

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lormetazepam Sandoz 1 mg tabletten
Lormetazepam Sandoz 2 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lormetazepam Sandoz 1 mg tabletten:

Elke tablet bevat 1,00 mg lormetazepam
Hulpstoffen met bekend effect:
Elke tablet bevat 86,40 mg lactosemonohydraat.

Lormetazepam Sandoz 2 mg tabletten:

Elke tablet bevat 2,00 mg lormetazepam.
Hulpstoffen met bekend effect:
Elke tablet bevat 86,40 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Lormetazepam Sandoz 1 mg:

Ronde, witte tabletten met een breukstreep aan één kant.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Lormetazepam Sandoz 2 mg tabletten:

Ronde, witte tabletten met een breukstreep aan beide kanten.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Korte behandeling van insomnie.
Benzodiazepines zijn alleen geïndiceerd als de stoornis ernstig, invaliderend is of extreem veel hinder veroorzaakt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering en de duur van de behandeling moeten individueel worden bepaald. De laagste efficiënte dosering moet gedurende een zo kort mogelijke tijd worden voorgeschreven. Doorgaans is dat enkele dagen tot twee weken met een maximum van vier weken, de tijd van geleidelijke verlaging van de dosering inbegrepen.

Volwassenen: 0,5 mg tot 1,5 mg voor het slapengaan. Daarna mag de initiële dosering in individuele gevallen zo nodig worden verhoogd tot 2 mg.

Ouderen: de lagere dosering voor volwassenen is te verkiezen bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

Lormetazepam mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zonder een zorgvuldige beoordeling van de noodzaak voor de behandeling.

Bij patiënten met milde tot matige chronische ademhalingsinsufficiëntie of bij patiënten met leverstoornissen moet een dosisvermindering in overweging worden genomen.

De tabletten moeten met een kleine hoeveelheid vloeistof worden ingenomen voor het slapengaan.

4.3 Contra-indicaties

Lormetazepam Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor benzodiazepines of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- myasthenia gravis
- ernstige ademhalingsinsufficiëntie (bijvoorbeeld ernstig chronisch obstructief longlijden), slaapapneusyndroom
- acute intoxicatie met alcohol, slaapmiddelen, pijnstillers of psychotrope farmaca (neuroleptica, antidepressiva, lithium)
- ernstige leverinsufficiëntie
- zwangerschap en borstvoeding (zie ook 4.6 “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding”).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Duur van behandeling

De duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn (zie ook 4.2 “Dosering en wijze van toediening”). Over het algemeen varieert dat van enkele dagen tot twee weken met een maximum van vier weken, de tijd nodig om de medicatie geleidelijk stop te zetten inbegrepen.

Het kan nuttig zijn de patiënt in te lichten als de behandeling wordt gestart, dat ze van beperkte duur zal zijn, en duidelijk uit te leggen hoe de dosering geleidelijk zal worden verlaagd.

De behandeling mag nooit worden verlengd zonder herevaluatie van de patiënt.

Voor meer informatie over het gebruik bij patiënten jonger dan 18 jaar zie rubriek 4.2 “Dosering en wijze van toediening”.

Tolerantie

Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan een verlies van efficiëntie wat de slaapverwekkende effecten betreft optreden.

De patiënten moeten weten dat, aangezien hun tolerantie voor andere stoffen die het CZS onderdrukken, zal verminderen in aanwezigheid van lormetazepam, die substanties moeten worden vermeden ofwel in een lagere dosering moeten worden ingenomen.

Afhankelijkheid

Gebruik van lormetazepam en andere benzodiazepines kan leiden tot de ontwikkeling van lichamelijke en psychische afhankelijkheid. Het risico op afhankelijkheid stijgt met de dosis en de duur van de behandeling; het is ook groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of geneesmiddelenmisbruik. Daarom moet het gebruik bij individuen met een voorgeschiedenis van alcoholisme of geneesmiddelenmisbruik worden vermeden. Er is melding gemaakt van misbruik van benzodiazepines.

Afhankelijkheid kan leiden tot onttrekkingssymptomen, vooral als de behandeling ineens wordt stopgezet. Daarom **moet het geneesmiddel altijd geleidelijk worden verlaagd**.

