

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Flurazepam CF 15</i> , capsules 13,7 mg	RVG 56480	
<i>Flurazepam CF 30</i> , capsules 27,4 mg	RVG 56481	
Flurazepam		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flurazepam CF 15, capsules 13,7 mg
Flurazepam CF 30, capsules 27,4 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Flurazepam CF 15:

Elke capsule bevat 13,7 mg flurazepam overeenkomend met 15 mg flurazepammonohydrochloride.
Hulpstof met bekend effect: lactose.

Flurazepam CF 30:

Elke capsule bevat 27,4 mg flurazepam overeenkomend met 30 mg flurazepammonohydrochloride.
Hulpstoffen met bekend effect: lactose en briljant zwart BN (E151).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard

Flurazepam CF 15:

Grijs/ivoorkleurige capsule, maat 4, met opdruk '15'. De capsule bevat een wit poeder.

Flurazepam CF 30:

Zwart/grijze capsule, maat 4, met opdruk '30'. De capsule bevat een wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Slaapstoornissen

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

Gewoonlijk 30 mg voor het slapengaan.

Zonodig kan de dosering variëren tussen 15 en 60 mg, afhankelijk van de ernst van de aandoening en de individuele reactie van de patiënt.

Verzwakte patiënten en patiënten met een gestoorde nier- of leverfunctie dienen met 15 mg te beginnen en vervolgens dient de dosis aan de individuele reactie te worden aangepast.

Ook ouderen dienen met een lagere dosering dan de gebruikelijke dosering te worden behandeld (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Tijdens het begin van de behandeling dient de patiënt regelmatig te worden gecontroleerd om zo nodig door verlaging van de dosering of vermindering van de toedieningsfrequentie overdosering door cumulatie te voorkomen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2021	Authorisation	Disk: JW/015769	Rev. 8.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Flurazepam CF 15 , capsules 13,7 mg	RVG 56480	
Flurazepam CF 30 , capsules 27,4 mg	RVG 56481	
Flurazepam		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

Flurazepam dient een half uur voor het slapengaan te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor benzodiazepinen.
- Myasthenia gravis.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Indien flurazepam wordt gebruikt als er minder dan 7-8 uur beschikbaar is om te slapen, dient de patiënt gewaarschuwd te worden dat de kans op anterograde amnesie (ook bij normale doseringen) gedurende enige tijd veel groter is.

Benzodiazepinen potentiëren de werking van andere sederende middelen en alcohol (zie 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie). Het is derhalve noodzakelijk de patiënt hiervoor te waarschuwen.

Risico bij gelijktijdig gebruik van opioïden:

Gelijktijdige gebruik van Flurazepam CF en opioïden kan resulteren in sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dienen sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals Flurazepam CF, alleen gelijktijdig met opioïden te worden voorgeschreven indien er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden zijn. Indien besloten wordt om Flurazepam CF, gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dan dient de laagst mogelijke effectieve dosis te worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook de algemene doseringsadviezen in rubriek 4.2).

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).

Specifieke patiëntengroepen:

Flurazepam dient niet bij kinderen te worden toegepast zonder dat de noodzaak daartoe zeer zorgvuldig is nagegaan, de behandelingsduur moet tot het uiterste worden beperkt. Paradoxe reacties komen bij kinderen en oudere patiënten vaker voor: onrust, opwinding, prikkelbaarheid, woedeaanvallen en hallucinaties.

Patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis dienen bij voorkeur te worden behandeld met benzodiazepinen met een korte tot middellange eliminatiehalfwaardetijd en bovendien met een lagere dan de gebruikelijke dosering. Dezelfde zorg geldt voor patiënten met een chronische respiratoire insufficiëntie met hypercapnie wegens de kans op ademhalingsdepressie, vooral 's nachts, of tijdens acute verslechtering van de aandoening (zie rubriek 4.2).

Vallen

Het gebruik van benzodiazepinen, waaronder Flurazepam CF, is in verband gebracht met een verhoogd risico op vallen. Mogelijk wordt het vallen veroorzaakt door bijwerkingen van benzodiazepinen zoals ataxie, spierzwakte, duizeligheid, somnolentie en vermoeidheid. Het risico op vallen is hoger bij oudere patiënten en als een hogere dosering dan de aanbevolen dosering wordt gebruikt (zie rubriek 4.2).

