

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lendormin, tabletten 0,250 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,250 mg brotizolam.

Hulpstoffen: lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Ronde, biconvexe, (gebroken) witte tabletten; één zijde heeft een breuklijn en is aan beide zijden van de breuklijn met '13A' bedrukt, de andere zijde bevat het bedrijfslogo.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurende behandeling van slapeloosheid.

Benzodiazepines dienen slechts gebruikt te worden wanneer er sprake is van een ernstige verstoring van de slaap, waardoor de patiënt wordt belemmerd in gedrag of extreem lijdt als gevolg van deze verstoring.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen: 0,250 mg

Bij ouderen en bij leverfunctiestoornis: 0,125 mg (halve tablet)

In uitzonderlijke gevallen kan de dosis verhoogd worden tot 0,250 mg.

Aanpassing van de dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie is, op basis van beschikbare data, niet noodzakelijk.

De behandeling dient gestart te worden met de laagst aanbevolen dosering. De maximum dosering dient niet overschreden te worden vanwege het toegenomen risico op onacceptabele centrale bijwerkingen.

De behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. In het algemeen varieert de behandelingsduur van enkele dagen tot een maximum van twee weken. Het afbouwen van de medicatie dient per individu te worden aangepast. In bepaalde gevallen kan verlenging van de maximum periode noodzakelijk zijn. Wanneer dit het geval is, dan dient dit niet te geschieden zonder herevaluatie van de patiëntenstatus.

Wijze van toediening

Lendormin dient op de lege maag te worden ingenomen direct voordat men naar bed gaat. Patiënten moeten ervoor zorgen dat ze na inname een ononderbroken slaap kunnen hebben van 6-7 uur.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel brotizolam, één van de hulpstoffen of voor andere benzodiazepines
- Myasthenia gravis
- Ernstige ademhalingsdepressie
- Slaapapnoesyndroom
- Ernstige leverfunctiestoornis.

De beschikbare formuleringen zijn alleen geschikt voor volwassenen. Lendormin is niet onderzocht bij kinderen. Daarom dient Lendormin niet aan kinderen en adolescenten onder de 18 jaar gegeven te worden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gewenning

Er kan enig verlies van hypnotisch effect optreden na herhaald gebruik van kortwerkende benzodiazepines gedurende enkele weken.

Afhankelijkheid

Gebruik van benzodiazepines en benzodiazepine-achtige middelen kan leiden tot optreden van lichamelijke en geestelijke afhankelijkheid van deze middelen. Het risico van afhankelijkheid neemt toe met dosis en duur van behandeling en is groter bij patiënten met een historie van alcohol- of geneesmiddelmisbruik.

Indien afhankelijkheid is opgetreden, zal abrupt stoppen van de behandeling leiden tot onthoudingsverschijnselen.

Deze verschijnselen kunnen bestaan uit hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwarring en irritatie. In ernstige gevallen kunnen de navolgende symptomen optreden: verlies van realiteitszin, verandering van het gedragspatroon, hyperacusis, gevoelloosheid en tinteling van de extremiteiten, verhoogde gevoeligheid voor licht, lawaai en lichamelijk contact, hallucinaties en epileptische aanvallen.

Rebound slaapstoornissen: een voorbijgaand verschijnsel waarbij de symptomen die leiden tot behandeling met benzodiazepines of benzodiazepine-achtige middelen in een versterkte vorm terugkeren na stoppen van de behandeling. Dit kan gepaard gaan met andere reacties zoals stemmingswisselingen, angst en rusteloosheid.

Er wordt aanbevolen om de dosis gradueel te verlagen, omdat de kans op onthoudings-/rebound-verschijnselen groter is na abrupt stoppen van de behandeling.

Behandelingsduur

De behandeling dient zo kort mogelijk te zijn (zie dosering en toedieningswijze) met een maximum van twee weken. Verlenging na deze periode dient niet te geschieden zonder herevaluatie van de situatie. Het afbouwen van de medicatie dient per individu te worden aangepast.