Symptomen die werden gerapporteerd na stopzetting van benzodiazepines, omvatten hoofdpijn, spierpijn, angst, spanning, depressie, insomnie, rusteloosheid, verwardheid, prikkelbaarheid, zweten en optreden van “reboundfenomenen”, waarbij de symptomen die hebben geleid tot behandeling met benzodiazepines, in sterkere vorm recidiveren. Die symptomen zijn soms moeilijk te onderscheiden van de oorspronkelijke symptomen waarvoor het geneesmiddel werd voorgeschreven.

De volgende symptomen zijn beschreven in ernstige gevallen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, oorsuizen, verdoofd gevoel en tintelingen in de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, lawaai en lichamelijk contact, onwillekeurige beweging, braken, hallucinaties en convulsies. Convulsies treden vaker op bij patiënten met een voorafbestaande epileptische aandoening of patiënten die andere geneesmiddelen innemen die de epilepsiedrempel verlagen, zoals antidepressiva.

Gebruik van kortwerkende benzodiazepines in sommige indicaties kan resulteren in het optreden van onttrekkingssymptomen bij therapeutische plasmaconcentraties, vooral bij gebruik van hoge doses.

Dat is weinig waarschijnlijk met lormetazepam omdat zijn eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 10 uur is (zie rubriek 5.2 “Farmacokinetische eigenschappen”).

Overschakeling op Lormetazepam Sandoz na gebruik van benzodiazepines die significant langer werken gedurende lange tijd en/of in hoge dosering, kan echter resulteren in het optreden van onttrekkingssymptomen.

Reboundinsomnie en angst

Er werd een voorbijgaand syndroom beschreven, waarbij de symptomen die hebben geleid tot de behandeling, in sterkere mate recidiveren bij stopzetting van de behandeling.

Aangezien het risico op onttrekkingssymptomen groter is na plotselinge stopzetting van de behandeling, wordt aangeraden om de dosering geleidelijk te verlagen voor het geneesmiddel definitief wordt stopgezet.

De patiënt moet op de hoogte worden gebracht van de mogelijkheid van reboundfenomenen om de schrik te verminderen mochten dergelijke symptomen optreden na stopzetting van de medicatie (zie ook rubriek 4.8 “Bijwerkingen”).

Amnesie

Benzodiazepines kunnen een anterograde amnesie veroorzaken. Deze aandoening treedt meestal op tijdens de eerste uren na toediening van het product. Om het verwante risico te verkleinen, moeten de patiënten ervoor zorgen dat ze gedurende 7-8 uur ononderbroken kunnen slapen (zie ook rubriek 4.8 ‘Bijwerkingen’).

Psychiatrische en paradoxale reacties

Benzodiazepines kunnen reacties veroorzaken zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, wanen, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere bijwerkingen op het gedrag. In dat geval moet de behandeling worden onderbroken.

Die reacties treden vaker op bij kinderen en ouderen en bij patiënten met een organisch hersensyndroom.

Een voorafbestaande depressie kan worden ontmaskerd tijdens behandeling met benzodiazepines. Bij die patiënten kan zelfmoord in de hand worden gewerkt (zie ook rubriek 4.8 “Bijwerkingen”).

Specifieke patiëntengroepen

- *Pediatrische patiënten*

Ingeval van insomnia mag Lormetazepam niet toegediend worden aan patiënten jonger dan 18 jaar zonder een zorgvuldige evaluatie van de noodzaak tot de behandeling. De duur van de behandeling moet bovendien zo kort mogelijk worden gehouden (zie rubriek 4.2 ‘Dosering en wijze van toediening’).

- *Oudere patiënten*

Benzodiazepines kunnen het risico op vallen verhogen wegens bijwerkingen zoals ataxie, spierzwakte, duizeligheid, sufheid en vermoeidheid; daarom wordt aanbevolen oudere patiënten met de nodige voorzichtigheid te behandelen.

Oudere patiënten moeten een lagere dosering krijgen (zie rubriek 4.2 “Dosering en wijze van toediening”).

- *Patiënten met spinale ataxie of cerebellaire ataxie*

Lormetazepam moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met spinale ataxie of cerebellaire ataxie (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

- *Patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie*

Het wordt ook aanbevolen dat een lagere dosis wordt gebruikt bij patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie gezien het verwante risico op ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.2 “Dosering en wijze van toediening” en rubriek 4.3. “Contra-indicaties”).

