

## Indicatie

Kortdurende symptomatische behandeling van slaapstoornissen.(1,2)

## Standpunt Ephor en samenvatting

### Slaapstoornissen

**Lormetazepam** wordt door Ephor geadviseerd als mogelijk middel voor de behandeling van slaapstoornissen vergelijkbaar met oxazepam en lorazepam. Door de trage inwerkingtreding is lormetazepam minder goed als inslaapmiddel in te zetten. De voorkeursmiddelen zijn **temazepam, zolpidem en zopiclon**.(3)

### Dosering:

Begindosering: bij ouderen zo laag mogelijk kiezen: 0,5 mg. Te verhogen tot maximaal 1 mg. Innemen een half uur vóór het slapen gaan. Gebruiksduur: zo kort mogelijk, maximaal 4 weken, inclusief uitsluiperperiode.(1,2)

### Gebruiksgemak:

De tabletten bevatten een breukgleuf en mogen verpulverd worden.

**Stoppen van de medicatie:** de duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn, afhankelijk van de indicatie, niet langer dan 4 weken voor slaapstoornissen, inclusief de uitsluiperperiode.(1) Er is een stop algoritme beschikbaar.(4)

**Ervaring:** er zijn een klein aantal ouderen (100-200) in RCT's bestudeerd.

### Effectiviteit:

Twee RCT bij ouderen toonden een significante verbetering van verschillende slaapparameters.(5,6)

**Bijwerkingen:** in een gerandomiseerde dubbelblinde studie bij 145 ouderen met slaapproblemen werden 0,5 mg en 1 mg lormetazepam gedurende 7 dagen met elkaar vergeleken. Twee patiënten stopten de behandeling wegens bijwerkingen. In totaal 6% van de patiënten meldden bijwerkingen (4 bij 0,5 en 4 bij 1 mg), vooral sufheid overdag.(6)

Het gebruik van benzodiazepinen, zoals lormetazepam, is in verband gebracht met een verhoogd risico op vallen bij ouderen, met name wanneer zij 's nachts opstaan. Verder zijn de bijwerkingen maagdarfstoornissen, slikstoornissen en anterograde amnesie voor de oude kwetsbare patiënt belangrijk. Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden.(1-3)

**Interactiepotentieel:** middel groot interactiepotentieel met 5-10 geneesmiddelen(groepen).(1,2)

**Farmacokinetiek:** De halfwaardetijd van lormetazepam is bij ouderen verlengd (12 uur) ten opzichte van jong volwassenen (10 uur). Er zijn geen aanwijzingen voor accumulatie bij kortdurend gebruik.(5)

## **Uitgebreide tekst**

### **Dosis**

#### **Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Geadviseerd wordt om bij ouderen de dosering te halveren.(1,2)

Begindosering 0,5 mg, maximale dosering 1 mg.

Gebruiksduur: zo kort mogelijk, van een aantal dagen tot maximaal 4 weken inclusief uitsluipen.

**Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:** begindosering 0,5 mg, max. dosering 1 mg.(1,2)

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:** begindosering 0,5 mg, maximaal dosering 1 mg.(1,2)

### **Gebruiksgemak**

#### **Doseringsfrequentie en toediening:**

Innemen een half uur vóór het slapen gaan. De tabletten bevatten een breukgleuf en mogen verpulverd worden.

#### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

### **Stoppen van de medicatie**

#### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn, niet langer dan 4 weken, inclusief de uitsluipperiode. Rebound slapeloosheid kan bij het beëindigen van de behandeling terugkeren. Er is een stop algoritme beschikbaar.(4)

### **Ervaring**

#### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Er zijn een klein aantal ouderen (100-200) in RCTs bestudeerd.(5,6) Daarnaast zijn er twee studies bij ouderen met minder bewijskracht.(7,8)

#### **Praktijkervaring**

#### **Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-database 2017)?**

65-74 jaar: 994 mannen en 2.192 vrouwen

≥75 jaar: 801 mannen en 2.527 vrouwen

Lormetazepam is sinds 1980 internationaal in de handel.(1)