Het kan nuttig zijn om de patiënt voorafgaand aan de start van de behandeling te vertellen dat de duur beperkt is, en door te nemen hoe de dosering zal worden afgebouwd.

Verder is het belangrijk dat de patiënt op de hoogte is van de mogelijkheid van reboundverschijnselen, zodat er geen ongerustheid ontstaat over dergelijke symptomen nadat de behandeling is gestaakt. Er zijn aanwijzingen dat bij kortwerkende benzodiazepines onthoudingsverschijnselen manifest kunnen worden binnen het gebruikelijke doseringsbereik, met name wanneer er hoge doseringen worden gebruikt.

Amnesie

Benzodiazepines kunnen anterograde amnesie veroorzaken. Dit gebeurt meestal verscheidene uren nadat het product is ingenomen. Om het risico hierop te verkleinen, dienen patiënten er zeker van te zijn dat zij ononderbroken 6-7 uur kunnen slapen (zie ook rubriek Bijwerkingen).

Psychiatrische en paradoxale reacties

Het is bekend dat reacties zoals rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, agressie, waanvoorstellingen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychose, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen. Als dit het geval is, dient het gebruik van het geneesmiddel te worden beëindigd. De kans op deze effecten is groter bij kinderen en ouderen.

Specifieke patiëntengroepen

Voor ouderen: zie doseringen.

Een lagere dosis kan tevens noodzakelijk zijn in patiënten met een verminderde leverfunctie of in patiënten met een chronisch verminderde longfunctie met hypercapnie vanwege het risico op ademhalingsdepressie. Benzodiazepines niet gebruiken om patiënten met ernstige leverinsufficiëntie te behandelen, omdat ze encefalopathie kunnen verergeren.

Benzodiazepines worden niet aanbevolen als eerste keus behandeling voor psychotische aandoeningen. Benzodiazepines dienen niet als enige middel te worden ingezet bij de behandeling van depressie of van angst gekoppeld aan depressie (zelfmoordneigingen kunnen verergeren in dergelijke patiënten).

Benzodiazepines dienen met uiterste terughoudendheid te worden gebruikt bij een historie van alcohol- en geneesmiddelmisbruik.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig alcoholgebruik wordt afgeraden. Gelijktijdige inname van brotizolam met alcohol kan leiden tot een verminderde klaring van brotizolam, waardoor de AUC van brotizolam toeneemt. Het sedatief effect kan daarom toenemen wanneer het product wordt gebruikt in combinatie met alcohol. Dit effect heeft invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken.

Er dient gelet te worden op gelijktijdig gebruik van Lendormin en centraal werkende middelen. Toename van centraal sederend effect kan optreden bij gelijktijdig gebruik van antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica, anesthetica en antihistaminica met sedatieve werking.

Bij gelijktijdig gebruik van narcotische analgetica kan een toename van euforie ook leiden tot een vergroting van de afhankelijkheid.

Uit *in vitro* interactie studies blijkt CYP 3A4 een relevante bijdrage te leveren aan het hepatische metabolisme van brotizolam. Bij gelijktijdig gebruik van brotizolam en substraten van CYP 3A4 of remmers van CYP 3A4 (bv. ketoconazol), dient rekening gehouden te worden met farmacokinetische geneesmiddelinteracties, met als gevolg een veranderde activiteit van brotizolam.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik bij zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van brotizolam tijdens de zwangerschap. Wanneer brotizolam laat in de zwangerschap wordt toegediend kan tengevolge van de farmacologische werking van de stof bij het pasgeboren kind hypotonie, ademhalingsdepressie en hypothermie optreden ("Floppy Infant Syndrome"). Bij langdurig gebruik kunnen bij het kind onthoudingsverschijnselen optreden. Lendormin dient daarom niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk.

