

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Lendormin® 0,25 mg  
Tabletten**

Brotizolam

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG**1 Tablette Lendormin 0,25 mg enthält  
0,25 mg Brotizolam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tabletten (weiße bis fast weiße, runde, beidseitig flach gewölbte Tablette mit Facettenrand; eine Seite mit Prägung 13A/Teilkerbe/13A; andere Seite mit Firmensymbol).

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Lendormin 0,25 mg wird angewendet bei Erwachsenen zur kurzzeitigen Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen.

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, beträgt die übliche Dosis ½ - 1 Tablette pro Tag (entsprechend 0,125 - 0,25 mg Brotizolam).

Die Behandlung sollte mit ½ Tablette (entsprechend 0,125 mg Brotizolam) beginnen. Entsprechend der individuellen Ansprechbarkeit kann die Dosis von ½ Tablette ausreichend sein (entsprechend 0,125 mg Brotizolam). Die maximale Dosis von 1 Tablette Lendormin 0,25 mg pro Tag (entsprechend 0,25 mg Brotizolam) sollte wegen der erhöhten Gefahr von unerwünschten zentralnervösen Nebenwirkungen nicht überschritten werden.

**Besondere Patientengruppen**

Bei folgenden Patientengruppen sollte eine Dosisreduktion auf ½ Tablette pro Tag in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4):

- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 5.2)
- Ältere und geschwächte Patienten (siehe Abschnitt 5.2)
- Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz mit Hyperkapnie wegen des Risikos einer Atemdepression, insbesondere in der Nacht (siehe Abschnitt 4.3)

Die Tabletten können zu diesem Zweck in 2 gleich große Hälften geteilt werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung in der Regel nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

**Kinder und Jugendliche**

Lendormin 0,25 mg darf bei Kindern bis zum 18. Lebensjahr nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Art der Anwendung

Lendormin 0,25 mg soll direkt vor dem Schlafengehen mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden. Die Einnahme sollte nicht auf vollen Magen erfolgen, um den Wirkungseintritt und die Wirkungsdauer nicht zu beeinträchtigen.

Es besteht auch die Möglichkeit, die Tablette im Mund unter der Zunge zergehen zu lassen.

Eine ausreichende Schlafdauer muss gewährleistet sein, um das Risiko von Beeinträchtigungen des Reaktionsvermögens (Verkehrstüchtigkeit) am folgenden Morgen zu mindern. Nach Tabletteneinnahme sollte deshalb die Möglichkeit für eine Schlafzeit von 7 - 8 Stunden bestehen.

Dauer der Behandlung

Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Im Allgemeinen beträgt sie wenige Tage bis maximal 2 Wochen. Das Absetzen des Medikaments sollte schrittweise und individuell erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass als Folge des Absetzens die Schlafstörungen zunächst verstärkt wieder auftreten können, in seltenen Fällen dabei auch Unruhe und Spannungszustände.

In besonderen Fällen kann eine Behandlung länger als 2 Wochen notwendig sein; dies sollte aber nur nach erneuter Überprüfung des Zustandes des Patienten erfolgen.

**4.3 Gegenanzeigen**

Lendormin 0,25 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Brotizolam, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis
- schwerer respiratorischer Insuffizienz
- Schlaf-Apnoe-Syndrom
- schwerer Leberinsuffizienz
- Abhängigkeitsanamnese (Alkohol, Arzneimittel, Drogen)
- akuter Alkohol-, Schlafmittel-, Schmerzmittel- (Opiat) sowie Psychopharmakavergiftung (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium)
- Schwangerschaft
- Stillzeit
- Kindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr (Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht untersucht)
- Seltener angeborener Unverträglichkeit gegen einen Bestandteil des Arzneimittels (siehe Abschnitt 4.4).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung****Psychosen**

Benzodiazepine sollten nicht zur alleinigen Behandlung von Psychosen angewendet werden.

