

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lendormin, tabletten 0,250 mg

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 0,250 mg brotizolam.

Hulpstof met bekend effect: lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

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

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 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

De volgende doseringen worden aanbevolen:

Volwassenen: 0,250 mg

Bij ouderen: 0,125 mg (halve tablet)  
In uitzonderlijke gevallen kan de dosis verhoogd worden tot 0,250 mg.

De behandeling dient gestart te worden met de laagst aanbevolen dosering. De aanbevolen dosering van 0,250 mg dient niet overschreden te worden vanwege het toegenomen risico op onacceptabele centrale bijwerkingen.

#### Specifieke patiëntengroepen

Verlaging van de dosering dient overwogen te worden bij de volgende patiënten (zie rubriek 4.4):

- Bij patiënten met een verminderde leverfunctie moet de dosering worden verminderd tot 0,125 mg (zie rubriek 4.3 en 5.2).
- Bij ouderen (zie rubriek 5.2)
- Bij patiënten met een chronisch verminderde longfunctie met hypercapnie vanwege het risico op ademhalingsdepressie, met name 's nachts (zie rubriek 4.3).

De tablet kan hiervoor verdeeld worden in gelijke helften.

Aanpassing van de dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie is, op basis van beschikbare data, niet noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

### Pediatrische patiënten

Lendormin mag niet worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar (zie rubriek 4.3).

### Wijze van toediening

Lendormin dient met wat vloeistof op de lege maag te worden ingenomen direct voordat men naar bed gaat. De tablet kan ook sublinguaal worden genomen. Patiënten moeten ervoor zorgen dat ze na inname een ononderbroken slaap kunnen hebben van 6-7 uur.

### Duur van de behandeling

De behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. In het algemeen varieert de behandelingsduur van enkele dagen tot een maximum van twee weken. Het is aan te raden om de doses geleidelijk af te bouwen. Het afbouwen van de medicatie dient per individu te worden aangepast (zie rubriek 4.4). In bepaalde gevallen kan verlenging van de maximum periode noodzakelijk zijn. Wanneer dit het geval is, dan dient dit niet te geschieden zonder her evaluatie van de patiënten status.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere benzodiazepines of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Myasthenia gravis
- Ernstige ademhalingsdepressie
- Slaapapnoesyndroom
- Ernstige leverfunctiestoornis

De beschikbare formuleringen zijn alleen geschikt voor volwassenen. Lendormin is niet onderzocht bij kinderen. Daarom is Lendormin gecontra-indiceerd bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van benzodiazepines en opioïden kan resulteren in sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie) en zal enkel worden voorgeschreven aan patiënten waar geen alternatieve behandelingsmogelijkheden voor zijn.

Dosering en duur van de behandeling zal moeten worden aangepast naar het noodzakelijke minimum (zie rubriek 4.2 dosering en wijze van toediening). Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. Dit in acht nemend, wordt sterk aangeraden om patiënten en hun directe omgeving op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

### Pediatrische patiënten

Benzodiazepines worden niet aanbevolen als eerste keus behandeling voor psychotische aandoeningen. Benzodiazepines dienen niet als enig middel te worden ingezet bij de behandeling van depressie of van angst gekoppeld aan depressie (zelfmoordneigingen kunnen verergeren bij dergelijke patiënten). Een latente depressie kan zich openbaren.

Het is bekend dat reacties zoals rusteloosheid, agitatie, geïrriteerdheid, agressie, waanvoorstellingen, woede-uitbarstingen, levendige 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.

### 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. Het wordt daarom afgeraden om brotizolam te gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van misbruik van alcohol of geneesmiddelen.

Zodra lichamelijke 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 onthoudingsverschijnselen 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.

#### Gebruik samen met alcohol

Sedatie, vermoeidheid en verminderde concentratie kunnen versterkt optreden wanneer brotizolam samen met alcohol wordt gebruikt (zie rubriek 4.5).

#### Verlies van werkzaamheid en reboundverschijnselen

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

Rebound slaapstoornissen: een voorbijgaand verschijnsel waarbij de symptomen die leidden 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 trapsgewijs te verlagen, omdat de kans op rebound verschijnselen groter is na abrupt stoppen van de behandeling.

