

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flunitrazepam EG 1 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Flunitrazepam EG bevat 1 mg flunitrazepam.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 53 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen: zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Ronde, platte tabletten met een breukstreep.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Korte-termijnbehandeling van slapeloosheid, wanneer de slapeloosheid ernstig of invaliderend is of als de patiënt er zwaar onder lijdt.

Slapeloosheid gebonden aan depressie vormt geen indicatie voor Flunitrazepam.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet zo kort mogelijk zijn. In het algemeen varieert de behandelingsduur van enkele dagen tot 2 weken, met een maximum van 4 weken inclusief de periode van afbouwen. In bepaalde gevallen is een verlenging van de maximale behandelingsduur nodig; vooraleer deze beslissing te nemen, is het nodig om de patiënt te herevalueren. De medicatie moet genomen worden juist voor het slapen gaan.

Dosering:

Volwassenen en vanaf 16 jaar: 0,5 – 1 mg per dag

Oudere personen: 0,5 mg per dag. In bijzondere omstandigheden kan de dosis verhoogd worden tot 1 mg per dag.

De dosis kan aangepast worden in functie van elk geval apart. Begin de behandeling met de laagste aangeraden dosis. De dosis kan progressief verhoogd worden tot het optimale effect bereikt wordt. De maximale dosis mag niet overschreden worden.

Patiënten met leverproblemen moeten een lagere dosis krijgen (0,5 mg).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere benzodiazepines of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige myastenie.
- Ernstige ademhalingsinsufficiëntie.

- Kinderen.
- Ernstig leverfalen.
- Slaapapneusyndroom.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Tolerantie

Een bepaalde vermindering van doeltreffendheid van Flunitrazepam kan voorkomen na enkele weken regulier gebruik wat betreft de hypnotische effecten.

Verslaving

Het gebruik van benzodiazepines en analoge medicatie kan leiden tot een lichamelijke en psychische afhankelijkheid ten opzichte van deze producten. Het risico van verslaving neemt toe bij verhoging van de dosis en de duur van de behandeling; de kans op verslaving is groter bij mensen met een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik en toxicomanie.

Wanneer de fysieke verslaving zich ontwikkelt, kan een bruske stopzetting van de behandeling gepaard gaan met ontwenningsverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit: hoofdpijn, spierpijn, extreme vermoeidheid, spanning, nervositeit, verwarring en irritatie. In ernstige gevallen kunnen volgende symptomen zich manifesteren: de realisatie, depersonalisatie, hyperacousie, verdoving van gevoelens, prikkeling van de extremiteiten, hypergevoeligheid aan licht, lawaai en fysiek contact, hallucinaties of epileptische aanvallen.

Rebound-insomnia

Een voorbijgaand syndroom, waarbij de symptomen waarvoor men de benzodiazepines of analoge substanties nam intenser terug verschijnen, kan voorkomen bij het stoppen van de hypnotische behandeling. Andere reacties kunnen tevens voorkomen, zoals verandering van het humeur, angst en nervositeit. Omdat het risico op het voorkomen van dervings- en reboundsymptomen groter is als men bruusk stopt, is het aangeraden om de dosis gradueel af te bouwen.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling is best zo kort mogelijk (zie: 'Dosering en wijze van toediening') en mag niet langer duren dan 4 weken inbegrepen de periode waarbij de dosis afgebouwd wordt. Een verlenging van de behandeling langer dan deze periode mag niet beslist worden zonder de situatie te herevalueren. Het is aangeraden de bloedformule en de leverfunctie te controleren tijdens een langdurige behandeling. Het kan nuttig zijn om de patiënt te informeren vanaf het begin van de behandeling dat deze gelimiteerd is en om de patiënt uit te leggen hoe precies de dosis progressief zal worden afgebouwd. Bovendien is het belangrijk dat de patiënt zich bewust is van het feit dat er een terugval kan zijn teneinde de angst te minimaliseren die erin zou kunnen resulteren als deze zich voor zou doen bij het stoppen van de behandeling.