## Effectiviteit

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?**

#### *Placebo gecontroleerde studie*

In een dubbelblinde studie bij 62 oudere patiënten met slaapproblemen werd 1 mg lormetazepam gedurende 7 dagen vergeleken met 384 chlormethiazol of placebo. Zowel lormetazepam als chlormethiazol verbeterde significant de slaapduur, verminderde de tijd tot in slaap vallen en verbeterde de slaapkwaliteit. De reactietijd was op de volgende ochtend ongestoord en er waren geen aanwijzingen voor accumulatie.(5)

#### *Gerandomiseerde dubbel-blinde studie*

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie bij 145 ouderen met slaapproblemen werden 0,5 mg en 1 mg lormetazepam gedurende 7 dagen met elkaar vergeleken. Slaap eigenschappen werden met behulp van een dagboek bijgehouden. De arts beoordeelde aan het eind van de studie de reactie op het slaapmiddel. Er was een significante verbetering van de tijd tot in slaap vallen, het aantal keren s 'nachts wakker worden en het uitgeslapen wakker worden. Op de slaapparameters werd geen significant verschil tussen de twee doseringen gevonden. Significant ( $p < 0.01$ ) meer patiënten met de hoge dosis kregen het oordeel "veel verbeterd" van de arts.(6)

#### *Andere studies*

In een open label gecontroleerde studie werden 30 ouderen ( $\geq 65$  jaar) gerandomiseerd om gedurende 2 weken behandeld te worden met slaapprogramma met of zonder lormetazepam. De toevoeging van lormetazepam verbeterde alle geteste slaapparameters gerelateerd aan duur en kwaliteit van de slaap. De duur van de slaap nam toe in de combigroep met 150 minuten en er werd een afname gevonden van 30 minuten in de groep zonder de toevoeging van lormetazepam. Bij de follow-up werd geen rebound slapeloosheid gevonden.(7)

In een open label ongecontroleerde single center studie werd gedurende 7 nachten lormetazepam gegeven aan 100 ouderen (gemiddelde leeftijd 77.4 jaar, range: 60-93 jaar). In de eerste nacht werd 0.5 mg ingenomen, dat verhoogd kon worden tot 1.5 mg. 65.5% van de proefpersonen vermeldden een verbetering in slaappatroon met name in de duur van de slaap (1.7 uur toegenomen) en de mate van uitgerustheid. Geen verbetering werd gevonden in inslaaptijd, dromen en nachtelijk wakker worden. 76.9% gebruikte een dosis van 0.5 mg.(8)

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

In een dubbelblinde studie werd gedurende 7 dagen 50 patiënten met 1 mg lormetazepam vergeleken met 50 patiënten met 5 mg diazepam met leeftijd 20-76 jaar. Lormetazepam was significant beter in vermindering van de tijd tot in slaap vallen ( $p < 0.05$ ), aaneengesloten slaapduur ( $p < 0.05$ ) en het aantal keer wakker worden ( $p < 0.05$ ). (9)

In een ongecontroleerde open label multicenter studie, waarbij lormetazepam gedurende 7 dagen voor de nacht (1-2 mg) werd gegeven aan 665 proefpersonen (gemiddeld 50 jaar; 13% >65 jaar) met slaapproblemen, werd effectiviteit van

aangetoond bij 75% door vermindering van inslaaptijd en aantal keer wakker worden. De effectiviteit verschilde niet tussen de verschillende leeftijdsgroepen.(10)

**Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Niet bekend.

**Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Nee.

**Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Niet bekend.

## **Bijwerkingen en veiligheid**

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

In een gerandomiseerde dubbelblinde studie bij 145 ouderen met slaapproblemen werden 0,5 mg en 1 mg lormetazepam gedurende 7 dagen met elkaar vergeleken. Twee patiënten stopten de behandeling wegens bijwerkingen. In totaal 6% van de patiënten meldden bijwerkingen (4 bij 0,5 en 4 bij 1 mg), vooral sufheid overdag.(6)

Het gebruik van benzodiazepinen, zoals lormetazepam, is in verband gebracht met een verhoogd risico op vallen bij ouderen, met name wanneer zij 's nachts opstaan.

Verder zijn de bijwerkingen maagdarfstoornissen, slikstoornissen en anterograde amnesie voor de oude kwetsbare patiënt belangrijk. Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden.(1-3)

**Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Het gebruik van benzodiazepinen zoals lormetazepam is in verband gebracht met een verhoogd risico op vallen bij ouderen.(1-3)

**Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee.

**Anticholinerge effecten:** nee.

**Delier:** ja, frequentie onbekend. Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, waanvoorstellingen, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen optreden als gevolg van het gebruik van benzodiazepinen.