Benzodiazepine sind nicht geeignet zur alleinigen Behandlung von schwerer Depression und sollten nicht als alleinige Therapie

zur Behandlung von Angststörungen im Zusammenhang mit schwerer Depression angewendet werden, da bei solchen Patienten Suizidgefahr besteht. Bei Anwendung an schwer depressiven und suizidalen Patienten müssen angemessene Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Eine vorbestehende Depression kann demaskiert werden.

Während der Behandlung mit Benzodiazepinen können, insbesondere bei älteren Patienten, psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen auftreten. Bei Auftreten von Unruhezuständen, Agitiertheit, Erregbarkeit, Wutausbrüchen, Albträumen, verstärkter Schlaflosigkeit, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten, Delirium und anderen Verhaltensstörungen sollte das Arzneimittel abgesetzt werden.

**Abhängigkeit**

Chronische Anwendung von Benzodiazepinen kann zur Entwicklung einer physischen und psychischen Abhängigkeit führen. Das Risiko für eine Abhängigkeit steigt mit der Dosis und Dauer der Behandlung. Ein erhöhtes Risiko besteht außerdem bei Patienten mit Alkohol- und Medikamentenabusus oder Drogenmissbrauch in der Anamnese. Bei Vorliegen einer physischen Abhängigkeit wird der Behandlungsabbruch von Entzugssymptomen begleitet. Dazu können Kopf- und Muskelschmerzen, schwere Angst- und Spannungszustände, Schlafstörungen und Ruhelosigkeit, Verwirrung und Verstörtheit zählen. In schweren Fällen können folgende Symptome auftreten: Depersonalisation, Derealisation, Gefühlsverlust und Sensibilitätsstörungen in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und Berührung, Halluzinationen und epileptische Anfälle. Die Entzugssymptome können mehrere Tage nach Behandlungsende auftreten.

**Risiken bei gleichzeitiger Anwendung mit Opioiden**

Die gleichzeitige Anwendung von Lendormin 0,25 mg und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln (Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel wie Lendormin 0,25 mg) zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine anderen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Lendormin 0,25 mg zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, ist die niedrigste wirksame Dosis zu verwenden und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu halten (siehe auch Abschnitt 4.2).

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung zu überwachen. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Bezugspersonen über mögliche Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

**Anwendung in Kombination mit Alkohol**

Bei gleichzeitiger Anwendung von Brotizolam mit Alkohol kann dies zu Sedierung, Müdigkeit und verminderter Aufmerksamkeit führen (siehe Abschnitt 4.5)

**Toleranz**

Der hypnotische Effekt kann nach wiederholter Anwendung über einen Zeitraum von mehreren Wochen nachlassen.

**Angst- und Spannungszustände durch Rebound-Effekt**

Wird die Behandlung mit Brotizolam abgesetzt, kann sich ein vorübergehendes Syndrom entwickeln, bei welchem die Symptome, die zur Behandlung mit einem Benzodiazepin führten, mit größerer Intensität als vorher wiederkehren. Das Syndrom kann begleitet werden von Stimmungsschwankungen, Schlaflosigkeit und Unruhezuständen. Da das Risiko für das Auftreten von Absetz-/Rebound-Symptomen nach plötzlicher Dosisreduktion oder abruptem Behandlungsabbruch größer ist, wird eine schrittweise Dosisreduzierung empfohlen (Ausschleichen).

**Behandlungsdauer**

Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.2). Eine Verlängerung der Behandlungsdauer darf nur nach erneuter Bewertung des Zustandes des Patienten erfolgen.

Es ist sinnvoll, den Patienten bei Behandlungsbeginn auf die begrenzte Behandlungsdauer hinzuweisen und deutlich zu erklären, wie die schrittweise Dosisreduzierung vorgenommen wird.

Es ist wichtig, die Patienten auf das mögliche Auftreten von Rebound-Symptomen hinzuweisen, um während der Absetzphase Irritationen beim Auftreten solcher Symptome so gut wie möglich zu vermeiden.