- *Patiënten met leverfalen*

Verhoogde systemische blootstelling is waargenomen bij patiënten met leverfalen. Derhalve moet een dosisreductie worden overwogen (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

Er zijn slechts beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar van een enkele dosis Lormetazepam bij patiënten met mild tot matig leverfalen. De verminderde plasmaklaring bij deze patiënten leidt tot gemiddeld een tweevoudige toename van de plasmaconcentratie en systemische blootstelling (AUC). Er zijn echter geen farmacokinetische gegevens beschikbaar van klinische studies die herhaalde dosering van Lormetazepam in deze patiëntengroep hebben onderzocht.

Het is raadzaam dat patiënten met ernstig leverfalen met voorzichtigheid worden behandeld omdat benzodiazepines encefalopathie kunnen veroorzaken.

- *Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie*

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van lormetazepam aan patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie.

Lormetazepam en andere benzodiazepines worden niet als eerstelijns therapie aanbevolen bij een psychotische aandoening.

Lormetazepam en andere benzodiazepines mogen niet alléén worden gebruikt voor de behandeling van angst bij een depressie (risico op zelfmoord) of voor de behandeling van slaapstoornissen in samenhang met een depressie.

• **Andere waarschuwingen**

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame hereditaire problemen van galactose-intolerantie, Lactasedeficiëntie (deficiëntie die wordt waargenomen bij bepaalde populaties in Lapland) of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

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

Sommige patiënten die benzodiazepines innamen, hebben een bloeddyscrasie ontwikkeld en sommige hebben een stijging van de leverenzymen ontwikkeld. Een periodieke controle van het bloedbeeld en de leverfunctie wordt aanbevolen als herhaalde behandelingskuren klinisch noodzakelijk worden geacht.

Hoewel hypotensie maar zelden is opgetreden, is voorzichtigheid geboden bij toediening van benzodiazepines aan patiënten bij wie een daling van de bloeddruk zou kunnen leiden tot cardiovasculaire of cerebrovasculaire complicaties. Dat is vooral van belang bij oudere patiënten.

Abusus van benzodiazepines is gerapporteerd.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een nauwekamerhoekglaucoom.

Risico's bij gelijktijdig gebruik van opioïden:

Gelijktijdig gebruik van lormetazepam en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Gezien die risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals lormetazepam met opioïden worden voorbehouden voor patiënten bij wie er geen alternatieve behandelingsopties mogelijk zijn. Als er wordt beslist om lormetazepam samen met opioïden voor te schrijven, dan moet de laagste werkzame dosis worden gebruikt gedurende een zo kort mogelijke tijd (zie ook de algemene doseringsaanbevelingen in rubriek 4.2).

De patiënten moeten strikt worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Het verdient dan ook sterk aanbeveling om patiënten en hun verzorgers (indien van toepassing) te vragen om op die symptomen te letten (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer alcohol en andere middelen die een remmende werking uitoefenen op het centraal zenuwstelsel worden toegediend, wordt het effect van benzodiazepines versterkt.

Gelijktijdige inname met alcohol wordt niet aangeraden. Men moet voornamelijk bij oudere mensen extra voorzichtig zijn met geneesmiddelen die de ademhaling onderdrukken zoals opioïden (analgetica, hoestonderdrukkers, substitutiebehandeling).

Lormetazepam moet met voorzichtigheid worden toegediend in combinatie met andere middelen die een remmende werking uitoefenen op het centraal zenuwstelsel. Het remmende effect op het centraal zenuwstelsel kan worden versterkt bij gelijktijdige toediening van antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica /sedativa, bepaalde antidepressiva, opioïden, anti-epileptica, anesthetica en sedatieve H1-antihistaminica.

Bij gebruik van narcotische analgetica, kan ook een versterking van de euforie optreden. Dit kan leiden tot een hoger risico van psychische afhankelijkheid.

Interacties tussen benzodiazepines en andere klassen van geneesmiddelen, zoals bètablokkers, cardiale glycosiden, methylxanthines, orale contraceptiva en verschillende antibiotica (bv. rifampicine) werden gemeld. Patiënten die gelijktijdig bètablokkers, cardiale glycosiden, methylxanthines, orale contraceptiva en antibiotica gebruiken, moeten met de nodige voorzichtigheid behandeld worden, vooral bij aanvang van de behandeling met lormetazepam.

Toediening van theofylline of aminofylline kan de sedatieve effecten van benzodiazepines waaronder lormetazepam verminderen.

Gelijktijdige toediening van clozapine kan meer sedatieve effecten, meer speekselsecretie en ataxie veroorzaken.