Er bestaan indicaties dat, ingeval van gebruik van benzodiazepines met korte werking, ontwenningsverschijnselen reeds kunnen voorkomen tijdens het interval tussen het nemen van de medicatie, vooral wanneer de dosis verhoogd wordt.

Amnesie

De benzodiazepines kunnen een anterograde amnesie uitlokken. Dit fenomeen komt het meeste voor enkele uren na het innemen van het medicament; bijgevolg, om het risico te reduceren, moet de patiënt zorgen dat hij kan slapen gedurende 7 à 8 uren zonder gestoord te worden (zie 'Bijwerkingen').

Paradoxe en psychiatrische reacties

Reacties zoals nervositeit, agitatie, irritatie, agressiviteit, delirium, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychotische symptomen, ontoerekeningsvatbaarheid en andere veranderingen van het gedrag kunnen voorkomen bij het gebruik van benzodiazepines. Als dat moest voorvallen, mag je de behandeling stoppen. Oudere mensen zijn gevoeliger voor deze reacties.

Risico van gelijktijdig gebruik van opioïden:

Gelijktijdig gebruik van Flunitrazepam EG en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient het gelijktijdig voorschrijven van sedativa zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen zoals Flunitrazepam EG met opioïden te worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als beslist wordt Flunitrazepam EG gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dient de laagste effectieve dosis te worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook de algemene dosisaanbeveling in rubriek 4.2).

De patiënten dienen van nabij te worden gevolgd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen de patiënten en hun zorgverleners te informeren (waar toepasselijk) dat zij zich van deze symptomen bewust moeten zijn (zie rubriek 4.5).

Specifieke categorie van patiënten

Bij oudere personen: zie 'de dosering en wijze van toediening'. Een lagere dosis wordt aangeraden bij patiënten die leiden aan chronische luchtwegaandoeningen omwille van het risico van een respiratoire depressie. Voorzichtigheid is ook geboden bij personen met antecedenten van hartinsufficiëntie.

Benzodiazepines zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie omdat ze het verschijnen van een encefalopathie kunnen bevorderen.

Benzodiazepines worden niet aangeraden voor de behandeling van psychoses. Zij moeten niet enkel gebruikt worden voor de behandeling van de depressie of van de angst geassocieerd met de depressie (risico voor zelfmoord bij deze patiënten).

Benzodiazepines zullen enkel gebruikt worden met de grootste omzichtigheid bij patiënten die een verleden hebben van alcoholmisbruik of toxicomanie.

Hulpstof

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Consumeren van alcohol wordt afgeraden. Wanneer het product gebruikt wordt samen met alcohol, kan het sedatief effect worden versterkt. Dit beïnvloedt het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

Het is belangrijk rekening te houden met depressieve agentia voor het centraal zenuwstelsel. Er is versterking van het depressieve effect van het centrale zenuwstelsel in associatie met: antipsychotica (neuroleptica), andere hypnotica, anxiolytica/sedatieven, antidepressieve agentia, narcotische verdovingsmiddelen, anti-epilepsie middelen, anesthetica en anti-histaminica.

In het geval van narcotische analgetica kan zich ook een versterking voordoen van euforie, aanleiding gevend tot een verhoging van de psychische verslaving.

Het gelijktijdig toedienen van valproïnezuur verhoogt het risico van psychose.

Producten die bepaalde leverenzymen inhiberen of induceren, meer bepaald cytochroom P450, -zoals de orale contraceptiva, disulfiram, cimetidine, isoniazide, propranolol, fenytoïne en rifampycine-, kunnen de activiteit van benzodiazepines en analoge geneesmiddelen versterken of verzwakken.

Theofylline is een antagonist van het farmacologisch effect van de benzodiazepines.