Afhankelijkheid:

Chronisch gebruik van benzodiazepinen kan aanleiding geven tot het ontstaan van fysieke en psychische afhankelijkheid van het product. Hierom dient de behandeling met een benzodiazepine als slaapmiddel te worden beperkt tot 1-2 weken, ten hoogste 2 maanden, aangezien de kans op afhankelijkheid op korte termijn klein is.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2021	Authorisation	Disk: JW/015769	Rev. 8.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Flurazepam CF 15 , capsules 13,7 mg	RVG 56480	
Flurazepam CF 30 , capsules 27,4 mg	RVG 56481	
Flurazepam		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

Na het ontstaan van fysieke afhankelijkheid gaat het staken van de behandeling gepaard met het optreden van onthoudingsverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit: hoofd- en spierpijn, extreme angst en spanning, slaapstoornissen, rusteloosheid, verwardheid en geïrriteerdheid. In ernstige gevallen doen zich de volgende symptomen voor: depersonalisatie, derealisatie, hyperacusis, doof gevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties en epileptische aanvallen. Aangezien de kans op onthoudingsverschijnselen groter is na abrupt staken van de behandeling en na langdurig gebruik van hoge doses, is het noodzakelijk de behandeling uitsluitend te beëindigen door een geleidelijke (in de loop van enkele weken) verlaging van de dosering.

Rebound slapeloosheid:

Een eerste symptoom van het ontstaan van afhankelijkheid, vooral bij slaapstoornissen, is het optreden van "rebound"-verschijnselen, waarbij de symptomen die aanleiding hebben gegeven tot de behandeling met een benzodiazepine in versterkte mate terugkeren. De behandeling is dan niet te vroeg beëindigd. Het verdient ook in deze situatie aanbeveling de dosering zo mogelijk uitsluitend te verlagen en na het staken 10-14 dagen af te wachten voordat men beoordeelt of hervatting van de behandeling noodzakelijk is. Het is belangrijk de patiënten op het optreden van "rebound"-fenomenen voor te bereiden om ongerustheid zoveel mogelijk te voorkomen.

Benzodiazepinen zijn niet effectief als enige behandeling bij het optreden van psychosen.

Zij dienen eveneens met de grootste terughoudendheid te worden toegepast bij patiënten met alcohol- en/of drugmisbruik in de anamnese, in het verband met het optreden of voortzetten van lichamelijke afhankelijkheid.

Hulpstoffen

Flurazepam CF bevat lactose en natrium.

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

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

Flurazepam CF 30 bevat briljant zwart BN (E151)

Briljant zwart BN (E151) kan allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Potentiëring met alcohol en psychotrope farmaca, zoals antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica en anaesthetica. Bij narcotische analgetica kan echter ook een potentiëring van de euforie optreden, die kan leiden tot een versterking van de psychische afhankelijkheid.

De werking van flurazepam kan worden versterkt door farmaca, die bepaalde leverenzymen remmen, zoals cimetidine en hormonale anticonceptiva.

Opioiden:

Het gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals Flurazepam CF met opioiden verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden door het additief dempende effect op het centraal zenuwstelsel. De dosering en de duur van de gelijktijdige behandeling moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van flurazepam in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om een mogelijke schadelijkheid te kunnen beoordelen. Ook dierproeven geven onvoldoende aanwijzingen

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2021	Authorisation	Disk: JW/015769	Rev. 8.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Flurazepam CF 15 , capsules 13,7 mg	RVG 56480	
Flurazepam CF 30 , capsules 27,4 mg	RVG 56481	
Flurazepam		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Het gebruik van flurazepam tijdens de zwangerschap dient derhalve te worden vermeden.

Op grond van farmacologische werkzaamheid kunnen effecten (hypothermie, hypotonie en matige ademhalingsdepressie) op het kind worden verwacht; derhalve dient toepassing tijdens de baring te worden vermeden.

Benzodiazepinen gaan over in de moedermelk. Het geven van borstvoeding tijdens het gebruik van deze stoffen wordt daarom ontraden.