**Duizeligheid:** vaak (1-10%), vooral aan het begin van de behandeling.

**Valneiging en/of motorische functie:** vaak (10%) sufheid, ataxie, duizeligheid, spierzwakte en dubbelzien. Het valrisico en de fractuurincidentie zijn verhoogd.

**Sedatieve effecten:** in het begin van de behandeling treedt vaak (1-10%) sufheid overdag op.

**Orthostatische effecten:** nee.

**Invloed op voedselinname:** maagdarfstoornissen, slikstoornissen en opwekking van de eetlust.

**Hemostase:** nee.

**Cardiovasculaire bijwerkingen:** tachycardie treedt vaak (1-10%) op.

**Cognitie:** anterograde amnesie is vaak (1-10%) als bijwerking gemeld.

## **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

Gelijktijdig gebruik kan de plasmaspiegels van hartglycosiden verhogen.

Gelijktijdig gebruik van bètablokkers kan het effect van lormetazepam versterken.

Gelijktijdig gebruik met opioïden is niet aanbevolen, vanwege het risico van sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Daarnaast kan euforie en daarmee de psychische afhankelijkheid van opioïden worden versterkt.

Methylxanthinen, oestrogenen en rifampicine kunnen het sedatieve effect van benzodiazepinen die op eenzelfde manier als lormetazepam worden gemetaboliseerd, verminderen.(1,2)

Gelijktijdig gebruik met alcohol wordt afgeraden doordat het de sedatieve werking kan versterken.(1,2)

Lorametazepam heeft een middel groot interactiepotentieel met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Lorazepam is gecontra-indiceerd bij myasthenia gravis, ernstige respiratoire insufficiëntie, slaap-apneusyndroom, afgesloten kamerhoek glaucoom en ernstige leverinsufficiëntie.(1,2)

## **Farmacokinetiek**

Lormetazepam vergemakkelijkt de remmende neurotransmitter werking van gamma-aminoboterzuur net als andere benzodiazepines. Lormetazepam wordt alleen geconjugeerd met glucuronzuur. De glucuronide metabolieten zijn niet farmacologisch actief en worden met de urine uitgescheiden.(1,2)

De halfwaardetijd van lormetazepam is 10 uur in de algemene populatie. Bij ouderen is deze verlengd tot 12 uur.(2)

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

### **Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Nee.

### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?**

Nee. De biologische beschikbaarheid is 80%.(2)

### **Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutische drug monitoring of lab controle gewenst?**

Nee.

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

### **Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?**

Ouderen moeten op de helft van de doseringen worden ingesteld.

Vooraf bij ouderen kunnen zich zogenaamde paradoxale reacties voordoen verschijnselen die men bij gebruik van een kalmeringsmiddel of slaapmiddel niet zou verwachten.(1)

## **Referenties**

1. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter [lormetazepam](#).
2. Preparaattekst Farmacotherapeutisch Kompas [lormetazepam](#).
3. Ephorrapport [Hypnotica](#).
4. <https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2018/08/BZRA-deprescribing-algorithms-2018-English.pdf>
5. Overstall PW, Oldmann PN. A comparative study of lorazepam and chlormethiazole in elderly in-patients. Age Ageing 1987;16(1):45-51.
6. Richards HH, Vallé-Jones CJ. A double-blind comparison of two lormetazepam doses in elderly insomniacs. Curr Med Res Opin 1988;11(1):48-55.
7. De Vanna M, Rubiera M, Onor ML, Aguglia E. Role of lormetazepam in the treatment of insomnia in the elderly. Clin Drug Investig. 2007;27(5):325-32.
8. Joseph DN, Hossain M. Lormetazepam (Loramet) in the elderly: an acceptability study. J Int Med Res. 1985;13(4):209-13.
9. Sastre y Hernandez MS, Hentschel HD, Fichte K. Comparative efficacy of lormetazepam (Noctamid) and diazepam (Valium) in 100 out-patients with insomnia. J Int Med Res 1981; 9(3):199-202.
10. Hill RC, Harry TV. Lormetazepam (Loramet): a multicentre assessment of its efficacy and acceptability as a hypnotic in out-patients with sleep disturbances. J Int Med Res. 1983;11(6):325-32.