1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Flunitrazepam CF 1 mg, tabletten
Flunitrazepam CF 2 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Flunitrazepam CF bevat 1 of 2 mg flunitrazepam per tablet.

Hulpstof met bekend effect: lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten

Flunitrazepam CF 1 mg, tabletten zijn witte tot lichtgele, ronde tabletten met een diameter van 7 mm en aan één zijde een breukstreep.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Flunitrazepam CF 2 mg, tabletten zijn witte tot lichtgele, ronde tabletten met een diameter van 9 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurende behandeling van slaapstoornissen, die ernstig of invaliderend zijn of ernstig leed veroorzaken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Flunitrazepam CF, tabletten zijn alleen bestemd voor gebruik door volwassenen.

Standaarddosering
De aanbevolen dosering voor volwassenen is 0,5 - 1 mg per dag, in uitzonderlijke gevallen mag de dosering verhoogd worden tot 2 mg.

De behandeling moet met de laagste dosis worden begonnen. De maximum dosering mag niet worden overschreden.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling moet zo beperkt mogelijk worden gehouden. In het algemeen varieert de behandelingsduur van enkele dagen tot twee weken, met een maximum van ongeveer vier weken waarin dan de geleidelijke vermindering van de dosering is inbegrepen.
In bepaalde gevallen kan het nodig zijn de behandeling voort te zetten langer dan de gestelde maximum behandelingsduur. Een dergelijke voortzetting van de behandeling mag niet plaatsvinden zonder een herbeoordeling van de toestand van de patiënt.

Het kan nuttig zijn om de patiënt bij het begin van de behandeling te informeren dat de behandeling een beperkte duur zal hebben en het is tevens nuttig nauwkeurig uit te leggen op welke wijze de dosering geleidelijk verminderd zal worden. Het is belangrijk dat de patiënt bewust is van de mogelijkheid van reboundverschijnselen, om zo mogelijke ongerustheid te voorkomen in die gevallen dat dat soort verschijnselen optreedt als de behandeling wordt beëindigd. Er zijn aanwijzingen dat bij gebruik van benzodiazepinen met een korte werkingsduur, onthoudingsverschijnselen kunnen optreden binnen het aanbevolen doseringsinterval, met name wanneer de dosis hoog is (zie rubriek 4.4).

Ouderen
Ouderen dienen de helft van de aanbevolen dosering voor volwassenen te krijgen.

Patiënten met leverinsufficiëntie
Patiënten met leverinsufficiëntie dienen een verlaagde dosering te krijgen.

Patiënten met respiratoire insufficiëntie
Patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie dienen een verlaagde dosering te krijgen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening
Voor oraal gebruik.
De tabletten moeten worden ingenomen direct voor het slapengaan.

4.3 Contra-indicaties

- Myasthenia gravis
- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, benzodiazepinen of voor (één van) de hulpstoffen
- Ernstige respiratoire insufficiëntie
- Slaapapneu
- Kinderen
- Ernstige leverinsufficiëntie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het wordt niet aanbevolen om benzodiazepinen te gebruiken als primaire behandeling van psychotische aandoeningen.

Risico bij gelijktijdig gebruik van alcohol/centraal zenuwstelsel dempende middelen (waaronder opioïden):
Gelijktijdig gebruik van Flunitrazepam CF met alcohol en/of centraal zenuwstelsel dempende middelen (waaronder opioïden) kan de klinische werking van flunitrazepam versterken en resulteren in sedatie,

respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dienen sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals Flunitrazepam CF, alleen gelijktijdig met opioïden te worden voorgeschreven indien er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden zijn. Indien besloten wordt om Flunitrazepam 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).

Alcohol- of drugsmisbruik in de anamnese
Flunitrazepam CF moet zeer voorzichtig worden toegepast bij patiënten met een historie van alcohol- of drugsmisbruik (zie rubriek 4.5).

Overgevoeligheid
Overgevoeligheidsreacties zoals rash, angio-oedeem of hypotensie kunnen optreden in daarvoor gevoelige patiënten.

Tolerantie
Een afname van de slaapverwekkende effectiviteit van kortwerkende benzodiazepinen kan mogelijk optreden na herhaalde toediening gedurende enkele weken.