Gebruik bij borstvoeding

Lendormin gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Tijdens het gebruik van Lendormin wordt het geven van borstvoeding ontraden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sedatie, geheugenverlies, verminderde concentratie en verminderde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen negatief beïnvloeden. Gelijktijdig gebruik van alcohol en/of centraal werkende sedativa versterkt deze invloed. Bij onvoldoende slaap kan de alertheid verminderd zijn (zie rubriek 4.5).

4.8 Bijwerkingen

Toelichting frequenties:

Zeer vaak	Bij meer dan 1 op de 10 patiënten
Vaak	Bij meer dan 1 op de 100, maar bij minder dan 1 op de 10 patiënten
Soms	Bij meer dan 1 op de 1.000, maar bij minder dan 1 op de 100 patiënten
Zelden	Bij meer dan 1 op de 10.000, maar bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten
Zeer zelden	Bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten, met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen

Psychische stoornissen

<i>Soms:</i>	nachtmerries en een reeds bestaande depressie kan zich openbaren tijdens het gebruik van benzodiazepines
<i>Zelden:</i>	emotionele vervlakking, rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, libido stoornis en verwardheid

Zenuwstelselaandoeningen

<i>Vaak:</i>	slaperigheid, hoofdpijn
<i>Soms:</i>	duizeligheid
<i>Zelden:</i>	verminderde alertheid, ataxie, anterograde amnesie

Anterograde amnesie kan voorkomen bij de toediening van therapeutische doseringen, waarbij het risico toeneemt bij hogere doseringen. Amnesie kan gepaard gaan met onaangepast gedrag (zie rubriek 4.4).

Oogaandoeningen

<i>Zelden:</i>	dubbel zien
----------------	-------------

Maagdarmstelselaandoeningen

<i>Vaak:</i>	gastro-intestinale stoornissen
--------------	--------------------------------

Lever- en galaandoeningen

<i>Zelden:</i>	Leveraandoeningen inclusief veranderingen van leverfuncties en geelzucht
----------------	--

Huid- en onderhuidaandoeningen

<i>Zelden:</i>	huidreacties
----------------	--------------

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

<i>Zelden:</i>	spierzwakte
----------------	-------------

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

<i>Zelden:</i>	vermoeidheid, paradoxale reacties, onthoudings- en reboundverschijnselen
----------------	--

Gebruik (zelfs in therapeutische doses) kan leiden tot optreden van afhankelijkheid: stoppen van de

therapie kan resulteren in onthoudings- of reboundverschijnselen (zie rubriek Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik).

Zelden kunnen ook psychiatrische en paradoxale reacties zoals agressie, wanen, woede-uitbarstingen, hallucinaties, psychose, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepines en benzodiazepine-achtige stoffen. Ze komen vaker voor bij ouderen.

4.9 Overdosering

Evenals bij andere benzodiazepines is een overdosis niet direct levensbedreigend, tenzij er gelijktijdig centraal werkende sederende middelen worden gebruikt (inclusief alcohol). Bij de behandeling van een overdosis met medicamenten dient er rekening te worden gehouden met het innemen van meerdere middelen tegelijk. Na een overdosis met orale benzodiazepines, dient overgeven te worden gestimuleerd (binnen een uur) wanneer de patiënt bij kennis is, of dient de maag te worden leeggepompt, onder bescherming van de luchtwegen, wanneer de patiënt bewusteloos is. Als er geen voordeel is te verwachten van leegpompen van de maag dient actieve kool en laxans te worden gegeven om de absorptie te verminderen. Er dient in de intensive care speciale aandacht te worden gegeven aan de respiratoire en cardiovasculaire functies.

Overdoseringen van benzodiazepines uiten zich meestal in vormen van centrale sedatie variërend van slaperigheid tot coma. In minder ernstige gevallen bestaan de symptomen uit slaperigheid, mentale verwardheid en lethargie. In ernstiger gevallen kunnen deze verschijnselen bestaan uit ataxie, hypotonie en hypotensie, ademhalingsdepressie, zelden coma en zeer zelden dood. Flumazenil kan nuttig zijn als antidotum, echter vooral als diagnosticum. Gezien de korte halfwaardetijd van flumazenil in verhouding tot het benzodiazepine, blijft observatie noodzakelijk. Raadpleeg vóór gebruik de productinformatie van flumazenil.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Benzodiazepines

ATC-code: N05CD09

Brotizolam is een thienotriazolodiazepine (tetrazepine). Brotizolam bindt specifiek en met hoge affiniteit aan benzodiazepinereceptoren in het centrale zenuwstelsel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Brotizolam wordt na orale toediening snel en compleet uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd.