Abruptes Absetzen von Benzodiazepinen kann zu Parästhesien, Wahrnehmungsveränderungen und Depersonalisation während einer oder mehrerer Wochen führen. In einigen Fällen wurden Krampfanfälle berichtet.

**Amnesie**

Wie andere Benzodiazepine kann Brotizolam eine anterograde Amnesie auslösen, die gewöhnlich mehrere Stunden nach Einnahme des Arzneimittels auftreten kann.

**Spezifische Patientengruppen**

Aufgrund der muskelrelaxierenden Wirkung von Benzodiazepinen besteht Sturzgefahr. Der Einsatz von Brotizolam sollte daher bei älteren Personen mit Vorsicht erfolgen. Benzodiazepine sind bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert, da Benzodiazepine die Entwicklung einer Enzephalopathie fördern können. Benzodiazepine sollten nur unter größter Vorsicht bei Patienten mit Alkohol- oder Medikamentenabhängigkeit in der Anamnese angewendet werden.

**Lendormin 0,25 mg enthält Lactose**

Lendormin 0,25 mg Tabletten enthalten 82,75 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette (= empfohlene maximale Tagesdosis). Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Lendormin 0,25 mg nicht einnehmen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Während der Behandlung mit Brotizolam sollte kein Alkohol getrunken werden, da hierdurch die Wirkung von Brotizolam in nicht vorhersehbarer Weise verändert und verstärkt wird (siehe Abschnitt 5.2).

Die Kombination mit anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln (Neuroleptika, Antidepressiva, Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa, Narkoanalgetika, Narkotika, Antiepileptika, sedierende Antihistaminika), kann zu einer gegenseitigen Verstärkung der zentral dämpfenden Wirkung führen und sollte daher kritisch erwogen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln (Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel wie Lendormin 0,25 mg) mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung ist zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Kombination mit Narkoanalgetika kann zu einer Verstärkung der euphorisierenden Wirkung und damit zu beschleunigter Abhängigkeitsentwicklung führen.

Wenn Brotizolam in Kombination mit Alkohol eingenommen wird, können Sedation, Müdigkeit und Konzentrationsstörungen verstärkt werden. Siehe auch „Interaktion mit Alkohol“ im Abschnitt 5.2.

Da im Einzelfall Art und Umfang der Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Antidiabetika, Antihypertonika, Herzglykosiden und Hormonen) nicht sicher vorhersehbar sind, ist bei Patienten, die diese Arzneimittel erhalten, bei der Behandlung mit Lendormin 0,25 mg Vorsicht geboten.

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxantien kann die muskelrelaxierende Wirkung verstärkt werden.

Brotizolam wird überwiegend durch das Cytochrom P450-Isoenzym CYP3A4 in der Leber metabolisiert. Arzneimittel, die als Substrat um das CYP3A4 konkurrieren (kompetitive Hemmung) sowie Arzneimittel, die das CYP3A4 hemmen, können daher die Wirkung von Brotizolam verstärken. Bekannte Substrate für das CYP3A4 sind:

Astemizol, Azol-Antimykotika (z. B. Itraconazol, Ketoconazol), Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin A, Sirolimus, Tacrolimus), Kalziumantagonisten, Makrolid-Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin), Malaria-mittel (z. B. Halofantrin, Mefloquin), Midazolam, Pimozid, Proteasehemmer (z. B. Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir), Sildenafil, Statine (z. B. Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin), Steroide (z. B. Ethinylestradiol), Tamoxifen, Terfenadin.

Hemmstoffe für das CYP3A4, die die Toxizität von Brotizolam erhöhen können, sind: Azol-Antimykotika, Cimetidin, Grapefruitsaft, Makrolid-Antibiotika, Proteasehemmer.

