1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lendormin® 0,250 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén tablet bevat 0,250 mg brotizolam.

Hulpstoffen met bekend effect: elke tablet bevat 82,75 mg lactosemonohydraat (zie rubriek 4.4).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.
De tablet kan worden verdeeld in twee gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van slapeloosheid. Brotizolam is enkel geïndiceerd bij volwassenen als de slapeloosheid ernstig en invaliderend is of tot psychische klachten leidt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De aanbevolen dosering is:

- volwassenen: 0,250 mg (1 tablet)

De behandeling wordt gestart met de laagste aanbevolen dosis. De aanbevolen dosering van 0,250 mg mag niet worden overschreden vanwege het toegenomen risico op onaanvaardbare bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel.

Specifieke patiëntengroepen
De aanbevolen dosering is:

- ouderen: 0,125 mg (1/2 tablet) tot 0,250 mg (1 tablet) (zie rubriek 5.2).

Andere specifieke patiëntengroepen
Verlaging van de dosering is aanbevolen (zie rubriek 4.4):

- bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.3 en 5.2)
- bij patiënten met een chronisch verminderde longfunctie met hypercapnie vanwege het risico op nachtelijke ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.3)

De tabletten kunnen hiervoor in twee gelijke helften worden verdeeld.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie vereisen de beschikbare gegevens geen dosisaanpassing (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Lendormin bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Daarom wordt het gebruik in de pediatrische populatie afgeraden.

Wijze van toediening
Voor oraal gebruik.
Lendormin dient met wat vloeistof op de lege maag te worden ingenomen direct voor het slapengaan. Men kan de tablet ook onder de tong laten smelten.
Patiënten moeten ervoor zorgen dat ze na inname van Lendormin een ononderbroken slaap/rust kunnen hebben van 6 tot 7 uur.

Duur van de behandeling
De behandeling moet zo kort mogelijk zijn. De behandelingsduur varieert van enkele dagen tot maximaal twee weken. Het is aan te raden om de doses geleidelijk af te bouwen en om het afbouwen van de medicatie per individu aan te passen (zie rubriek 4.4). In bepaalde gevallen kan een verlenging van de behandeling na 2 weken noodzakelijk zijn. Deze verlenging mag echter niet worden uitgevoerd zonder de toestand van de patiënt opnieuw te evalueren.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof (brotizolam) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor benzodiazepines.
- Myasthenia gravis.
- Ernstige ademhalingsdepressie.
- Slaapapneusyndroom.
- Ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

In geval van bepaalde zeldzame erfelijke ziekten van incompatibiliteit met sommige hulpstoffen van het middel (zie rubriek 4.4) is het gebruik van Lendormin gecontra-indiceerd.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik in combinatie met opioïden
Gelijktijdig gebruik van benzodiazepines en opioïden kan sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden veroorzaken (zie rubriek 4.5) en dient te worden voorbehouden aan patiënten bij wie andere behandelingsmogelijkheden onvoldoende zijn.

De dosering en de behandelingsduur moeten beperkt worden tot het aanbevolen minimum (zie rubriek 4.2). Patiënten moeten strikt worden opgevolgd om tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie op te sporen.

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

Afhankelijkheid
Er kan een lichamelijke en geestelijke afhankelijkheid ontstaan.
Het risico op afhankelijkheid neemt toe met de dosis en duur van de behandeling en is groter bij patiënten met een geschiedenis van alcohol- of geneesmiddelmisbruik. Gebruik bij deze patiënten geen brotizolam.

Zodra lichamelijke afhankelijkheid is opgetreden, zal abrupt stoppen van de behandeling leiden tot onthoudingsverschijnselen. Deze verschijnselen kunnen bestaan uit hoofdpijn, spierpijn, angst, spanning, verwarring en geïrriteerdheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende onthoudingsverschijnselen optreden: verlies van realiteitszin, depersonalisatie, hyperacusis, gevoelloosheid en tinteling in de extremiteiten, verhoogde gevoeligheid voor licht, lawaai en lichamelijk contact, hallucinaties of epileptische aanvallen.

Een van de eerste symptomen van de ontwikkeling van afhankelijkheid is het optreden van een rebound-effect, waarbij de symptomen (angst en slapeloosheid) die tot de behandeling met benzodiazepines leidden, in een versterkte vorm terugkeren na het stoppen van de behandeling. Deze symptomen kunnen gepaard gaan met andere reacties zoals stemmingswisselingen, angst en rusteloosheid.
Omdat de kans op reboundverschijnselen groter is na abrupt stoppen van de behandeling, wordt er aanbevolen om de dosis trapsgewijs te verlagen.