Het is 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.

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.

#### Behandelingsduur

De behandeling dient zo kort mogelijk te zijn (zie rubriek 4.2) met een maximum van twee weken. Verlenging na deze periode dient niet te geschieden zonder her evaluatie van de situatie. Het afbouwen van de medicatie dient per individu te worden aangepast.

Er zijn aanwijzingen dat bij kortwerkende benzodiazepines rebound verschijnselen manifest kunnen worden binnen het gebruikelijke doseringsbereik, met name wanneer er hoge doseringen worden gebruikt.

#### Amnesie

Benzodiazepines kunnen anterograde amnesie veroorzaken. Dit kan al optreden bij therapeutische doseringen, maar de kans hierop neemt toe bij hogere doseringen. Effecten van amnesie kunnen gepaard gaan met abnormaal gedrag. Deze gesteldheid treedt meestal verscheidene uren nadat het product is ingenomen op. Om het risico hierop te verkleinen, is het goed patiënten te instrueren dat ze er zeker van moeten zijn dat zij ononderbroken 7-8 uur kunnen slapen.

#### Specifieke patiëntengroepen

Bij ouderen en bij patiënten met een verminderde leverfunctie kan een lagere dosis noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.2). Deze voorzorg geldt tevens bij patiënten met een chronisch verminderde longfunctie met hypercapnie vanwege het risico op ademhalingsdepressie, met name 's nachts. Het wordt afgeraden om brotizolam te gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van misbruik van alcohol of geneesmiddelen. Benzodiazepines dienen niet gebruikt te worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, omdat ze encefalopathie kunnen verergeren.

## Hulpstoffen

### Lactose

Dit middel bevat 82,75 mg lactose monohydraat per tablet, dit komt overeen met de maximaal aanbevolen dagelijkse dosis. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Alcohol

Wanneer brotizolam gebruikt wordt in combinatie met alcohol kunnen sedatie, vermoeidheid en verminderde concentratie versterkt optreden. Dit effect heeft invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken. Gelijktijdig alcoholgebruik wordt daarom afgeraden.

### Centraal werkende middelen

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.

### Benzodiazepines en opiaten

Het gelijktijdig gebruik van benzodiazepines en opiaten verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden, door het toegevoegde CZS- dempende effect. De dosis en duur van het gelijktijdig gebruik moet beperkt zijn (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

### Enzym inductie en inhibitie

Uit *in vitro* interactie studies blijkt CYP3A4 een relevante bijdrage te leveren aan het hepatische metabolisme van brotizolam. Gelijktijdig gebruik van brotizolam met CYP3A4-inductoren (bv. rifampicine) kan de brotizolam activiteit verlagen en gelijktijdig gebruik van brotizolam met CYP3A4-remmers (bv. ketoconazol) kan de brotizolam toxiciteit vergroten.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van brotizolam tijdens de zwangerschap. Uit niet-klinische studies bleek dat brotizolam niet teratogeen is. Embryotoxische en embryoletale effecten werden alleen opgemerkt bij zeer hoge, klinisch niet-relevante matернаal toxische doses. Brotizolam en zijn metabolieten passeren de placenta.

Wanneer Lendormin wordt voorgeschreven aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd, dient haar verteld te worden contact op te nemen met haar arts over het staken van de behandeling wanneer zij zwanger wil worden of denkt zwanger te zijn.

Wanneer brotizolam laat in de zwangerschap wordt toegediend kan als gevolg van de farmacologische werking van het werkzaam bestanddeel bij het pasgeboren kind hypotonie, ademhalingsdepressie en hypothermie optreden (“Floppy Infant Syndrome”). Bovendien kunnen zuigelingen geboren uit moeders, die chronisch benzodiazepines innamen tijdens de latere fases van de zwangerschap, lichamelijke afhankelijkheid ontwikkeld hebben en zij kunnen daarom risico lopen ontweningsverschijnselen te ontwikkelen tijdens de postnatale periode.