Arzneimittel, die zu einer Verstärkung (Induktion) der Enzym-Aktivität von CYP3A4 führen, können die Wirkung von Brotizolam abschwächen, wie z. B.: Carbamazepin, Efavirenz, Johanniskraut, Nevirapin, Pheno-

barbital, Phenytoin, Primidon, Rifabutin, Rifampicin.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit****Schwangerschaft**

Es gibt keine systematischen Datenerhebungen über die Einnahme von Brotizolam durch schwangere oder stillende Frauen. Nichtklinische Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Brotizolam sollte während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft über längere Zeit Benzodiazepine eingenommen haben, können eine körperliche Abhängigkeit entwickeln. Diese Kinder zeigten Entzugssymptome in der Postpartalphase.

Wenn aus zwingenden Gründen Brotizolam in hohen Dosen während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt verabreicht wird, sind Auswirkungen auf das Neugeborene wie Ateminsuffizienz, Hypothermie, herabgesetzte Muskelspannung und Trinkschwäche („floppy infant syndrome“) zu erwarten.

Falls Brotizolam einer Patientin im reproduktionsfähigen Alter verschrieben wird, sollte sie darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger zu werden wünscht oder eine Schwangerschaft vermutet.

Das Missbildungsrisiko beim Menschen nach Einnahme therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen in der Frühschwangerschaft scheint gering zu sein, obwohl einige epidemiologische Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalten ergaben. Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen mit Benzodiazepinen liegen vor.

**Stillzeit**

Brotizolam und seine Metaboliten gehen in die Muttermilch über. Auf Grund der möglichen Akkumulation im Säugling muss bei wiederholter Gabe abgestillt bzw. das Stillen unterbrochen werden.

**Fertilität**

Es gibt keine klinischen Informationen zur Beeinflussung der Fertilität unter Brotizolam. In nichtklinischen Studien zeigten sich keine unerwünschten Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol und/oder Einnahme ZNS-dämpfender Arzneimittel.

Es sind keine Studien zur Fahrtüchtigkeit und Arbeiten mit Maschinen mit Lendormin durchgeführt worden. Dennoch erfolgt der Hinweis an Patienten, dass sie unerwünschte Wirkungen (siehe Abschnitt 4.8) wie Sedierung, Amnesie, und Beeinträchtigung psychomotorischer Fähigkeiten während der Behandlung mit Lendormin erleben können. Die Beeinträchtigung psychomotorischer Fähigkeiten kann das Risiko zu fallen oder einen Verkehrsunfall zu erleiden erhöhen.

Deshalb wird zur Vorsicht beim Bedienen von Maschinen und Führen von Fahrzeugen geraten. Bei unzureichender Schlafdauer kann die Wahrscheinlichkeit verminderter Aufmerksamkeit erhöht sein. Wenn Patienten solche Ereignisse erleben, sollten sie potenziell gefährliche Aufgaben wie Fahren oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die meisten der beobachteten Nebenwirkungen beruhen auf der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels. Sie treten vor allem bei Therapiebeginn auf und in der Regel verringern sich diese Symptome im Laufe der Behandlung.

Das Risiko einer Tablettenabhängigkeit (z. B. Rebound-Effekt, veränderte Stimmungslage, Angst und Ruhelosigkeit) nimmt mit der Therapiedauer, die nicht länger als 2 Wochen betragen sollte, unter Lendormin zu.

Die genannten Häufigkeiten entsprechen folgenden Inzidenzen:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Wegen der muskelrelaxierenden Wirkung von Brotizolam ist insbesondere bei älteren Patienten Vorsicht (Sturzgefahr) geboten.

Fälle von Missbrauch von Benzodiazepinen wurden berichtet.

**Absetzerscheinungen/Entzugssymptome**  
Absetz- und Rebound-Erscheinungen können eine Abhängigkeitsentwicklung ankündigen.

Hat sich eine körperliche Abhängigkeit eingestellt, so führt ein plötzliches Absetzen zu Entzugssymptomen wie Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, schweren Angstzuständen, Spannung, Unruhe, Verwirrtheit oder Reizbarkeit.