Duur van de behandeling
De behandeling dient zo kort mogelijk te zijn (zie dosering) met een maximum van 2 weken. Het afbouwen van de dosis dient individueel te worden aangepast.

Het is belangrijk dat de patiënt op de hoogte is van de mogelijkheid van reboundverschijnselen, zodat er geen ongerustheid ontstaat over dergelijke symptomen wanneer ze zouden optreden nadat de behandeling is stopgezet.
Wanneer kortwerkende benzodiazepines worden gebruikt, lijkt het reboundeffect in het therapeutische interval op te treden, vooral wanneer de dosering hoog is.
Het is dus noodzakelijk om de patiënt te informeren dat de behandeling kort zal duren en hem/haar nauwgezet uit te leggen hoe de dosering zal worden afgebouwd.

Amnesie
Benzodiazepines kunnen anterograde amnesie veroorzaken. Dit kan al optreden bij therapeutische doseringen, maar de kans neemt toe bij hogere doseringen. De effecten van amnesie kunnen gepaard gaan met abnormaal gedrag. Dit verschijnsel treedt meestal op in de uren na de inname. Om dit risico te verkleinen, moeten patiënten ervoor zorgen dat ze de mogelijkheid hebben om 7 tot 8 uur ononderbroken te slapen.

Psychiatrische en paradoxale reacties
Het is bekend dat het gebruik van benzodiazepines geassocieerd kan zijn met paradoxale reacties. Deze reacties komen vaker voor bij ouderen. Nervositeit, rusteloosheid, geïrriteerdheid en nachtmerries zijn in zeldzame gevallen gemeld met het gebruik van brotizolam, zelfs bij therapeutische doses. Als dergelijke reacties optreden, moet het gebruik van dit geneesmiddel worden stopgezet.

Psychiatrische aandoeningen
Brotizolam als enig middel is niet aanbevolen bij patiënten met psychotische aandoeningen.

Depressie
Brotizolam als enig middel is niet aanbevolen bij patiënten met een depressie of angst bij depressie. Bij deze patiënten kan suïcidaal gedrag verergeren. Een reeds bestaande depressie kan zich manifesteren.

Gebruik in combinatie met alcohol
Wanneer brotizolam wordt gebruikt in combinatie met alcohol kunnen sedatie, vermoeidheid en concentratiestoornissen versterkt optreden (zie rubriek 4.5).

Specifieke patiëntgroepen
Bij oudere patiënten en patiënten met een verminderde leverfunctie kan een verlaging van de dosis noodzakelijk zijn. Deze voorzorg geldt tevens bij patiënten met een chronisch verminderde longfunctie met hypercapnie vanwege het risico op nachtelijke ademhalingsdepressie.
Benzodiazepines mogen niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, omdat ze encefalopathie kunnen verergeren (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten
Lendormin is alleen bedoeld voor volwassenen. Omdat er geen studies zijn uitgevoerd bij kinderen is Lendormin niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Hulpstoffen
Het product bevat 82,75 mg lactosemonohydraat per maximale dagelijks aanbevolen dosis. Dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd bij patiënten met een galactose-intolerantie (bv. galactosemie), een Lapp-lactasedeficiëntie of glucose- en galactosemalabsorptiesyndroom (zeldzame erfelijke ziekten).
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en kan daarom worden beschouwd als natriumvrij.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer brotizolam wordt gebruikt in combinatie met alcohol kunnen sedatie, vermoeidheid en concentratiestoornissen versterkt optreden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Bij toediening van brotizolam met andere centraal werkende middelen kan een versterking van de centrale zenuwstelseleffecten optreden. Let op de mogelijke interacties met antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica, sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica, anesthetica en sederende antihistaminica.

Bij gelijktijdig gebruik van narcotische analgetica kan de euforie die de gelijktijdige toediening van Lendormin veroorzaakt, ook leiden tot een grotere kans op geestelijke afhankelijkheid.

Gelijktijdig gebruik van benzodiazepines en opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden (zie rubriek 4.4).