Opioïden:

Gelijktijdig gebruik van sedatieve geneesmiddelen zoals benzodiazepines of verwante geneesmiddelen zoals lormetazepam met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden wegens het additief onderdrukkend effect op het CZS. De dosering en de duur van het gelijktijdige gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Als algemene richtlijn mag lormetazepam niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, de arbeid of de periode van borstvoeding.

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen

Als het product wordt voorgeschreven aan een vrouw die kinderen kan krijgen, moet zij de raad krijgen om contact op te nemen met haar arts om de behandeling stop te zetten als ze zwanger wil worden of als ze vermoedt dat ze zwanger is.

Zwangerschap

Als het product toch om strikt medische redenen wordt toegediend tijdens de late fase van de zwangerschap of tijdens de arbeid in hoge doses, kunnen effecten op de pasgeborene worden verwacht, zoals hypothermie, hypotonie en matige ademhalingsdepressie.

Zuigelingen van moeders die chronisch benzodiazepines innamen tijdens de latere fase van de zwangerschap, hebben misschien lichamelijke afhankelijkheid ontwikkeld en kunnen een zeker risico lopen op ontwikkeling van een onttrekkingssyndroom in de postnatale periode.

Borstvoeding

Aangezien benzodiazepines in de moedermelk worden uitgescheiden, mogen ze niet worden gegeven aan moeders die borstvoeding geven.

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

Lormetazepam is slaapverwekkend. Het kan het reactie- en concentratievermogen verstoren en amnesie veroorzaken, vooral bij de start van de behandeling en na verhoging van de dosering. De sufheid kan ook aanhouden de ochtend na toediening van het geneesmiddel. Het is niet raadzaam te rijden of machines te gebruiken waarbij speciale aandacht of concentratie vereist is, voordat het zeker is dat het vermogen om die activiteiten te verrichten niet wordt beïnvloed.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij aanvang van de behandeling kunnen de volgende bijwerkingen optreden: slaperigheid overdag, emotionele stoornis, flauwvallen, verwarring, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, spierzwakte, ataxie en dubbel zicht. Deze reacties verdwijnen gewoonlijk met herhaalde toediening.

De vaakst waargenomen bijwerkingen bij patiënten die worden behandeld met Lormetazepam zijn hoofdpijn, sedatie en angst.

De meest ernstige bijwerkingen die worden waargenomen bij patiënten die worden behandeld met Lormetazepam zijn angio-oedeem, volbrachte zelfmoord en poging tot zelfmoord, die gewoonlijk verband houden met het maskeren van reeds bestaande depressie.

Getabelleerde lijst met bijwerkingen

De waargenomen bijwerkingen met Lormetazepam worden in de tabel hieronder weergegeven. Ze zijn geïnclassificeerd volgens systeem/orgaanklassen. De meest geschikte MedDRA-terminologie wordt gebruikt om een bepaalde reactie te beschrijven met de synoniemen en daarmee verband houdende aandoeningen.

Bijwerkingen uit klinisch onderzoek (bij 852 patiënten; toegediende dosis: 0,5 mg tot 3 mg lormetazepam) geïnclassificeerd volgens hun frequenties.

De bijwerkingen die werden gemeld na het in de handel brengen en waarvoor er geen frequentie geschat kon worden, staan vermeld onder 'frequentie onbekend'.

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen opgegeven in dalende volgorde van ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld in klinisch onderzoek of na het in de handel brengen bij patiënten behandeld met Lormetazepam

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)	Frequentie onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen		Angio-oedeem*	
Psychische stoornissen		Angst Afgenomen libido	Volbrachte zelfmoord (maskeren van bestaande depressie)* Zelfmoordpogingen (maskeren van bestaande depressie)* Acute psychose§ Hallucinaties§ Afhankelijkheid Depressie (maskeren van bestaande depressie)* Delirium§ Onttrekkingssyndroom (rebound insomnia) § Agitatie§ Agressie§ Prikkelbaarheid§ Rusteloosheid§ Woedeaanvallen§ Nachtmerries§ Abnormaal gedrag§ Emotionele stoornis
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid§ Sedatie Somnolentie§ Aandachtstoornis Amnesie§	Verwarring Afgenomen bewustzijn Ataxie§ Spierzwakte§

		Gezichtsstoornis Sprakstoornis Dysgeusie Bradyfrenie	
Hartaandoeningen		Tachycardie	
Maag- darmstelselaandoeningen		Braken Misselijkheid Pijn in de bovenbuik Constipatie Droge mond	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus	Urticaria Exantheem
Nier- en urine-wegaandoeningen		Mictiestoornis	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie Hyperhydrose	Vermoeidheid§
Traumatisch letsel, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			

*) Levensbedreigende en/of fatale gevallen werden gemeld

§) Zie rubriek “Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Afhankelijkheid

Het gebruik van Lormetazepam en andere benzodiazepines kan leiden tot de ontwikkeling van lichamelijke en psychische afhankelijkheid.