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

Personen die uit hoofde van hun functioneren bij voortdurend goed moeten kunnen waarnemen, waakzaam moeten zijn om de juiste beslissingen te kunnen nemen en de beschikking moeten hebben over de volledige motoriek van hun ledematen, moeten worden gewaarschuwd dat hun capaciteiten in deze worden beïnvloed door sedatie, amnesie en spierverslapping.

4.8 Bijwerkingen

Zoals geldt voor alle benzodiazepinen, kunnen de volgende bijwerkingen optreden:

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Gewichtstoename

Psychische stoornissen

Afvlakking van het gevoel. Dit verschijnsel kan zich vooral voordoen tijdens het begin van de behandeling en verdwijnt doorgaans na voortgezet gebruik.

Bij daartoe gevoelige personen kan tijdens het gebruik een onopgemerkte depressie duidelijk worden. Chronisch gebruik (van vooral hoge doses) kan aanleiding geven tot het ontstaan van fysieke afhankelijkheid: staken van de behandeling kan dan tot onthoudingsverschijnselen en "rebound"-fenomenen aanleiding geven (zie rubriek 4.4).

Zenuwstelselaandoeningen

Slaperigheid overdag, verminderde waakzaamheid, verwardheid, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid en ataxie. Deze verschijnselen kunnen zich vooral voordoen tijdens het begin van de behandeling en verdwijnen doorgaans na voortgezet gebruik.

Anterograde amnesie kan optreden bij therapeutische doseringen en dit neemt toe bij hogere doseringen. Men dient hiermee rekening te houden bij te vroeg ontwaken (zie ook rubriek 4.4).

Vooraf bij kinderen en oudere patiënten kunnen zich paradoxale reacties voordoen (zie ook rubriek 4.4).

Oogaandoeningen

Diplopie (dubbelzien). Dit verschijnsel kan zich vooral voordoen tijdens het begin van de behandeling en verdwijnt doorgaans na voortgezet gebruik.

Maagdarmstelselaandoeningen

Constipatie, opwekking van de eetlust, misselijkheid, braken, slikstoornissen en diarree.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Huidreacties.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Spierzwakte. Dit verschijnsel kan zich vooral voordoen tijdens het begin van de behandeling en verdwijnt doorgaans na voortgezet gebruik.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2021	Authorisation	Disk: JW/015769	Rev. 8.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Flurazepam CF 15 , capsules 13,7 mg	RVG 56480	
Flurazepam CF 30 , capsules 27,4 mg	RVG 56481	
Flurazepam		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

Verminderd libido.

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Vallen (frequentie onbekend) (zie rubriek 4.2 en 4.4).

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.

4.9 Overdosering

Hoewel een overdosis van alleen flurazepam over het algemeen geen levensbedreiging zal vormen, zal men steeds aan de mogelijkheid moeten denken dat er verscheidene agentia werden ingenomen, waaronder alcohol en barbituraten. De behandeling zal hierop moeten worden afgestemd.

Behandeling

De behandeling bij het optreden van coma is hoofdzakelijk symptomatisch, waarbij complicaties zoals asfyxie door het achteruitzakken van de tong of aspiratie van de maaginhoud dienen te worden voorkomen.

Intraveneuze vloeistofoediening is nuttig om uitdroging te vermijden.

Vooral bij combinatie met andere sedativa is ondersteuning van vitale functies van belang. Cave ademhalingsdepressie. Maagspoeling kort na ingestie is zinvol, tenzij men zeker weet dat niet meer dan ten hoogste tienmaal de dagdosis is ingenomen, waarna actieve kool in combinatie met een laxans kan worden achtergelaten.

Wanneer bekend is dat een zeer grote hoeveelheid is ingenomen kan dit ook na lange tijd nog effect hebben. Geforceerde diurese of hemodialyse is van weinig nut.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: benzodiazepinen, ATC code: N05CD01

Werking

Flurazepam behoort tot de groep van benzodiazepinen. Flurazepam heeft hypnotische eigenschappen. Daarnaast bezit flurazepam sedatieve, spierverslappende en anticonvulsieve werkingen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Flurazepam wordt na orale toediening snel en bijna volledig geabsorbeerd ($\pm 100\%$).