In vitro studies geven aan dat brotizolam voornamelijk gemetaboliseerd wordt via hepatische biotransformatie door het cytochroom P450 (iso-enzym 3A4). Bijgevolg moet rekening worden gehouden met de farmacokinetische interacties die de werking van brotizolam kunnen wijzigen wanneer het wordt toegediend met inductoren (mogelijke daling van de werkzaamheid van brotizolam, bv. rifampicine) of inhibitoren van dit cytochroom (mogelijke toename van de toxiciteit van brotizolam, bv. ketoconazol).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van brotizolam bij zwangere vrouwen. Uit niet-klinische studies bleek dat brotizolam niet teratogeen was. Embryotoxische en embryoletale effecten werden alleen opgemerkt bij klinisch niet-relevante en maternaal toxische doses. Effecten op de pasgeborene, zoals hypothermie, hypotonie en matige ademhalingsdepressie kunnen worden waargenomen. Deze effecten zijn gerelateerd aan de farmacologische eigenschappen van het product. Bovendien kunnen zuigelingen geboren uit moeders die chronisch benzodiazepines innamen tijdens de laatste weken van de zwangerschap, lichamelijke afhankelijkheid en ontwenningsverschijnselen ontwikkelen tijdens de postnatale periode.
Daarom is het gebruik van brotizolam niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen bescherming gebruiken.

Borstvoeding
Brotizolam en zijn metabolieten passeren de placenta en gaan over in de moedermelk van dieren.
Aangezien benzodiazepines overgaan in de moedermelk is brotizolam niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de effecten van brotizolam op de vruchtbaarheid. Niet-klinische studies lieten geen schadelijke effecten van brotizolam op de vruchtbaarheid zien (zie rubriek 5.3).

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 gebruik van machines. Desondanks moeten patiënten worden geïnformeerd dat zij tijdens de behandeling bijwerkingen kunnen ervaren, zoals sedatie, amnesie en psychomotorische stoornissen. Deze kunnen de kans op vallen en verkeersongevallen verhogen. Het gelijktijdige gebruik van alcohol en/of centraal werkende sedativa zal deze effecten versterken. Bij onvoldoende slaap kan de alertheid verminderd zijn. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines. Wanneer patiënten deze bijwerkingen ervaren, moeten zij mogelijk gevaarlijke taken, zoals het besturen van een voertuig en het bedienen van machines, vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Verschillende studies met in totaal 2603 patiënten en gezonde volwassen vrijwilligers werden uitgevoerd om het veiligheidsprofiel van Lendormin te bepalen. Deze gegevens worden aangevuld met een uitvoerige postmarketingervaring van Lendormin.
De meeste bijwerkingen, die tot op heden zijn waargenomen, zijn toe te schrijven aan de farmacologische werking van het middel. Deze verschijnselen zijn voornamelijk aanwezig bij de start van de behandeling en verdwijnen meestal bij voortzetting van de behandeling. De meest gemelde bijwerkingen zijn slaperigheid, hoofdpijn en gastro-intestinale stoornissen. De kans op afhankelijkheid (bv. rebound-effect, stemmingswisselingen, angst en rusteloosheid) neemt toe met de duur van de behandeling met Lendormin, die hoogstens twee weken mag duren.

Benzodiazepines hebben een spierverslappende werking en moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij ouderen vanwege het risico van vallen.

Tabel met bijwerkingen
De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens het gebruik van Lendormin in klinische studies en via spontane meldingen:

De frequentie van bijwerkingen wordt bepaald dankzij de gegevens uit verscheidene studies, waarin 2.603 gezonde volwassen vrijwilligers en patiënten gedurende 1 tot 26 dagen werden behandeld met brotizolam. De lijst van frequenties is gebaseerd op de gegevens van 1.259 gezonde vrijwilligers en patiënten die de aanbevolen dosis van 0,25 mg kregen.

Voor de frequentie-indeling is de volgende conventie gebruikt:
Zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100,< 1/10), soms (≥ 1/1000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Psychiatrische aandoeningen
Soms: nachtmerries, afhankelijkheid*, depressie, veranderde stemming*, angst*, emotionele stoornis*, ongewoon gedrag*, agitatie*, libidostoornis*
Zelden: verwardheid, nervositeit

Zenuwstelselaandoeningen
Vaak: slaperigheid, hoofdpijn
Soms: duizeligheid, sedatie*, ataxie*, anterograde amnesie*, dementie*#, mentale retardatie*#, psychomotorische stoornissen*#, verminderd bewustzijn

Oogaandoeningen
Soms: dilopie (wazig zien)*

Maagdarmstelselaandoeningen
Vaak: gastro-intestinale stoornissen
Soms: droge mond*

Lever- en galaandoeningen
Soms: leveraandoeningen*, geelzucht

Huid- en onderhuidaandoeningen
Soms: huidreacties*

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Soms: spierzwakte

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Soms: ontwenningsverschijnselen*, paradoxale reacties op het geneesmiddel*, rebound-effect*, prikkelbaarheid*, vermoeidheid*