Lendormin dient daarom niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk.

### Borstvoeding

Aangezien benzodiazepines, waaronder brotizolam, overgaan in de moedermelk, wordt het geven van borstvoeding tijdens het gebruik van brotizolam ontraden.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de effecten van brotizolam op de vruchtbaarheid. Niet-klinische studies lieten geen nadelige effecten van brotizolam op de vruchtbaarheid zien.

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

Er zijn geen studies uitgevoerd naar het effect van brotizolam op 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. Psychomotorische achteruitgang kan de kans op vallen en verkeersongelukken verhogen. Gelijktijdig gebruik van alcohol en/of centraal werkende sedativa versterkt deze invloed. Bij onvoldoende slaap kan de alertheid verminderd zijn.

Voorzichtigheid is daarom geboden bij het besturen van een voertuig en bij het bedienen van machines. Wanneer patiënten deze bijwerkingen ervaren dienen zij mogelijk gevaarlijke taken, zoals het besturen van een voertuig en het bedienen van machines, te vermijden.

## **4.8 Bijwerkingen**

### *a) Algemene beschrijving*

De meeste bijwerkingen, die tot op heden waargenomen zijn, zijn toe te schrijven aan de farmacologische werking van Lendormin. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen zijn slaperigheid, hoofdpijn en gastro-intestinale stoornissen. De kans op afhankelijkheid neemt toe met de duur van de behandeling met Lendormin.

### *b) Tabel met bijwerkingen*

Ter bepaling van de frequenties van bijwerkingen zijn de gecombineerde gegevens gebruikt van onderzoeken, waarbij in totaal 2.603 volwassen gezonde vrijwilligers en patiënten zijn behandeld met brotizolam gedurende 1 dag tot 26 weken. De volgende weergegeven frequenties hebben betrekking op 1.259 gezonde vrijwilligers en patiënten, die brotizolam kregen in de aanbevolen dosis van 0,250 mg.

Bijwerkingen zijn geclassificeerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

### **Psychische stoornissen**

*Soms:* nachtmerries, depressie<sup>1</sup>, veranderde stemming<sup>\*,2</sup>, angst\*, afhankelijkheid\*, emotionele vervlakking\*, ongewoon gedrag\*, agitatie\*, libidostoornis\*

*Zelden:* verwardheid<sup>2</sup>, rusteloosheid

### **Zenuwstelselaandoeningen**

*Vaak:* slaperigheid<sup>2</sup>, hoofdpijn<sup>2</sup>

*Soms:* duizeligheid<sup>2</sup>, sedatie\*, ataxie<sup>\*,2</sup>, anterograde amnesie<sup>\*,3</sup>, dementie<sup>\*,§</sup>, geestelijke achteruitgang<sup>\*,§</sup>, verminderde psychomotorische vaardigheden<sup>\*,§</sup>

*Zelden:* verminderde alertheid<sup>2</sup>

### **Oogaandoeningen**

*Soms:* dubbel zien<sup>\*,2</sup>

## **Maagdarmstelselaandoeningen**

*Vaak:* gastro-intestinale stoornissen

*Soms:* droge mond\*

## **Lever- en galaandoeningen**

*Soms:* Leveraandoeningen\*, geelzucht\*

## **Huid- en onderhuidaandoeningen**

*Soms:* huidreacties\*

## **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen**

*Soms:* spierzwakte\*.<sup>2</sup>

## **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

*Soms:* ontweningsverschijnselen\*.<sup>4</sup>, paradoxale reacties\*.<sup>4</sup>, reboundverschijnselen\*.<sup>4</sup>, prikkelbaarheid\*, vermoeidheid\*.<sup>2</sup>

## **Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties**

*Soms:* verkeersongeluk\*.<sup>#</sup>, vallen\*.<sup>#</sup>

## **Onderzoeken**

*Soms:* afwijkende leverfunctietesten\*

\* De bijwerking is niet gemeld in de klinische studies van Lendormin. De frequentie 'soms' is berekend op basis van het totaal aantal behandelde patiënten, in overeenstemming met de EU SmPC richtlijn ( $3/1259 = 0,0024$ , wat overeenkomt met 'soms')

\$ Klasse-effect van benzodiazepines bij ouderen

# Klasse-effect van benzodiazepines

### *c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*

#### 1. Depressie

Een latente depressie kan zich openbaren tijdens het gebruik van benzodiazepines.