Distributie

Na herhaalde toediening van orale dosis van 15 mg per dag zijn steady-state concentraties in plasma van N-desalkylflurazepam variërend van 30 tot 150 $\mu\text{g/l}$ (gem. 80 $\mu\text{g/l}$) gemeld.

De steady-state plasmaspiegels werden 7 tot 10 dagen na herhaalde toediening bereikt.

Flurazepam N-desalkylflurazepam en N-(2-hydroxyethyl) flurazepam zijn voor respectievelijk 97, 98 en 90% gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2021	Authorisation	Disk: JW/015769	Rev. 8.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Flurazepam CF 15 , capsules 13,7 mg	RVG 56480	
Flurazepam CF 30 , capsules 27,4 mg	RVG 56481	
Flurazepam		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

Ongeveer 70% van een dosis wordt via first-pass metabolisme in de lever omgezet. Slechts sporen van flurazepam worden kunnen in het bloed worden aangetoond, aangezien het snel wordt omgezet in 2 actieve metabolieten N-desalkylflurazepam en N-(2-hydroxyethyl)flurazepam.

Excretie

De plasma eliminatie halfwaardetijden van de metabolieten N-desalkylflurazepam en N-(2-hydroxyethyl)flurazepam bedragen 47-100 uur en 10-20 uur respectievelijk, terwijl voor flurazepam zelf een halfwaarde van slechts 2 tot 3 uur is gemeld.

Het grootste deel van flurazepam wordt uitgescheiden via de urine in de vorm van metabolieten (60% van de dosis binnen 48 uur) met ongeveer 40% van de dosis als een glucuronide/sulfaat conjugaat van N-(2-hydroxyethyl)flurazepam en ongeveer 4% als geconjugeerd N-desalkyl-3-hydroxyflurazepam en geconjugeerd flurazepam-N-yl azijnzuur. Een kleine hoeveelheid van een dosis (9%) wordt uitgescheiden in de faeces.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzondere gegevens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Flurazepam CF 15

Capsule-inhoud: lactose, microkristallijne cellulose (E460), natriumcarboxymethylzetmeel, povidon K90, magnesiumstearaat (E470b) en colloïdaal watervrij silica (E551)

Capsulewand: gelatine, titaandioxide (E171), erythrosine (E127), zwart ijzeroxide (E172) en chinolinegeel (E104).

De capsules zijn voorzien van rode inktopdruk die o.a. bevat: schellak (E904), rood ijzeroxide (E172), sojalecithine (E322) en antifoam DC1510.

Flurazepam CF 30

Capsule-inhoud: lactose, microkristallijne cellulose (E460), natriumcarboxymethylzetmeel, povidon K90, magnesiumstearaat (E470b) en colloïdaal watervrij silica (E551)

Capsulewand: gelatine, titaandioxide (E171), briljant zwart BN (E151), erythrosine (E127) en zwart ijzeroxide (E172).

De capsules zijn voorzien van rode inktopdruk die o.a. bevat: schellak (E904), rood ijzeroxide (E172), sojalecithine (E322) en antifoam DC1510.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid bekend.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in de oorspronkelijke verpakking.

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2021	Authorisation	Disk: JW/015769	Rev. 8.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Flurazepam CF 15 , capsules 13,7 mg	RVG 56480	
Flurazepam CF 30 , capsules 27,4 mg	RVG 56481	
Flurazepam		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flurazepam CF 15 en 30, capsules:

PVC/Al blisterverpakking: 10 capsules in een strip, verpakt in veelvouden van 10 capsules in een kartonnen doos.

Eenheidsafleververpakking (EAV): 50 capsules.

Polypropyleen tablettencontainer met polyethyleen deksel: 100, 300, 500 en 1000 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 56480 Flurazepam CF 15, capsules 13,7 mg
RVG 56481 Flurazepam CF 30, capsules 27,4 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 februari 1986

Datum van verlenging van de vergunning: 24 februari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 19 juli 2021

Department of Regulatory Affairs	Date: 07-2021	Authorisation	Disk: JW/015769	Rev. 8.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------