Opioïden:

Het gelijktijdige gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of daaraan verwante geneesmiddelen zoals Flunitrazepam EG met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden ten gevolge van het additieve kalmerende effect op het centrale zenuwstelsel. De dosering en duur van het gelijktijdige gebruik dient te worden beperkt (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Flunitrazepam mag niet gebruikt worden tijdens zwangerschap en borstvoeding gezien de insufficiëntiegegevens om de veiligheid te evalueren van het gebruik in die situaties. Als het medicament voorgeschreven is voor een vrouw die plant zwanger te worden, moet zij geïnformeerd worden dat ze contact op moet nemen met haar behandelende arts om het gebruik te onderbreken als zij een kind wenst of als ze mogelijk al zwanger is.

Als voor dringende medische redenen het Flunitrazepam toegediend wordt tijdens de laatste fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling, moet men zich door de farmacologische werking van het product verwachten aan effecten op de pasgeborene zoals: hypothermie, hypotonie, moeilijkheden bij het zuigen; matige respiratoire depressie.

Bovendien kunnen kinderen van moeders die chronisch benzodiazepines hebben genomen tijdens de laatste stadia van de zwangerschap, fysiek verslaafd geraken en ontwenningssymptomen vertonen tijdens de postnatale periode.

Benzodiazepines zouden niet mogen gebruikt worden tijdens borstvoeding aangezien ze doorgegeven worden via de moedermelk.

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

Wegens een vermindering van de waakzaamheid is voorzichtigheid geboden voor personen die een voertuig besturen of gevaarlijke tuigen hanteren, voornamelijk tijdens de aanpassingsperiode van de posologie.

4.8 Bijwerkingen

Immuunsysteemaandoeningen

- *In zeldzame gevallen*: agranulocytose.

Psychische stoornissen

- *Meest gerapporteerde bijwerkingen*: slaperigheid, verwarring, opwinding, misbruik. Anterograde amnesie kan voorkomen bij therapeutische dosissen, het risico verhoogt met de dosis. Een fysieke verslaving kan voorkomen.
- *Minder frequent gerapporteerde bijwerkingen*: paradoxale reacties zoals nervositeit, irritatie, agressiviteit, delirium, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychoses, ontoerekeningsvatbaarheid en andere gedragsveranderingen zijn gekend zoals meestal het geval is bij het gebruik van benzodiazepines en analoge substanties. Deze reacties kunnen zeer ernstig zijn bij Flunitrazepam. Oudere personen zijn hiervoor gevoeliger. Een reeds bestaande depressie kan ontmaskerd worden tijdens het gebruik van benzodiazepines. Ongeschikte gedragingen kunnen samengaan met fenomenen van amnesie (zie: 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'). Tevens kunnen verminderde emoties en libido wijzigingen geobserveerd worden.

Zenuwstelselaandoeningen

- *Meest gerapporteerde bijwerking*: vermindering van vigilantie.
- *Minder frequent gerapporteerde bijwerkingen*: duizeligheid, hoofdpijn en ataxie.

Oogaandoeningen

- *Minder frequent gerapporteerde bijwerking*: diplopie.

Lever- en galaandoeningen

- *In zeldzame gevallen*: levercholestase met geelzucht.

Huid- en onderhuidaandoeningen

- *Minder frequent gerapporteerde bijwerking*: huiduitslag.

Bot-, skeletspierstelsel en bindweefselstoornissen

- *Minder frequent gerapporteerde bijwerking*: spierzwakte.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

- *In zeldzame gevallen*: stoornissen in de maandstonden en ovulatie, abnormale zwelling van de borsten.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

- *Meest gerapporteerde bijwerkingen*: overgevoelighedsreactie zoals uitslag, oedeem van Quincke en hypotensie. Een ontwenningssyndroom kan verschijnen als men de behandeling plots

stopt, zelfs bij therapeutische dosis (zie: ‘Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik’).

- *Minder frequent gerapporteerde bijwerking*: vermoeidheid.

Vermindering van emoties en vigilantie, verwarring, vermoeidheid, hoofdpijn, duizelingen, spierzwakte, ataxie en diplopie komen vooral voor tijdens het begin van de behandeling en verdwijnen in de loop van de tijd.

Bruusk stoppen van de behandeling bij chronisch gebruik kan een terugval 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de website: www.fagg.be.