#### 2. Bijwerkingen van voorbijgaande aard

Deze bijwerkingen treden voornamelijk op aan het begin van de behandeling en verdwijnen doorgaans met voortgezette toediening.

#### 3. 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).

#### 4. Afhankelijk-, psychiatrische en paradoxale reacties

Gebruik (zelfs in therapeutische doses) kan leiden tot optreden van afhankelijkheid: stoppen van de therapie kan resulteren in onthoudings- of reboundverschijnselen (zie rubriek 4.4).

Geestelijke afhankelijkheid kan optreden. Misbruik van benzodiazepines is gemeld.

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.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## 4.9 Overdosering

Evenals bij andere benzodiazepines is een overdosis niet direct levensbedreigend, tenzij er gelijktijdig centraal werkende centraal dempende middelen worden gebruikt (inclusief alcohol). Gezien de grote interindividuele variatie in de reactie op een benzodiazepine-overdosering dient de inschatting van de werkelijke ernst van een intoxicatie te geschieden op geleide van de symptomen.

### Symptomen

Na een overdosering met benzodiazepines zijn de meest voorkomende effecten depressie van het centrale zenuwstelsel, zich uitend in slaperigheid, slaap, zelden (alleen bij ernstige intoxicaties) coma, verminderd reactievermogen, coördinatiestoornissen, dysartrie, lethargie, verwardheid, anterograde amnesie, ademhalingsdepressie, hypotensie, hyporeflexie en hypotonie. Vooral bij kinderen en ouderen kunnen paradoxale reacties als opwinding, delier en hallucinaties, en ataxie voorkomen.

### Behandeling

Na een overdosis van oraal ingenomen benzodiazepines dient verdere absorptie voorkomen te worden middels maagspoelen (uitsluitend indien een ernstige intoxicatie wordt verwacht en binnen 1 uur na inname uitgevoerd, en de patiënt een helder bewustzijn heeft) en toediening van geactiveerde kool (eveneens liefst binnen een tot twee uur na inname). In het geval dat de patiënt reeds slaperig is, dient behandeling met actieve kool te worden vermeden. Intuberen en toch actieve kool toedienen wordt dan niet zinvol geacht.

Flumazenil is een verbinding specifieke antagonist. Flumazenil kan nuttig zijn als antidotum, echter vooral als diagnosticum. Gezien de korte halfwaardetijd van flumazenil in verhouding tot het benzodiazepine, blijft observatie noodzakelijk. Bij sommige patiënten categorieën kan toediening van flumazenil wel therapeutisch zinvol zijn, vooral ten aanzien van het voorkomen van de noodzaak tot beademing. Dit geldt bijvoorbeeld voor patiënten met pre-existent longlijden en dreigende respiratoire insufficiëntie, hoogbejaarden en baby's. Flumazenil kan als diagnosticum worden gebruikt bij comateuze patiënten met een vermoede benzodiazepine-intoxicatie. Het uitblijven van een reactie op toediening van flumazenil sluit een benzodiazepine-intoxicatie echter niet uit.

Voorzichtigheid moet betracht worden bij het gebruik van flumazenil bij patiënten met epilepsie die behandeld worden met benzodiazepines en bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken die de drempel voor convulsies verlagen (b.v. tricyclische antidepressiva).

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Benzodiazepine derivaten, 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, wordt een gemiddelde maximale plasmaspiegel van  $5,5 \pm 0,7$  ng/ml bereikt binnen  $45 \pm 12$  minuten. De absorptie geschiedt ogenschijnlijk als een eerste-orde proces met een absorptie halfwaardetijd van gemiddeld  $14,9 \pm 8,5$  minuten. De absolute biologische beschikbaarheid volgend op orale toediening is 70%.

