon (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer)
- Statine
- Verapamil (Ca²⁺-Antagonist)
- Grapefruit-Saft

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, sollen 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 vermutet wird.

Obwohl nach Einnahme einer Einzeldosis von Flunitrazepam nur eine geringe Menge die Plazentaschranke passiert, sollte im letzten Trimester der Schwangerschaft eine längerandauernde 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 Abschnitt 4.4).

Stillzeit:

Während der Stillzeit soll Flunitrazepam nicht verabreicht werden, da Benzodiazepine in die Muttermilch übertreten und dort akkumulieren.

[...]

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. Unzureichender Schlaf kann die Wahrscheinlichkeit für eine Beeinträchtigung der Konzentration erhöhen. Die Patienten sollen außerdem davor gewarnt werden Alkohol zu trinken während sie unter dem Einfluss von <Produkt> stehen, da es zu einer gegenseitigen Potenzierung der unerwünschten Effekte kommen kann.

[...]

4.8 Nebenwirkungen

[...]

Die meisten 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, Angioödem und Hypotension
---------------------------	---

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt:	<p>Verwirrungszustände und emotionale Störungen, Libidostörungen, Demaskierung einer vorbestehenden Depression</p> <p>Paradoxe Reaktionen wie z.B. Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Alpträume, Verwirrheitszustände mit Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen.</p> <p>Physische Abhängigkeit: Entzugssymptome oder Rebound-Phänomene nach plötzlichem Absetzen, Missbrauch (siehe Abschnitt 4.4)</p> <p>Abhängigkeit</p>
---------------------------	---

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufigkeit nicht bekannt:	Schläfrigkeit während des Tages, verminderte Aufmerksamkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Ataxie anterograde Amnesie
---------------------------	---

Herzerkrankungen:

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

Gefäßerkrankungen:

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums:

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

Augenerkrankungen:

Häufigkeit nicht bekannt:	Diplopie
---------------------------	----------

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufigkeit nicht bekannt:	Gastrointestinale Störungen
---------------------------	-----------------------------

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufigkeit nicht bekannt:	Hautreaktionen
---------------------------	----------------

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen¹:

Häufigkeit nicht bekannt:	Muskelschwäche
---------------------------	----------------

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufigkeit nicht bekannt:	Fatigue
---------------------------	---------



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).

¹Es liegen Berichte vor, dass es bei Patienten, die Benzodiazepine einnehmen, zu Stürzen und Knochenbrüchen gekommen ist.

[...]

4.9 Überdosierung

[...]

Symptome:

Das allgemeine Erscheinungsbild einer Benzodiazepin-Überdosierung ist gekennzeichnet durch Schläfrigkeit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Eine Überdosierung ist selten lebensbedrohend, wenn Flunitrazepam alleine eingenommen wurde, kann jedoch zu Areflexie, Apnoe, Hypotension, kardiorespiratorischer Depression, selten Koma. 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.

Um eine weitere Absorption zu verhindern sind geeignete Maßnahmen einzusetzen, z.B. Behandlung mit Aktivkohle innerhalb von 1-2 Stunden. Bei schläfrigen Patienten ist bei Gabe von Aktivkohle die Freihaltung der Atemwege notwendig. 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.

[...]

*Bitte nur anführen wenn zutreffend.

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.