4.9 Overdosering

Zoals voor de andere benzodiazepines is een overdosis Flunitrazepam niet dodelijk, tenzij ze samen genomen worden met alcohol of andere agentia die het centraal zenuwstelsel deprimeren. De intoxicatie kan eveneens het leven in gevaar stellen in geval van een onderliggende pathologie. Men mag niet vergeten bij de behandeling van elke overdosis dat verschillende producten mogelijk tegelijkertijd werden ingenomen. Na een overdosis met orale benzodiazepines is een maagspoeling met bescherming van de bovenste luchtwegen gebruikelijk ingeval van recente inname (1 uur) als de patiënt bewusteloos is. Als de patiënt bij bewustzijn is en ingeval van recente inname (1 uur) is het gebruikelijk de patiënt te laten braken. Als er geen enkel voordeel is om de maag te ledigen, kan men actieve koolstof toedienen om de absorptie te reduceren. Specifieke aandacht zal besteed worden aan respiratoire en cardiovasculaire functies in intensieve zorgen.

Een overdosis benzodiazepines manifesteert zich gewoonlijk door een depressie van het centrale zenuwstelsel op verschillende manieren gaande van slaperigheid tot coma. In de lichte gevallen zal men slaperigheid observeren, mentale verwarring en lethargie. Bij de ernstigste gevallen zullen de symptomen zijn: ataxie, hypotonie, hypotensie, respiratoire depressie, zelden coma en zeer zelden fatale afloop. Flumazenil wordt aangewezen in geval van ernstige intoxicatie met coma of respiratoire insufficiëntie, zijn gebruik is gecontra-indiceerd als men tevens tricyclische antidepressiva, medicatie die convulsies tot gevolg heeft, neemt, of bij afwijking van het ECG zoals verlenging van QRS- of QT-interval (die doet vermoeden dat er tevens tricyclische antidepressiva werden genomen).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: benzodiazepine derivaten, ATC-code: N05CD03

Flunitrazepam is een benzodiazepine en bezit een complete agonistische werking en heeft een sterke affiniteit voor de centrale benzodiazepinereceptoren, met een voorkeur voor de BZ2-receptoren t.o.v. de BZ1-receptor. Flunitrazepam heeft anxiolytische, anticonvulsieve en sedatieve eigenschappen en veroorzaakt vertraging van psychomotoriek, geheugenverlies, spierontspanning en slaap.

De effecten van benzodiazepines zijn het gevolg van de versterking van de neurale inhibitie van de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA) na orale toediening.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Flunitrazepam wordt snel en volledig geresorbeerd na orale toediening.

De maximale concentratie (C max) voor een orale dosis van 1 mg is 6.1 à 10.9 ng/ml, en verschijnt na een tijdsverloop van 1.21 ± 0.8 uur (T max).

Flunitrazepam wordt bijna volledig gemetaboliseerd. De belangrijkste metaboliëten zijn 7-aminoflunitrazepam (inactief) en N-desmethyl-flunitrazepam. Deze laatste bezit een bepaalde activiteit maar is minder actief dan de oorspronkelijke substantie, en deze blijft onder de effectieve minimale concentratie bij evenwicht.

De eliminatie-halfwaardetijd:

t ½ van eliminatie:	16 – 35 uur: moedersubstantie
t ½ van langzame distributie:	2 – 4 uur: moedersubstantie
t ½ van de actieve metaboliët:	23 – 33 uur

Het distributie volume is 3.3 – 5.5 l/kg. Flunitrazepam is voor 78% proteïne gebonden. Het wordt uitgescheiden via de urine in de vorm van vrije en geconjugeerde metaboliëten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen gegevens beschikbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose monohydraat
Gepregelatiniseerd zetmeel
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
PB 20801 (Briljantblauw FCF (E133), lactose monohydraat)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15-25°C).
Bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Opaak PVC/Alu Blisterverpakking met 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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

BE179514

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 16/08/2006

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2018

Datum van herziening van de tekst: 09/2018