Onderzoeken
Soms: afwijkende leverfunctietest

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties
Soms: verkeersongeval*#, vallen*#

*) Deze bijwerkingen werden niet waargenomen bij de 1.259 proefpersonen die 0,25 mg brotizolam hadden ontvangen tijdens klinische studies. Zij werden geclassificeerd onder de bijwerkingen die "soms" voorkwamen, de overeenstemmende frequentie van 0,24% is het resultaat van 3 gedeeld door 1.259 patiënten, volgens de regel die moet worden toegepast voor niet in klinische studies waargenomen bijwerkingen, conform de "EU SmPC Guideline 2009".
#) Klasse-effect van benzodiazepines

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

Depressie
Een latente depressie kan zich openbaren tijdens het gebruik van benzodiazepines (zie rubriek 4.4).

Psychiatrische en paradoxale reacties
Het is bekend dat het gebruik van benzodiazepines geassocieerd kan zijn met paradoxale reacties. Deze reacties komen vaker voor bij ouderen. Nervositeit, agitatie, geïrriteerdheid en nachtmerries zijn in zeldzame gevallen gemeld met het gebruik van brotizolam, zelfs bij therapeutische doses (zie rubriek 4.4).
Andere reacties, zoals agressie, waanvoorstellingen, woede, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere ongewenste gedragseffecten kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepines of benzodiazepine-achtige stoffen. Als dergelijke reacties optreden, moet het gebruik van dit geneesmiddel worden stopgezet.

Afhankelijkheid
Het gebruik (zelfs in therapeutische doses) kan leiden tot het optreden van afhankelijkheid: het stoppen van de therapie kan resulteren in onthoudings- of reboundverschijnselen (zie rubriek 4.4). Er kan een geestelijke afhankelijkheid ontstaan. Misbruik van benzodiazepines is gemeld.

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 nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten -
www.fagg.be - Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen:
Evenals bij andere benzodiazepines is een overdosis niet direct levensbedreigend, tenzij er gelijktijdig centraal werkende middelen worden gebruikt (inclusief alcohol).
Overdoseringen van benzodiazepines uiten zich meestal in een onderdrukking van het centrale zenuwstelsel, in verschillende mate, variërend van slaperigheid tot coma.
In matige gevallen zijn de symptomen: slaperigheid, verwardheid en lethargie. In de meest ernstige gevallen zijn de symptomen ataxie, hypotonie, hypotensie, ademhalingsdepressie, zelden coma en zeer zelden de dood.

Behandeling:
Net als in de behandeling van een overdosering met om het even welk ander geneesmiddel mag men niet vergeten dat veel andere middelen tegelijkertijd kunnen worden genomen.
Na een overdosis van oraal ingenomen benzodiazepines en wanneer de patiënt bij bewustzijn is, moet (binnen één uur na de inname) braken worden opgewekt, of, wanneer de patiënt bewusteloos is, de maag worden gespoeld waarbij de luchtwegen moeten worden beschermd.
Als een maaglediging nutteloos is, moet actieve kool worden toegediend om de absorptie te verminderen. Bij intensieve zorgen care moet bijzondere aandacht worden besteed aan de respiratoire en cardiovasculaire functies.
Flumazenil kan als antidotum worden gebruikt.
De bijsluiter van flumazenil moet vóór gebruik worden gelezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: benzodiazepinederivaten.
ATC-code: N05C D09

Werkingsmechanisme
Brotizolam is een hetrazepine dat specifiek en met hoge affiniteit bindt aan benzodiazepinereceptoren in het centrale zenuwstelsel.

Farmacodynamische eigenschappen/Klinische werkzaamheid en veiligheid
Het vermindert de tijd tot inslapen, het aantal keren van nachtelijk ontwaken, en verlengt de totale slaaptijd. In de aanbevolen doseringen vonden bij jonge volwassenen veranderingen in de slaaparchitectuur plaats, gemeten door de EEG-activiteit: de gemiddelde duur en het percentage paradoxale slaap waren verminderd gedurende de eerste 6 uur slaap.
Naast de hypnotische effecten toonde brotizolam anxiolytische, sedatieve, anticonvulsieve en spierontspannende effecten bij dieren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale toediening wordt brotizolam snel uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd. Na inname van een enkele dosis van 0,25 mg brotizolam, wordt een gemiddelde maximale plasmaspiegel van 5,5 ± 0,7 ng/ml bereikt binnen 45 ±12 minuten. De absorptie geschiedt ogenschijnlijk als een eerste-ordeproces met een absorptiehalfwaardetijd van gemiddeld 14,9 ± 8,5 minuten. De absolute biologische beschikbaarheid na orale toediening is ongeveer 70%.