Zodra er zich lichamelijke afhankelijkheid heeft ontwikkeld, kan een plotselinge stopzetting van de behandeling gepaard gaan met onttrekkingsymptomen. Die kunnen bestaan in uitgesproken angst, spanning, rusteloosheid, verwarring, prikkelbaarheid, hoofdpijn of spierpijn. In ernstige gevallen zijn de volgende symptomen gemeld: derealisatie, depersonalisatie, hallucinaties, paresthesie in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, lawaai en lichamelijk contact, hyperacusis en epileptische aanvallen.

Voor meer informatie over afhankelijkheid/onttrekkingsyndroom zie rubriek “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”.

Psychische stoornissen

Rebound insomnia kan optreden wanneer de behandeling wordt stopgezet (zie 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Psychische en paradoxale bijwerkingen: wanneer Lormetazepam wordt gebruikt, kunnen reacties optreden zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, delirium, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychose, ongepast abnormaal gedrag of ander afwijkend gedrag.

Het gebruik van benzodiazepines, waaronder Lormetazepam, kan een reeds bestaande depressie maskeren. Dit kan bij deze patiënten aanleiding geven tot zelfmoord. Lormetazepam moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met depressie.

Zenuwstelselaandoeningen

Amnesie: Lormetazepam kan anterograde amnesie veroorzaken.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Zoals met andere benzodiazepines is een overdosering van lormetazepam niet levensbedreigend tenzij in combinatie met andere stoffen die het CZS onderdrukken (waaronder alcohol).

Bij de klinische aanpak van een overdosering met onverschillig welk geneesmiddel, moet altijd rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat de patiënt misschien meerdere producten heeft ingenomen, en dat ademhalingsdepressie, zelden coma en zeer zelden de dood kunnen optreden. Er moet bijzondere aandacht worden besteed aan de respiratoire en cardiovasculaire functies als de patiënt intensieve zorg nodig heeft.

De symptomen van een lichte lormetazepamintoxicatie zijn sufheid, vermoeidheid, symptomen van ataxie en gezichtsstoornissen. Orale inname van hogere doses kan een diepe slaap tot bewusteloosheid, ademhalingsdepressie en hypotensie veroorzaken.

Patiënten met lichtere symptomen van intoxicatie moeten worden geobserveerd terwijl ze slapen.

Na een overdosering van lormetazepam of andere benzodiazepines moet braken worden opgewekt (binnen één uur) als de patiënt bewust is, of moet een maagspoeling worden uitgevoerd met bescherming van de luchtwegen als de patiënt bewusteloos is. Als het geen zin heeft om de maag te ledigen, moet actieve kool worden gegeven om de absorptie te verminderen.

Een overdosering van benzodiazepines uit zich doorgaans in een wisselende mate van onderdrukking van het centrale zenuwstelsel gaande van sufheid tot coma. In matige gevallen treden symptomen op zoals sufheid, verwardheid en lethargie. In ernstiger gevallen kunnen de symptomen zijn: ataxie, hypotonie, hypotensie, ademhalingsdepressie, zelden coma en zeer zelden de dood;

Flumazenil kan worden gebruikt als antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hypnotica en sedativa: benzodiazepines, ATC-code: N05C D06

Lormetazepam heeft een hoge affiniteit voor specifieke bindingsplaatsen in het centrale zenuwstelsel. Die benzodiazepinereceptoren vertonen een nauwe functionele relatie met de receptoren voor de remmende neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA). Als benzodiazepinereceptoragonist versterkt lormetazepam de GABA-erge remming van de activiteit van de distale neuronen. Dat effect uit zich farmacologisch in de vorm van een anxiolytisch, anti-epileptisch, spierontspannend en sedatief-hypnotisch effect.