In schweren Fällen können folgende Symptome auftreten: Wirklichkeitsverlust, Persönlichkeitsänderung, Hyperakusis, Taubheitsgefühl und Prickeln in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlicher Berührung, Halluzinationen oder epileptische Anfälle (siehe Abschnitt 4.4).

**Psychische und „paradoxe“ Reaktionen**  
Reaktionen wie Unruhe, Erregung, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wut, lebhaft Alpträume, Halluzinationen, Psy-

Psychiatrische Erkrankungen:	Gelegentlich:	Alpträume, Depression, veränderte Stimmungslage, Angst, Arzneimittelabhängigkeit, Emotionelle Störung, verändertes Verhalten, Erregung, Störungen der Libido
	Selten:	Verwirrtheit, Ruhelosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems:	Häufig:	Benommenheit, Kopfschmerzen
	Gelegentlich:	Schwindelgefühl, Sedierung, Ataxie, anterograde Amnesie, Demenz*, mentale Beeinträchtigung*, Beeinträchtigung psychomotorischer Fähigkeiten*
	Selten:	Verminderte Vigilanz
Augenerkrankungen:	Gelegentlich:	Doppeltsehen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:	Häufig:	Magen-Darm-Störungen
	Gelegentlich:	Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen:	Gelegentlich:	Lebererkrankungen, Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	Gelegentlich:	Hautreaktionen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:	Gelegentlich:	Muskelschwäche
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	Gelegentlich:	Absetz- und Rebound-Erscheinungen, paradoxe Reaktionen, Reizbarkeit, Müdigkeit
Untersuchungen:	Gelegentlich:	Veränderte Leberfunktionswerte
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:	Gelegentlich:	Verkehrsunfall*, Sturz*

\*) Klasseneffekt von Benzodiazepinen

chosen und Verhaltensstörungen wurden bei der Anwendung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-ähnlichen Wirkstoffen bekannt. Beim Auftreten solcher Reaktionen sollte das Präparat abgesetzt werden. Diese Erscheinungen treten bevorzugt bei Kindern und älteren Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Wie bei anderen Benzodiazepinen dürfte eine Überdosierung im Allgemeinen nicht lebensbedrohend sein, solange keine Kombination mit anderen zentral dämpfenden Pharmaka (einschließlich Alkohol) vorliegt. Bei der medikamentösen Behandlung einer Überdosierung sollte die Möglichkeit, dass mehrere Wirkstoffe genommen wurden, in Betracht gezogen werden.

##### a) Symptome der Intoxikation

Die Benzodiazepin-Überdosierung zeigt sich meist in verschieden starken zentral depressiven Auswirkungen. In leichteren Fällen treten Symptome wie Müdigkeit, Verwirrung

und Lethargie auf, in schweren Fällen kann es zu Ataxie, Hypotonie, Atemdepression, selten zu Koma und äußerst selten zu einem tödlichen Verlauf kommen.

##### b) Therapie von Intoxikationen

Bei der Therapie stehen symptomatische Maßnahmen im Vordergrund.

Nach Überdosierung mit oral verabreichten Benzodiazepinen sollte (innerhalb einer Stunde) Erbrechen ausgelöst werden, sofern der Patient bei Bewusstsein ist. Ist der Patient bewusstlos, sollte unter Schutz der Luftwege eine Magenspülung durchgeführt werden. Wenn die Magenentleerung keinen Nutzen bringt, sollte Aktivkohle zur Reduktion der Absorption gegeben werden.

Insbesondere die Vitalfunktionen (Atmung, Herz-Kreislauf) sind zu überwachen, ggfs. unter intensiv-medizinischer Versorgung.

Falls erforderlich kann als Antidot der spezifische Benzodiazepin-Antagonist Flumazenil verwendet werden. Die Fachinformation von Flumazenil sollte vor der Anwendung zu Rate gezogen werden.