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

### Distributie

Brotizolam wordt voor 89-95% gebonden aan humane plasma eiwitten en heeft een schijnbare distributiehelfwaardetijd variërend van 7 tot 26 minuten. De AUC-waardes lopen uiteen van  $31,0 \pm 5,7$  ng h/mL tot  $56,6 \pm 21,3$  ng h/mL. Brotizolam wordt goed verdeeld over het menselijk lichaam met een gemiddeld schijnbaar distributievolume van ongeveer 0,66 L/kg. Bij dieren passeert brotizolam de placentabarière en wordt het uitgescheiden in de moedermelk.

### Biotransformatie

In de lever wordt brotizolam gemetaboliseerd via oxidatiereacties door CYP3A4; dit gebeurt door hydroxylering van de methylgroep en diazepingering. Alle gehydroxyleerde metabolieten worden bijna volledig geconjugeerd aan glucuronzuur en/of zwavelzuur. Alle gehydroxyleerde metabolieten zijn minder werkzaam dan de moederverbinding en worden niet beschouwd bij te dragen aan de klinische werkzaamheid.

### Eliminatie

Ongeveer 2/3 van oraal toegediend brotizolam wordt via de nieren uitgescheiden; de rest via de feces. Minder dan 1% van de dosis komt als moederverbinding in de urine voor. De belangrijkste metabolieten van brotizolam,  $\alpha$ -hydroxybrotizolam en 6-hydroxybrotizolam, kunnen in de urine opgespoord worden in respectievelijke concentraties van 27% en 7%.

Daarnaast kunnen kleine hoeveelheden van andere metabolieten opgespoord worden in de urine.

De gemiddelde eliminatie helfwaardetijd van brotizolam in plasma is kort en varieert tussen de 3 en 8 uur bij gezonde personen. Brotizolam wordt geclassificeerd als kortwerkende benzodiazepine. De gemiddelde schijnbare orale klaringwaardes van brotizolam, verkregen na een orale dosis van 0,25 mg, varieert van 128,36 tot 188,37 mL/min. Waargenomen verschillen kunnen worden toegeschreven aan de gebruikte bepalingmethoden, bv. Radioimmunoassay of gas-vloeistofchromatografie.

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.

## **Speciale populaties**

### Ouderen

Bij ouderen (gemiddelde leeftijd van 82 jaar) is de gemiddelde tijd tot piekplasmaspiegels, na orale toediening van 0,25 mg brotizolam, enigszins langer dan bij jongeren (gemiddelde leeftijd van 23 jaar), nl. 1,7 uur tegenover 1,1 uur. De gemiddelde piekplasmaspiegels bij ouderen na een gelijke orale dosis is ca. 5,6 mg/mL en verschilt niet met de piekplasmaspiegels bij jongeren. De orale eliminatiehelfwaardetijd bij ouderen is significant langer dan bij jongeren (9,1 uur tegenover 5,0 uur;  $p < 0,02$ ). De absolute biologische beschikbaarheid van brotizolam bij ouderen is ongeveer 66%. Na ononderbroken inname van doseringen van 0,25 mg brotizolam per dag gedurende drie weken treedt accumulatie noch versnelde eliminatie op.

### Patiënten met nierfunctiestoornis

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 helfwaardetijden respectievelijk 8,15 uur, 6,90 uur en 7,61 uur.

### Patiënten met leverfunctiestoornis

Bij patiënten met levercirrose zijn de absorptiepiektijd en de piekconcentratie van brotizolam vergelijkbaar met die van gezonde personen. De eiwitbinding en klaring van ongebonden brotizolam is lager dan bij gezonde personen, terwijl de gemiddelde eliminatie helfwaardetijd 12,8 uur (9,4-25 uur) is.



### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen bijzondere gegevens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

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

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C, in de oorspronkelijke verpakking.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking <en andere instructies>**

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.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Boehringer Ingelheim bv  
Comeniusstraat 6  
1817 MS ALKMAAR  
0800-2255889

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

In het register ingeschreven onder nummer: RVG 10015

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 september 1985

Datum van laatste verlenging: 26 september 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5: 26 november 2018