Distributie
Brotizolam wordt voor 89-95% gebonden aan humane plasma-eiwitten en heeft een schijnbare distributiehalfwaardetijd variërend van 7 tot 26 minuten.
De AUC-waarden van de plasmaconcentraties variëren van 31,0 ± 5,7 ng h/ml tot 56,6 ± 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 placenta en wordt het ook uitgescheiden in de moedermelk.

Metabolisme
In de lever wordt brotizolam gemetaboliseerd via oxidatiereacties door CYP3A4; de hydroxylering van verschillende plaatsen van de brotizolammolecule, de methylgroep en de diazepinering, is de voornaamste metabole route.
Alle gehydroxyleerde metabolieten worden bijna volledig geconjugeerd door glucuronzuur en/of zwavelzuur. Gehydroxyleerde metabolieten zijn minder werkzaam dan de moederverbinding en worden niet geacht bij te dragen aan de klinische werkzaamheid.

Eliminatie
Ongeveer 2/3 van oraal toegediend brotizolam wordt via de nieren uitgescheiden, de rest in de feces. Minder dan 1% van de dosis komt als moederverbinding in de urine voor. De belangrijkste metabolieten van brotizolam, α-hydroxybrotizolam en 6-hydroxybrotizolam, kunnen in de urine worden opgespoord in respectievelijke concentraties van 27% en 7%.
Andere sterk polaire metabolieten met waarschijnlijk meer dan één hydroxygroep en een minder polaire stof dan brotizolam kunnen ook in de urine worden opgespoord.

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van brotizolam in plasma is kort en varieert van 3 tot 8 uur bij gezonde personen. Brotizolam werd geclassificeerd als een kortwerkende benzodiazepine. De gemiddelde eliminatiewaarden van brotizolam, verkregen na de toediening van een orale dosis van 0,25 mg, variëren van 128,36 tot 188,37 ml/min. Waargenomen verschillen kunnen worden toegeschreven aan de gebruikte bepalingsmethodes, bv. RIA, GLC. Dagelijkse inname van 0,25 mg gaf, vergeleken met toediening van een enkele dosis, geen aanleiding tot accumulatie of veranderingen in de farmacokinetiek van brotizolam.

Speciale populaties
Ouderen
Na orale toediening van 0,25 mg is de gemiddelde tijd tot piekplasmaspiegels bij ouderen (gemiddelde leeftijd 82 jaar) iets hoger dan bij jongere proefpersonen (gemiddelde leeftijd 23 jaar), d.w.z. 1,7 uur in vergelijking met 1,1 uur. De gemiddelde piekplasmaspiegel bij ouderen na dezelfde orale dosis is ongeveer 5,6 ng/ml en verschilt niet met die in studies met gezonde jonge proefpersonen. De orale eliminatiehalfwaardetijd bij ouderen is significant langer dan bij jongere vrijwilligers (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 werd geen accumulatie noch versnelde eliminatie van het geneesmiddel waargenomen. Brotizolam vertoont een lineaire farmacokinetiek tot een dosis van 1,5 mg.

Nierinsufficiëntie
Bij patiënten met verschillende stadia van nierinsufficiëntie blijven de farmacokinetische eigenschappen van brotizolam over het algemeen onveranderd (creatinineklaring: < 15 ml/min, 15-45 ml/min en 45 - 80 ml/min). Bij patiënten met milde, middelmatige en ernstige nierinsufficiëntie zijn de gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijden respectievelijk 8,15 uur, 6,90 uur en 7,61 uur.

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

Alcohol
De gelijktijdige consumptie van alcohol leidt tot een belankrijke vermindering van de klaring van brotizolam (1,85 ml/min/kg tegenover 2,19 ml/min/kg), een toename van de piekplasmaspiegels (5,3 ng/ml tegenover 4,3 ng/ml) en een verlengde uiteindelijke eliminatiehalfwaardetijd (5,2 uur tegenover 4,4 uur).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat, maïszetmeel - natriumzetmeelglycolaat - microkristallijne cellulose - magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Gebruik Lendormin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking achter "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleine witte tablet met breukstreep en bedrukt met "13 A".
Doos met 30 tabletten in doordrukstrips. Ziekenhuisverpakking met 300 tabletten in doordrukstrips. Ziekenhuisverpakking in monodoses.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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 SComm
Arnaud Fraiteurlaan 15-23
1050 Brussel

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

BE130855

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 20.03.1985
B. Datum van laatste verlenging: 20.11.2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:

26/05/2025

1