Na inname van een tablet van 0,250 mg Brotizolam, worden de maximale plasmaspiegels van 4-5 ng/ml in jonge gezonde vrijwilligers gebruikelijk binnen 1 uur (0,5-2 uur) en in oudere patiënten na 1,7 uur (0,5-3 uur) bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid volgend op orale toediening is 70%.

Brotizolam heeft tot aan een dosis van 1,5 mg een lineaire farmacokinetiek.

Distributie

Brotizolam wordt voor 89-95% gebonden aan humane plasma eiwitten, wordt zeer goed verspreid door het gehele lichaam, passeert de placentabarière en wordt in lacterende dieren ook uitgescheiden in de melk. Het verdelingsvolume na een enkele orale toediening is ongeveer 0,7 l/kg.

Metabolisme

Brotizolam wordt voornamelijk gemetaboliseerd door biotransformatie in de lever waarbij de eerste stap hydroxylering van de 9-metyl en 6-posities is. Hydroxymethylbrotizolam, de belangrijkste metaboliet heeft een geringe activiteit op de benzodiazepine receptor.

Uit *in vitro* studies blijkt Cytochroom P450 3A4 een relevante bijdrage te leveren aan het hepatische metabolisme van brotizolam.

Eliminatie

De eliminatie halfwaardetijd in plasma bedraagt tussen de 3,1 en 8,4 uur bij gezonde personen. Ongeveer 2/3 van oraal toegediend brotizolam wordt via de nieren uitgescheiden; de rest via de faeces. Minder dan 1% van de dosis komt als moederstof in de urine voor. Bijna alle metabolieten worden als conjugaten uitgescheiden. De eliminatie halfwaardetijden van de belangrijkste metabolieten is aan de hand van verschillende methoden berekend uitgaande van de plasma spiegels van brotizolam en de metabolieten. Deze komen ongeveer overeen met die van brotizolam. De totale plasmaklaring bedraagt ongeveer 150 ml/min (68-188 ml/min).

Speciale patiëntengroepen

Bij oudere patiënten is de gemiddelde eliminatie halfwaardetijd verlengd tot 9,3 (4,0-19,5) uur. Dagelijkse inname van 0,250 mg gaf in vergelijking met toediening van een enkele dosis geen aanleiding tot accumulatie of veranderingen in de farmacokinetische eigenschappen van brotizolam.

Bij patiënten met verschillende stadia van nierinsufficiëntie blijven de farmacokinetische eigenschappen van brotizolam onveranderd (creatinine klaring: < 15 ml/min, 15-45 ml/min en 45-80 ml/min).

Bij patiënten met milde, middelmatige en ernstige nierinsufficiëntie zijn de gemiddelde plasma eliminatie halfwaardetijden respectievelijk 8,15 uur, 6,90 uur en 7,61 uur.

Bij patiënten met levercirrose kan de eliminatie aanzienlijk vertraagd zijn. De gemiddelde eliminatie halfwaardetijd in één studie was 12,8 (9,4-25 uur).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzondere gegevens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, maiszetmeel, natriumzetmeelglycolaat, microkristallijne cellulose (E 460), magnesiumstearaat (E 470B).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen gegevens bekend

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C, in de originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lendormin is leverbaar in een verpakking van 20 stuks (2 doordrukstrips (PVC/PVDC/aluminium) à 10 tabletten).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim bv
Comeniusstraat 6
1817 MS ALKMAAR

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder RVG nummer:
Lendormin, tabletten 0,250 mg RVG 10015

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

26 september 1985

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 5 oktober 2009