Lormetazepam verkort de slaaplatentieperiode, verlaagt het aantal keren dat de patiënt 's nachts wakker wordt, en verlengt de duur van de slaap. De anxiolytische en spierontspannende effecten kunnen nuttig zijn tijdens de pre- en postoperatieve periode.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lormetazepam wordt volledig geabsorbeerd uit de tablet. Absorptie vindt plaats met een halfwaardetijd van 0,5 tot 0,9 uur. Maximale plasmaconcentraties van 6 ng/ml worden bereikt 1,5 uur na orale toediening van één tablet van 1 mg lormetazepam. Zodra de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) is bereikt, daalt de concentratie in twee fasen met een halfwaardetijd van respectievelijk 2 tot 2,5 uur voor de eerste fase en ongeveer 10 uur voor de tweede fase.

Lormetazepam bindt zich sterk aan plasma-albumine. Ongeacht de concentratie bedraagt de vrije fractie in het plasma 8,6%. De metabole klaring was 3,6 ml/min/kg. Lormetazepam wordt vrijwel uitsluitend gemetaboliseerd door conjugatie met glucuronzuur. Lormetazepamglucuronide bindt zich niet aan de benzodiazepinereceptoren; het is de belangrijkste en enige metaboliet die in het plasma wordt teruggevonden en die bijna uitsluitend in de urine wordt uitgescheiden. Minder dan 6% van de toegediende dosis wordt teruggevonden als N-demethylormetazepamglucuronide uitsluitend in de urine. De excretiesnelheid werd geraamd voor één fase, waarbij een halfwaardetijd van 13,6 uur werd berekend. 86% van de toegediende dosis werd in de urine teruggevonden. De renale klaring van lormetazepamglucuronide was ongeveer 0,65 ml/min/kg.

De farmacokinetiek van lormetazepam is lineair binnen een dosering van 1 tot 3 mg. Er werden geen geslachtsgebonden farmacokinetische verschillen gevonden voor lormetazepam. Er werden kleine verschillen gevonden tussen oudere vrijwilligers en jonge vrijwilligers. Die verschillen waren: een lagere plasmaklaring, een langere halfwaardetijd van de terminale eliminatiefase in plasma en hogere plasmaconcentraties in evenwichtstoestand. De eliminatie van lormetazepamglucuronide uit het plasma verliep significant trager in de oudere populatie ($t_{1/2} = 20$ uur) dan bij jonge proefpersonen ($t_{1/2} = 12$ uur).

Er worden geen medicamenteuze interacties met betrekking tot de eiwitbinding verwacht. Er werden geen interacties verwacht of gevonden met cimetidine in biotransformatie fase I.

Volgens berekeningen zal hooguit 0,35% van de dagdosis van lormetazepam die een moeder krijgt die borstvoeding geeft, de pasgeborene bereiken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering waren er geen aanwijzingen van intolerantiereacties als gevolg van therapeutisch gebruik van lormetazepam.

Bij onderzoek van het carcinogeen potentieel werd geen tumorigeen effect waargenomen.

In *in-vitro*- en *in-vivo* studies van genotoxische effecten waren er geen aanwijzingen van een mutageen potentieel op somatische of kiemcellen bij de mens.

In dierexperimenteel onderzoek van de effecten op de vruchtbaarheid, de embryonale ontwikkeling, de worp en de borstvoeding en op de ontwikkeling en het voortplantingsvermogen van het nageslacht waren er geen aanwijzingen van bijwerkingen. Er zijn met name geen teratogene effecten te verwachten bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Povidon K-25
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Lormetazepam Sandoz 1 mg tabletten en Lormetazepam Sandoz 2 mg tabletten:
60 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Pvc/pvdc/aluminium blisterverpakkingen.

Lormetazepam Sandoz 1 mg tabletten zijn te verkrijgen in verpakkingen met 14 tabletten, 30 tabletten (normale verpakking) en 500 tabletten (ziekenhuisverpakking).

Lormetazepam Sandoz 2 mg tabletten zijn te verkrijgen in verpakkingen met 14, 20 en 30 tabletten (normale verpakking) en 500 tabletten (ziekenhuisverpakking).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

BELGIË (alleen voor Lormetazepam Sandoz 1 mg en 2 mg tabletten)
Sandoz nv/sa
Telecom Gardens, Medialaan 40,
B-1800 Vilvoorde - België

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

BE434253
BE434262

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 06/2021