Aufgrund des großen Verteilungsvolumens und der starken Plasma-Eiweiß-Bindung sind forcierte Diurese oder Hämodialyse bei reinen Brotizolam-Vergiftungen wahrscheinlich nur von geringem Nutzen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypnotika und Sedativa, Benzodiazepine  
ATC-Code: N05C D09

# Lendormin® 0,25 mg Tabletten



Brotizolam ist ein thienotriazolol-substituiertes Diazepin-Derivat (Hetraxepin), das spezifisch und mit hoher Affinität an die Benzodiazepinrezeptoren im zentralen Nervensystem bindet und daher die für Benzodiazepine charakteristischen pharmakologischen Eigenschaften aufweist.

Es verkürzt die Einschlafzeit, vermindert das nächtliche Erwachen und verlängert die Gesamtschlafzeit. Bei empfohlener Dosierung kommt es zu Änderungen der Schlafarchitektur: mittels elektroencephalographischer Messung kann nachgewiesen werden, dass mittlere Dauer und Prozentsatz des REM-Schlafs während der ersten sechs Stunden reduziert sind.

Neben den hypnotischen Wirkungen zeigte Brotizolam im Tierversuch auch anxiolytische, sedative und muskelrelaxierende Wirkungen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach peroraler Gabe wird Brotizolam schnell im Magen-Darm-Trakt aufgenommen. Nach einer einzelnen oralen Dosis von 0,25 mg wird eine durchschnittliche maximale Plasmakonzentration von  $5,5 \pm 0,7$  ng/ml innerhalb von  $45 \pm 12$  min erreicht. Die Resorption erfolgt offensichtlich als Prozess erster Ordnung mit einer durchschnittlichen Resorptionshalbwertszeit von  $14,9 \pm 8,5$  min. Die absolute Bioverfügbarkeit nach der oralen Gabe beträgt ungefähr 70 %.

### Verteilung

Brotizolam ist zu 89-95 % an humane Plasmaproteine gebunden und hat eine scheinbare Distributionshalbwertszeit in einem Bereich von 7 bis 26 min. Die Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) zeigt Werte zwischen  $31,0 \pm 5,7$  ng h/ml und  $56,6 \pm 21,3$  ng h/ml. Brotizolam wird im menschlichen Körper gut verteilt und weist ein mittleres scheinbares Distributionsvolumen von ungefähr 0,66 l/kg auf. Bei Tieren passiert Brotizolam die Plazentaschranke und wird auch über die Muttermilch abgegeben.

### Biotransformation

Brotizolam wird durch Oxidationsreaktionen von CYP3A4 in der Leber metabolisiert, wobei die Hydroxylierung an verschiedenen Stellen des Brotizolam-Moleküls, d.h. der Methylgruppe und dem Diazepinring, den bevorzugten Stoffwechselweg darstellt. Alle hydroxylierten Metaboliten werden fast vollständig mit Glucuronsäure und/oder Schwefelsäure konjugiert. Die hydroxylierten Metaboliten sind weniger aktiv als die Muttersubstanz und man nimmt an, dass sie nicht zum klinischen Effekt beitragen.

### Elimination

Ungefähr zwei Drittel der oral verabreichten Dosis an Brotizolam wird renal ausgeschieden und der Rest mit dem Stuhl. Weniger als 1 % der Dosis erscheint im Urin als Muttersubstanz. Die Hauptmetaboliten von Brotizolam,  $\alpha$ -Hydroxybrotizolam und 6-Hydroxybrotizolam, können in Konzentrationen von 27 % bzw. 7 % im Urin festgestellt werden. Andere, in hohem Grade polare Metaboliten mit vermutlich mehr als einer Hydroxylgruppe sowie eine weniger polare Sub-

stanz als Brotizolam können ebenfalls im Urin festgestellt werden.