Rebound-slapeloosheid
Bij het staken van een behandeling met slaapmiddelen kan een voorbijgaand syndroom optreden, waarbij de symptomen die aanleiding geven tot de behandeling met een benzodiazepine of een op benzodiazepine gelijkende stof, in versterkte mate terugkeren. Dit kan ook gepaard gaan met andere reacties waaronder stemmingswisselingen, angst en rusteloosheid.
Omdat het risico op onthoudings- en reboundverschijnselen hoger is na een abrupt staken van de behandeling, wordt aangeraden om de dosering geleidelijk te verlagen.

Geheugenverlies
Bij gebruik van benzodiazepinen kan anterograde amnesie optreden. Dit gebeurt meestal enkele uren na inname van het geneesmiddel. Om risico hierop te voorkomen moet de patiënt er ook zeker van zijn dat er een ononderbroken slaaptijd van 7-8 uur beschikbaar is na inname (zie rubriek 4.8).

Psychiatrische en "paradoxale" reacties
Het is bekend dat de volgende reacties kunnen optreden bij gebruik van benzodiazepinen: rusteloosheid, opwinding, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanideeën, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychoses, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen. Indien deze reacties optreden moet de behandeling gestaakt worden. De reacties kunnen redelijk ernstig zijn met dit middel en de kans erop is groter bij ouderen.

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

Geneesmiddelenmisbruik en -afhankelijkheid

Afhankelijkheid
Chronisch gebruik van benzodiazepinen of op benzodiazepine gelijkende stoffen kan leiden tot lichamelijke of geestelijke afhankelijkheid van deze middelen, zelfs bij therapeutische dosering (zie rubriek 4.8). Het risico op het ontstaan van afhankelijkheid neemt toe met de dosering en de duur van de behandeling; de kans op afhankelijkheid is ook groter bij patiënten met een verleden van alcohol- en/of drugsmisbruik.

Om het risico op afhankelijkheid te minimaliseren, moeten benzodiazepinen alleen voorgeschreven worden na zorgvuldige evaluatie van de indicatie en voor een zo kort mogelijke behandelingsduur. De noodzaak van vervolgbehandeling moet adequaat worden geëvalueerd.

Staken van de behandeling
Als er eenmaal lichamelijke afhankelijkheid is ontwikkeld, dan zal een abrupt staken van de behandeling gepaard gaan met onthoudings- en reboundverschijnselen. Deze verschijnselen kunnen bestaan uit hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid, prikkelbaarheid en rebound-slapeloosheid.
In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: depersonalisatie, derealisatie, hyperacusis, doof gevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties en epileptische aanvallen.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis
Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een leverfunctiestoornis.

Respiratoire functiestoornis
Een verlaagde dosering wordt aanbevolen bij patiënten met respiratoire insufficiëntie, in verband met het risico op respiratoire depressie.

Ouderen
Benzodiazepinen moeten met voorzichtigheid worden toegepast bij ouderen, in verband met het risico op sedatie en/of de spierverslappende werking, welke kunnen leiden tot val. De consequenties hiervan zijn vaak ernstig in deze populatie.
Bij ouderen met organische hersenveranderingen en bij verzwakte patiënten moet de dosering zorgvuldig worden gekozen in verband met verhoogde geneesmiddelengevoeligheid.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het gelijktijdig gebruik van Flunitrazepam CF met geneesmiddelen die invloed hebben op het centrale zenuwstelsel kan leiden tot een additief dempend effect op het centraal zenuwstelsel (antipsychotica, neuroleptica, hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica (opioïden), anti-epileptica, anesthetica en sederende antihistaminica).
Een verhoogd risico op sedatie, respiratoire depressie, versterkte werking op hemodynamiek, coma en overlijden kan plaatsvinden als Flunitrazepam CF gelijktijdig wordt gebruikt met centraal-depressieve middelen, waaronder alcohol. De dosering en de duur van de gelijktijdig behandeling moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4). Alcoholgebruik moet vermeden worden bij patiënten die Flunitrazepam CF gebruiken (zie rubriek 4.4). Zie ook rubriek 4.9 voor waarschuwingen omtrent andere centraal-depressieve middelen, waaronder alcohol.

Bij narcotische analgetica kan ook een verhoging van de euforie optreden, die kan leiden tot een toename van de psychische afhankelijkheid.