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Brotizolam aus dem Plasma ist kurz und schwankt zwischen 3 und 8 Stunden bei gesunden Probanden. Brotizolam wurde als kurz wirksames Benzodiazepin klassifiziert. Der mittlere scheinbare Wert der oralen Clearance für Brotizolam nach einer oralen Dosis von 0,25 mg liegt in einem Bereich zwischen 128,36 und 188,37 ml/min. Die beobachteten Unterschiede können auf die angewendeten Bestimmungsverfahren zurückgeführt werden, d.h. RIA, GLC. Die tägliche Einnahme von Dosen in Höhe von 0,25 mg führte zu keiner Akkumulation oder irgendeiner Veränderung der Pharmakokinetik von Brotizolam im Vergleich zur Verabreichung einer einzelnen Dosis.

### Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen:

#### Ältere Personen

Nach der oralen Gabe von 0,25 mg ist die mittlere Zeit bis zur Peak-Plasmakonzentration bei älteren Patienten (mittleres Alter 82 Jahre) geringfügig höher als der bei jüngeren Studienteilnehmern (mittleres Alter 23 Jahre) beobachtete Zeitraum, d.h. 1,7 h im Vergleich zu 1,1 h. Die mittlere Peak-Konzentration bei älteren Patienten nach der gleichen oralen Dosis beträgt ungefähr 5,6 ng/ml und zeigt keinen Unterschied zu dem in Studien mit jungen gesunden Probanden errechneten Werten. Die Eliminationshalbwertszeit bei oraler Gabe ist signifikant länger als die bei jungen Freiwilligen beobachtete Zeitspanne (9,1 h im Vergleich zu 5,0 h,  $p < 0,02$ ). Die absolute Bioverfügbarkeit von Brotizolam bei älteren Patienten beträgt ungefähr 66 %. Nach der kontinuierlichen Gabe einer Dosis von 0,25 mg Brotizolam über drei Wochen wurde weder eine Akkumulation noch eine schnellere Elimination des Arzneimittels beobachtet. Brotizolam besitzt eine lineare Pharmakokinetik bis zu einer Dosis von 1,5 mg.

#### Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Brotizolam ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen verschiedenen Grades grundsätzlich unverändert (Kreatinin-Clearance:  $< 15$  ml/min, 15-45 ml/min und 45-80 ml/min). Die mittlere Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma wurde mit 8,15 Stunden, 6,90 Stunden bzw. 7,6 Stunden für Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Niereninsuffizienz berechnet.

#### Leberfunktionsstörungen

Die Peak-Zeit der Resorption und die Peak-Konzentration von Brotizolam bei Patienten mit Leberzirrhose sind mit den bei gesunden Studienteilnehmern beobachteten Konzentrationen vergleichbar. Die Proteinbindung und die Clearance des ungebundenen Brotizolam sind niedriger als die bei gesunden Probanden beobachteten Werte, wobei der mittlere Wert für die Eliminationshalbwertszeit 12,8 Stunden beträgt (9,4-25 h).

#### Alkohol

Der gleichzeitige Genuss von Alkohol führt zu einer signifikant reduzierten Clearance von Brotizolam (1,85 ml/min/kg im Vergleich

zu 2,19 ml/min/kg), einem Anstieg der Peak-Plasmakonzentrationen (5,3 ng/ml im Vergleich zu 4,3 ng/ml) und einer verlängerten terminalen Eliminationshalbwertszeit (5,2 h im Vergleich zu 4,4 h).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität und bei einmaliger und wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

In Embryotoxizitätsstudien an Ratten (bis 30 mg/kg/Tag) und Kaninchen (bis 9 mg/kg/Tag) zeigte Brotizolam keine embryotoxischen/teratogenen Wirkungen. Bei Ratten wurden embryotoxische Effekte bei maternal toxischen Dosen von 250 mg/kg/Tag und höher beobachtet. Bei Dosen von bis zu 10 mg/kg/Tag war die Fertilität nicht beeinträchtigt. In einer Studie zur peri- und postnatalen Entwicklung an Ratten wurde ab einer Dosis von 2,5 mg/kg/Tag (entsprechend dem 80-fachen der MRHD auf mg/m<sup>2</sup>-Basis) Sedierung und geringere Gewichtszunahme beim Muttertier sowie eine höhere Mortalität der Jungtiere festgestellt.