Moleculen die bepaalde leverenzymen remmen (met name cytochroom P450) kunnen de werking van benzodiazepinen en op benzodiazepinen gelijkende stoffen verhogen. Een mogelijke interactie met krachtige CYP3A4-remmers (inclusief, maar niet beperkt tot de middelen hieronder) kan niet uitgesloten worden.

Azoolantimycotica: fluconazol, ketoconazol, itraconazol
Cimetidine
HIV-proteaseremmers
Gemfibrozil ("proliferator-activated receptor α" agonist)
Macrolide antibiotica: erytromycine, claritromycine, telitromycine
Nefazodon (SNRI)
Statines
Verapamil (Ca^{2+}-antagonist)
Grapefruitsap

Flunitrazepam CF kan gelijktijdig met orale antidiabetica en anticoagulantia worden gegeven.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van flunitrazepam tijdens de zwangerschap en bij het geven van borstvoeding bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te kunnen beoordelen.

Zwangerschap
Indien het middel wordt voorgeschreven aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd moet de patiënte erop gewezen worden om overleg te plegen met haar arts over het staken van de behandeling als ze denkt zwanger te zijn of zwanger wil worden.

Hoewel de placentaire overdracht klein is na een enkelvoudige dosering, moet langdurige toediening vermeden worden in het laatste trimester van de zwangerschap.
Indien, om zwaarwegende medische redenen, flunitrazepam wordt voorgeschreven aan het einde van de zwangerschap of tijdens de weeën, kunnen, op grond van de farmacologische werking van flunitrazepam, effecten op het pasgeboren kind worden verwacht, zoals hypothermie, hypotonie en matige ademhalingsdepressie.
Ook moet rekening worden gehouden met het optreden van onthoudingsverschijnselen bij pasgeboren kinderen waarvan de moeder aan het einde van de zwangerschap chronisch benzodiazepinen heeft gebruikt, omdat deze kinderen lichamelijke afhankelijkheid hebben ontwikkeld (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding
Omdat flunitrazepam overgaat in de moedermelk moet het middel niet worden voorgeschreven aan vrouwen die borstvoeding geven.

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

Sedatie (zie rubriek 4.5), geheugenstoornis, verslapping van de concentratie en spierverslapping kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen negatief beïnvloeden. Onvoldoende slaap kan de kans op vermindering van de alertheid verhogen (zie rubriek 4.5).

Patiënten moeten gewaarschuwd worden over het drinken van alcohol tijdens het gebruik van dit middel, aangezien ongewenste effecten wederzijds versterkt kunnen worden.

4.8 Bijwerkingen

De meeste bijwerkingen komen vooral tijdens het begin van de behandeling voor en verdwijnen gewoonlijk na voortgezet gebruik.

De frequentie van onderstaande bijwerkingen is niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen
Overgevoeligheidsreacties, waaronder rash, angio-oedeem en hypotensie.

Psychische stoornissen
Verwardheid, emotionele stoornis, libidostoornis.

Bestaande depressie kan zich manifesteren.

Paradoxale reacties zoals rusteloosheid, opwinding, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanideeën, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychoses, onaangepast gedrag en andere gedragsstoornissen.

Fysieke afhankelijkheid: abrupt staken van de behandeling kan gepaard gaan met onthoudings- en reboundverschijnselen (zie rubriek 4.4).

Misbruik.

Zenuwstelselaandoeningen
Slaperigheid overdag, hoofdpijn, duizeligheid, verminderde waakzaamheid, ataxie. Anterograde amnesie kan voorkomen bij therapeutische dosering, het risico neemt toe bij hogere doseringen. Geheugenstoornis en onaangepast gedrag kunnen aan elkaar gerelateerd zijn (zie rubriek 4.4).

Hartaandoeningen
Hartfalen, hartstilstand.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Respiratoire depressie.

Oogaandoeningen
Diplopie.

Maagdarmstelselaandoeningen
Verstopping, misselijkheid, braken, slikstoornissen, diarree.

Huid- en onderhuidaandoeningen
Huidreacties.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Spierzwakte.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Vermoeidheid.

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties
Val, botbreuken.

Endocriene aandoeningen
Ovulatieremming.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Opwekking van de eetlust.

Onderzoeken
Gewichtstoename.

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

Symptomen
Benzodiazepinen veroorzaken gewoonlijk sufheid, ataxie, dysartrie en nystagmus.
Een overdosering met Flunitrazepam CF alleen is zelden levensbedreigend, maar kan leiden tot areflexie, apnoe, hypotensie, cardio-respiratoire depressie en coma. Als sprake is van coma, duurt deze gewoonlijk enkele uren, maar het kan langdurig en cyclisch zijn, met name bij ouderen. Ademhalingsdepressie door benzodiazepinen kan ernstiger zijn bij patiënten met een aandoening van het ademhalingsstelsel.

Benzodiazepinen versterken de effecten van andere middelen die het centraal zenuwstelsel beïnvloeden, waaronder alcohol.

Behandeling
De vitale kenmerken van de patiënt moeten gemonitord worden en afhankelijk van de toestand van de patiënt moeten ondersteunende maatregelen worden getroffen. Patiënten hebben mogelijk met name symptomatische behandeling nodig voor cardio-respiratoire of centraal-zenuwstelseleffecten.

Verdere absorptie moet worden voorkomen middels een geschikte behandeling, bijvoorbeeld met geactiveerde kool binnen 1 tot 2 uur. Als geactiveerde kool wordt gebruikt bij suffe patiënten moeten de

luchtwegen vrij gehouden worden. In geval van inname van meerdere middelen, kan maagspoeling overwogen worden; echter niet als routinemaatregel.

Als de demping van het centrale zenuwstelsel ernstig is, kan het gebruik van flumazenil, een benzodiazepineantagonist, overwogen worden. Dit middel moet alleen toegediend worden onder strenge monitoring. Omdat het middel een korte halfwaardetijd heeft (ongeveer een uur), moeten patiënten geobserveerd worden nadat de werking van flumazenil verdwenen is. Flumazenil moet met extreme voorzichtigheid worden gebruikt in geval van inname van middelen die de drempel voor toevallen verlagen (bijv. tricyclische antidepressiva). Raadpleeg de productinformatie van flumazenil voor verdere informatie omtrent correct gebruik van dit middel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: benzodiazepinederivaten, ATC-code: N05CD03

Flunitrazepam is een volle benzodiazepineagonist met een grote affiniteit voor de centrale benzodiazepinebindingsplaats.
Het vertoont een voorkeur voor BZ2 ten opzichte van BZ1 receptoren. Het heeft anxiolytische, anticonvulsieve en sedatieve effecten. Het vertraagt de psychomotore activiteit, leidt tot geheugenverlies en spierverslapping en induceert slaap.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Flunitrazepam wordt snel en vrijwel volledig geabsorbeerd na orale toediening. De maximale plasmaconcentratie wordt bereikt, na inname van een 1 mg dosis, na T_{max} = 1,21 ± 0,8 uur. De maximale plasmaconcentratie in dit geval bedraagt 6,1 - 10,9 ng/ml.
Flunitrazepam wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd. De belangrijkste metabolieten zijn 7-aminoflunitrazepam (inactieve metaboliet) en N-desmethyl-flunitrazepam. De laatst genoemde metaboliet vertoont een activiteit die kleiner is dan die van flunitrazepam; terwijl de plasmaspiegels ervan beneden de minimale effectieve concentratie blijven in steady state.
De eliminatiehalfwaardetijd voor flunitrazepam bedraagt 16 - 35 uur, de halfwaardetijd voor een langzame distributie bedraagt 2 - 4 uur. De halfwaardetijd van de actieve metaboliet bedraagt 23 - 33 uur. Het distributievolume bedraagt 3,3 - 5,5 l/kg. Flunitrazepam is voor 78% gebonden aan plasma-eiwitten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, microkristallijne cellulose (E460a), talk (E553b) en magnesiumstearaat (E470b).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tablettencontainer met 30, 50, 100, 200, 250, 300 of 1000 tabletten.
Blisterverpakking verpakt in veelvouden van 10 tabletten in een kartonnen doosje.
Eenheidsafleveringsverpakking, blisterverpakking, 50 tabletten in een kartonnen doosje.

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

RVG 57032, Flunitrazepam CF 1 mg, tabletten
RVG 57033, Flunitrazepam CF 2 mg, tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 1988
Datum verlenging van de vergunning: 20 september 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 19 juli 2021.