Aus in-vitro- und in-vivo-Tests ergeben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial von Brotizolam. Brotizolam wies bei Mäusen bis zu 200 mg/kg kein kanzerogenes Potenzial auf. Bei der Studie an Ratten betrug der NOAEL 10 mg/kg/Tag. Bei 200 mg/kg/Tag wurden in Schilddrüse, Thymus und Uterus hyperplastische und neoplastische Veränderungen beobachtet. Diese wurden jedoch als spezie-spezifisch und deshalb für die Anwendung des Arzneimittels beim Menschen als nicht relevant erachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat  
mikrokristalline Cellulose  
Maisstärke  
Poly(O-carboxymethyl)stärke, Natriumsalz  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### Lendormin 0,25 mg Tabletten

Originalpackung zu 10 Stück  
Originalpackung zu 20 Stück  
Klinikpackung zu 100 (5 × 20) Stück

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Telefon: 0800/77 90 900  
Telefax: 0 61 32/72 99 99  
E-Mail: info@boehringer-ingelheim.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

5612.00.00

## 9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

01.04.2005

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2018

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. SONSTIGES

*Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung für den Arzt zur sachgerechten Anwendung von Benzodiazepin-haltigen Arzneimitteln*

Benzodiazepine sind Arzneistoffe, die überwiegend zur vorübergehenden Behandlung schwerer Angstzustände, Schlafstörungen sowie zur Behandlung von Muskelverspannungen und Epilepsien eingesetzt werden. Nach bisherigen Erkenntnissen werden Benzodiazepine zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet, was zu einer Abhängigkeitsentwicklung führen kann.

Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Anwendung an.

Neben ihrem Abhängigkeitspotential haben Benzodiazepine weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, z. B. Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens, verstärktes Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik nach Absetzen der Medikation (Rebound-Schlaflosigkeit, Rebound-Angst, delirante Syndrome, Krämpfe), Gedächtnisstörungen sowie neuropsychiatrische Nebenwirkungen. Sie können auch die pharmakokinetischen Eigenschaften anderer Arzneistoffe beeinflussen. Neben der Abhängigkeitsentwicklung gibt auch der Missbrauch von Benzodiazepinen seit längerem Anlass zur Besorgnis.

Deshalb sind von den verordnenden Ärzten die folgenden Richtlinien zu beachten, die unter Berücksichtigung von Veröffentlichungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie formuliert wurden:

1. Sorgfältige Indikationsstellung!
2. Bei Patienten mit einer Abhängigkeitsanamnese ist besondere Vorsicht geboten. In der Regel keine Verschreibung.
3. In der Regel kleinste Packungseinheit verordnen.

4. In möglichst niedriger, aber ausreichender Dosierung verordnen. Dosis möglichst frühzeitig reduzieren bzw. Dosierungsintervall in Abhängigkeit von der Wirkungsdauer vergrößern.
5. Therapiedauer vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen. Eine Therapiedauer von länger als zwei Monaten ist wegen des mit der Dauer der Benzodiazepineinnahme steigenden Risikos einer Abhängigkeitsentwicklung nur in begründeten Ausnahmefällen möglich. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die so genannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“!
6. Innerhalb der Therapiedauer möglichst frühzeitig schrittweise Dosisreduktion (Ausschleichen) bzw. Vergrößerung des Dosierungsintervalls, um Entzugssymptome wie z. B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, delirante Syndrome oder Krampfanfälle zu vermeiden.
7. Aufklärung des Patienten, dass Benzodiazepine keinesfalls an Dritte weiterzugeben sind.
8. Verordnungen von Benzodiazepinen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgefertigt und dem Patienten persönlich ausgehändigt werden.
9. Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformation sowie der einschlägigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen.
10. Alle Abhängigkeitsfälle über die jeweiligen Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Kenntnis bringen.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt