

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NITRAZEPAM GSK, tabletki, 5 mg

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 5 mg nitrazepamu (*Nitrazepamum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Produkt zawiera laktozę jednowodną.

Każda tabletką zawiera 170,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Tabletki barwy białej lub prawie białej o kształcie wypukłego krążka z oznakowaniem N po jednej stronie oraz linią podziału. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie ciężkiej bezsenności charakteryzującej się trudnościami w zasypianiu i częstymi nocnymi przebudzeniami, pogarszającej w znacznym stopniu jakość życia pacjenta oraz narażającej pacjenta na ciężki stres, gdy możliwa jest sedacja w ciągu dnia.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej zalecanej dawki. Czas trwania leczenia nie powinien być dłuższy niż 4 tygodnie.

Tabletki do podawania doustnego.

Dawkowanie:

Dorośli

5 do 10 mg przed snem.

Osoby powyżej 65 lat

Początkowo 2,5 mg przed snem, w razie konieczności dawkę można zwiększyć do 5 mg przed snem. (patrz punkt 4.4).

Dzieci

Stosowanie leku u dzieci jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

Nie należy przekraczać połowy dawki stosowanej u pacjentów z prawidłową funkcją wątroby lub nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.3. Przeciwwskazania

Nitrazepam jest przeciwwskazany w przypadku:

- nadwrażliwości na benzodiazepiny, nitrazepam lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- zespołu bezdechu sennego,
- ciężkiej niewydolności oddechowej,
- depresji oddechowej,
- *myasthenia gravis*,
- ciężkiej niewydolności wątroby,
- pacjentów z fobią lub natręctwami,
- pacjentów z przewlekłymi psychozami,
- krótkotrwałego leczenia bezsenności u dzieci i młodzieży,
- dzieci.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ocena medyczna

Należy określić przyczyny bezsenności przed podjęciem decyzji o zastosowaniu benzodiazepin w łagodzeniu występujących u pacjenta objawów.

Zaburzenia psychiczne

Benzodiazepiny nie są zalecane do leczenia podstawowego fobii lub stanów obsesyjnych, przewlekłych psychoz lub zaburzeń psychicznych.

Nadwrażliwość

W rzadkich przypadkach u wrażliwych pacjentów obserwowano reakcje nadwrażliwości na benzodiazepiny, w tym wysypkę, obrzęk naczynioruchowy i nadciśnienie.

Uzależnienie

Stosowanie benzodiazepin może prowadzić do uzależnienia psychicznego i fizycznego (patrz punkt 4.8). Ryzyko uzależnienia wzrasta jeśli stosowane są duże dawki, szczególnie przez dłuższy okres. Dotyczy to szczególnie pacjentów z alkoholizmem lub nadużywających leków w wywiadzie lub pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami osobowości. Bardzo ważna jest systematyczna ocena takich pacjentów. Należy unikać rutynowego powtórnego przepisywania leków. Lek powinien być odstawiany stopniowo.

W przypadku nagłego odstawienia produktu leczniczego, nawet u pacjentów przyjmujących normalne dawki terapeutyczne przez krótki czas, mogą wystąpić objawy odstawienne, takie jak: depresja, bóle głowy, osłabienie mięśni, nerwowość, skrajny lęk, napięcie, niepokój, splątanie, zmiany nastroju, nawracająca bezsenność, drażliwość, pocenie się i biegunka.

Odnotowano przypadki nadużywania benzodiazepin.

Po wielokrotnym stosowaniu przez kilka tygodni krótko działających benzodiazepin może dojść do pewnej utraty skuteczności ich działania nasennego.

Zespół odstawienia

W przypadku stosowania benzodiazepin o długim czasie działania należy ostrzec pacjenta przed zmianą na leki krótko działające, ze względu na możliwość wystąpienia objawów odstawienia.

W cięższych przypadkach mogą pojawić się następujące objawy: utrata poczucia rzeczywistości, zaburzenia osobowości, nadwrażliwość na dźwięk, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość

na światło, hałas i dotyk oraz omamy lub napady padaczkowe.

W rzadkich przypadkach, odstawienie produktu leczniczego po stosowaniu większych niż zalecane dawek może spowodować stany splątania, objawy psychotyczne i drgawki (patrz punkt 4.8).

Zjawisko „z odbicia”

Stosowanie benzodiazepin (nawet w dawkach terapeutycznych) może prowadzić do uzależnienia psychicznego i fizycznego. Podczas odstawiania produktu leczniczego mogą pojawić się objawy odstawienne lub zjawisko „z odbicia”, przejściowe zjawisko polegające na tym, że objawy, które prowadziły do leczenia benzodiazepinami lub środkami podobnie działającymi do benzodiazepin powracają w nasilonej postaci, po odstawieniu leków nasennych, może wystąpić bezsenność „z odbicia”. Mogą temu towarzyszyć inne objawy, takie jak: zmiany nastroju, lęk i niepokój. Zjawisko to jest związane z nagłym odstawieniem produktu leczniczego, dlatego zaleca się, aby dawkę produktu leczniczego zmniejszać stopniowo.

Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem opioidów

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Nitrazepam GSK i opioidów może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Z tego względu jednoczesne przepisywanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub podobne leki, takie jak Nitrazepam GSK, z opioidami powinno ograniczać się tylko do pacjentów, u których alternatywne sposoby leczenia nie są możliwe. Jeśli podjęto decyzję o jednoczesnym stosowaniu produktu leczniczego Nitrazepam GSK z opioidami, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy (patrz także punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

Pacjentów należy ściśle obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów (jeśli dotyczy) o możliwości wystąpienia tych objawów (patrz punkt 4.5).

Reakcje psychiczne i paradoksalne

Podczas stosowania benzodiazepin obserwowano nietypowe reakcje psychiczne. Rzadko są to: paradoksalne wybuchy agresji, pobudzenie, splątanie, niepokój, drażliwość, urojenia, złość, koszmary senne, omamy, psychozy, zaburzenia zachowania oraz ujawnienie się depresji ze skłonnościami do czynów samobójczych. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność przepisując benzodiazepiny pacjentom z zaburzeniami osobowości. Jeśli pojawi się którykolwiek z powyższych objawów, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego. Objawy te mogą być ciężkie i prawdopodobieństwo ich wystąpienia jest większe u osób w podeszłym wieku.

Niepamięć następca

Benzodiazepiny mogą powodować niepamięć następczą, która zwykle pojawia się po 1-2 godzinach od zastosowania produktu leczniczego i może trwać do kilku godzin. Aby zmniejszyć ryzyko związane z jej wystąpieniem, pacjent powinien mieć zapewniony 7-8-godzinny nieprzerwany sen (patrz punkt 4.8).

Depresja, lęk

Nitrazepam nie powinien być stosowany w monoterapii w leczeniu depresji lub lęku związanego z depresją, ponieważ może nasilać skłonności samobójcze.

Pacjenci z przewlekłą chorobą płuc, nerek lub wątroby

Zmniejszenie dawki może być konieczne u pacjentów z przewlekłą niewydolnością płuc oraz u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub wątroby (patrz punkt 4.2).

Benzodiazepiny są przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie z alkoholem/środkami działającymi depresyjnie na OUN

Należy unikać jednoczesnego stosowania nitrazepamu z alkoholem i (lub) środkami działającymi depresyjnie na OUN. Takie połączenie może nasilać działanie kliniczne nitrazepamu, co może

objawiać się ciężką sedacją, klinicznie istotną depresją układu oddechowego i (lub) sercowo-naczyniowego (patrz punkt 4.5).

Działanie miorelaksacyjne

Ze względu na działanie miorelaksacyjne istnieje ryzyko upadków i w konsekwencji złamania stawu biodrowego po wstaniu z łóżka, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, kiedy wstają w nocy.

Inne działania

W czasie maksymalnej aktywności produktu leczniczego pamięć pacjenta może być zaburzona. W przypadku utraty bliskich lub żałoby benzodiazepiny mogą hamować dostosowanie psychologiczne.

Szczególne grupy pacjentów

Zaobserwowano wzrost intensywności i częstości występowania toksycznego działania na OUN wraz z wiekiem, szczególnie w dużych dawkach. Z tego powodu, dawka nitrazepamu dla osób w podeszłym wieku nie powinna być większa niż 5 mg (patrz punkt 4.2).

Benzodiazepiny należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z historią nadużywania alkoholu lub narkotyków.

W przypadku straty lub żałoby, benzodiazepiny mogą utrudniać przystosowanie psychologiczne.

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki działające na OUN

Nasilenie ośrodkowego działania depresyjnego obserwuje się przy jednoczesnym stosowaniu benzodiazepin z lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, takimi jak: barbiturany, leki przeciwpachotyczne, uspokajające, przeciwdepresyjne, nasenne, anksjolityczne, przeciwbólowe i znieczulające, przeciwpadaczkowe, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym, leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i beta-adrenolityki. W przypadku jednoczesnego stosowania opioidowych leków przeciwbólowych może także nastąpić nasilenie działania euforycznego, które prowadzi do wzrostu uzależnienia psychicznego. Osoby w podeszłym wieku wymagają specjalnego nadzoru.

Opioidy

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających, takich jak benzodiazepiny lub ich pochodne, takie jak Nitrazepam GSK, z opioidami, zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu. ze względu na addytywny efekt depresyjny na OUN. Dawka i czas jednoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

Leki przeciwdrgawkowe

Jeśli nitrazepam stosuje się łącznie z lekami przeciwdrgawkowymi, działania niepożądane i toksyczne mogą być bardziej nasilone, szczególnie w przypadku hydantoiny lub barbituranów, czy też połączeń zawierających te substancje. Wymaga to szczególnej ostrożności przy ustalaniu dawkowania w początkowym okresie leczenia.

Alkohol

Należy unikać jednoczesnego stosowania nitrazepamu z alkoholem. Takie połączenie może zwiększyć efekt uspokajający nitrazepamu. Ma to niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Leki wpływające na aktywność enzymów wątrobowych

Leki o znanym działaniu hamującym enzymy wątrobowe, szczególnie cytochrom P450, np. cymetydyna, niektóre leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, omeprazol, antyretrowirusowe inhibitory proteazy, antybiotyki makrolidowe, blokery kanału wapniowego, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) i disulfiram, zmniejszają klirens benzodiazepin i mogą nasilać ich działanie.

Leki o znanym działaniu indukującym enzymy wątrobowe, np. ryfampicyna lub ziele dziurawca, mogą zwiększać klirens benzodiazepin.

Jednoczesne podawanie teofiliny lub aminofiliny może osłabiać działanie sedatywne benzodiazepin.

Jednoczesne przyjmowanie benzodiazepin i hydroksymaślanu sodu może nasilać działanie hydroksymaślanu sodu.

Jednoczesne przyjmowanie waleriany może nasilać lub osłabiać działanie nitrazepamu.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nitrazepam przenika przez barierę łożyskową. Współczynnik stężenia płodowo-matczynego w osoczu w początkowym okresie ciąży wynosi około 0,6, a w późnym okresie ciąży około 0,9.

Istnieją ograniczone dane odnośnie stosowania nitrazepamu u kobiet w okresie ciąży. Istnieją pojedyncze doniesienia o występowaniu wad wrodzonych u ludzi w przypadku stosowania bardzo wysokich dawek nitrazepamu. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Duże dawki nitrazepamu we wczesnym okresie ciąży powodowały wady rozwojowe u szczurów, ale nie u myszy.

Nie należy stosować produktu leczniczego u kobiet w ciąży, zwłaszcza w I i III trymestrze ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Nie ma dowodów wskazujących na bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży.

Jeśli produkt leczniczy został przepisany kobiecie w okresie rozrodczym należy ją ostrzec, iż jeśli zamierza zajść w ciążę lub podejrzewa, że jest w ciąży, powinna skontaktować się z lekarzem w sprawie przerwania przyjmowania produktu leczniczego.

Benzodiazepiny stosowane podczas ostatniego trymestru ciąży lub w czasie porodu mogą powodować zaburzenia tętna płodu oraz zmniejszenie napięcia mięśniowego, trudności w ssaniu, hipotermię i umiarkowaną depresję oddechową u noworodka.

U noworodków urodzonych przez matki długotrwale przyjmujące benzodiazepiny w ostatnim okresie ciąży może dojść do uzależnienia fizycznego z rozwinięciem objawów odstawiennych w okresie poporodowym.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy przenika do mleka ludzkiego, dlatego należy unikać stosowania nitrazepamu u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Nie są dostępne dane dotyczące ludzi. W badaniach na myszach i szczurach nitrazepam wykazał upośledzenie spermatogenezy u samców.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy poinformować pacjenta, że tak jak w przypadku wszystkich leków tego typu, nitrazepam może wpływać na zdolność wykonywania czynności wymagających zręczności.

Uspokojenie, amnezja, zaburzenia koncentracji i zaburzenia funkcjonowania mięśni mogą niekorzystnie wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń uwagi może wzrosnąć, jeśli czas trwania snu pacjenta nie jest wystarczająco długi. Ponadto należy poinformować pacjenta o tym, że alkohol może nasilać wszelkie zaburzenia i w związku z tym należy unikać alkoholu podczas leczenia (patrz punkt 4.5).

Ten produkt leczniczy może osłabiać zdolności kognitywne pacjenta i wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów. Przepisując ten produkt leczniczy, należy poinformować pacjenta, że:

- Produkt leczniczy może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów.
- Nie należy prowadzić pojazdów do czasu ustalenia wpływu produktu leczniczego na pacjenta.
- Należy zapoznać się z aktualnymi, lokalnymi przepisami w zakresie prawa ruchu drogowego.

4.8. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Częstość nieznana: nieprawidłowy skład krwi.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: skórna reakcja alergiczna, reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy.

Zaburzenia psychiczne

Często: zahamowanie emocji, splątanie, depresja.

Wcześniej istniejąca depresja może zostać ujawniona podczas stosowania benzodiazepin.

Rzadko: zaburzenia libido.

Częstość nieznana: zaburzenia emocjonalne, majaczenie, obniżona uwaga, bezsenność, zaburzenia funkcji poznawczych, uzależnienie fizyczne i psychiczne (nawet przy stosowaniu dawek terapeutycznych), zespół odstawienia, któremu towarzyszą objawy obejmujące zmiany nastroju, lęk i niepokój, nadużywanie leku, pobudzenie, agresję, urojenia, złość, koszmary, omamy, zaburzenia psychotyczne.

Z powodu większego ryzyka wystąpienia zespołu odstawienia/efektu z odbicia po nagłym przerwaniu terapii, zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawki leku.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy.

Rzadko: dyzartria

Częstość nieznana: niepamięć następca, uczucie senności w ciągu dnia, zawroty głowy, dezorientacja, nieborność ruchów, zaburzenia równowagi, hipokineza, drżenie, napady drgawkowe.

Niepamięć następca może występować po dawkach terapeutycznych benzodiazepin, a ryzyko jej pojawienia się jest większe dla większych dawek. Objawom niepamięci mogą towarzyszyć zaburzenia zachowania (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane na skutek ośrodkowego depresyjnego działania nitrazepamu zależą od dawki, występują głównie na początku leczenia i zwykle ustępują po wielokrotnym podaniu. Osoby w podeszłym wieku są szczególnie wrażliwe na skutki działania leków działających ośrodkowo depresyjnie.

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: podwójne widzenie, zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: zawroty głowy.

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: obniżenie ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstość nieznana: depresja oddechowa, zwiększona ilość wydzieliny oskrzelowej.

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej i nudności..

Częstość nieznana: rozstrój żołądkowo-jelitowy.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: żółtaczka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypki skórne.

Częstość nieznana: pokrzywka, świąd, zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa Johnsona.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: osłabienie siły mięśniowej.

Częstość nieznana: skurcz mięśni.

Z powodu efektu miorelaksacyjnego istnieje ryzyko upadków i w konsekwencji złamań u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: zatrzymanie moczu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie.

Częstość nieznana: drażliwość, efekt z odbicia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9. Przedawkowanie**Objawy przedmiotowe i podmiotowe**

Przedawkowanie samego nitrazepamu utrudnia postępowanie z pacjentem i z reguły nie stanowi zagrożenia życia o ile nie był on stosowany jednocześnie z innymi lekami działającymi depresyjnie na OUN (w tym z alkoholem).

Przedawkowanie benzodiazepin zwykle powoduje depresję ośrodkowego układu nerwowego od senności do śpiączki. W łagodnych przypadkach przedawkowania objawy obejmują senność,

splątanie umysłowe, zaburzenia mowy i letarg; w cięższych przypadkach objawy mogą obejmować niezdolność do ruchów, zmniejszenie napięcia mięśniowego, obniżenie ciśnienia tętniczego, depresję oddechową, rzadko śpiączkę i bardzo rzadko śmierć.

Postępowanie

Podczas postępowania po przedawkowaniu jakiegokolwiek leku należy mieć na uwadze to, że mogły zostać przyjęte różne środki.

W przypadku przedawkowania doustnych benzodiazepin, jeśli pacjent jest przytomny, należy sprowokować wymioty (w ciągu jednej godziny od przyjęcia produktu). Jeśli opróżnienie żołądka nie przynosi korzyści, należy podać węgiel aktywowany, aby zmniejszyć wchłanianie. Lek można podać w ciągu 1 godziny od przyjęcia znacznej ilości produktu, pod warunkiem, że pacjent jest przytomny i jego drogi oddechowe są drożne.

Należy szczególnie uważnie monitorować czynność układu oddechowego i sercowo-naczyniowego w warunkach intensywnej terapii.

Skuteczność dializoterapii nie została określona.

Pacjenci wymagający takiej interwencji powinni być monitorowani w warunkach szpitalnych.

Flumazenil, antagonist receptoru benzodiazepinowego, jest stosowany jako antidotum w postępowaniu po przedawkowaniu nitrazepamem. Nie jest on wskazany u pacjentów z padaczką, którzy byli leczeni benzodiazepinami. Działanie antagonistyczne wobec benzodiazepin u tych pacjentów może wywołać drgawki.

W przypadku wystąpienia pobudzenia (drgawek) nie należy podawać barbituranów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: leki nasenne i uspokajające, pochodne benzodiazepiny

Kod ATC: N 05 CD 02

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Nitrazepam jest pochodną benzodiazepiny o działaniu uspokajającym. Działanie leku występuje ciągu 30 do 60 minut od przyjęcia umożliwiając zapaźnięcie w sen trwający 6 do 8 godzin.

Nitrazepam wiąże się ze specyficznymi receptorami benzodiazepinowymi zlokalizowanymi na neuronach GABA-ergicznym i nasila hamujące działanie neuronów GABA-ergicznym w układzie nerwowym. Po długotrwałym leczeniu zaobserwowano rozwój tolerancji. Przewlekłe stosowanie benzodiazepin prowadzi do kompensacji zmian w ośrodkowym układzie nerwowym. Receptory GABA_A mogą stać się mniej wrażliwe na utrzymujące się ostre działanie benzodiazepin, czy to w wyniku adaptacji samego receptora GABA_A, mechanizmów wewnątrzkomórkowych, czy też zmian w systemach neuroprzekaźnikowych. Prawdopodobnie współistnieje wiele mechanizmów adaptacyjnych jednocześnie.

Obserwowano zwiększenie intensywności i częstości występowania toksycznego działania na OUN wraz z wiekiem, zwłaszcza po podaniu dużych dawek. Z tego powodu u pacjentów w podeszłym wieku nie należy stosować dawki większej niż 5 mg nitrazepamem (patrz punkt 4.2). Zwiększona toksyczność dla ośrodkowego układu nerwowego u osób w podeszłym wieku wydaje się być wynikiem połączenia czynników farmakokinetycznych i farmakodynamicznych.

Podczas leczenia nitrazepamem, zwłaszcza w dawce 10 mg, w kilku badaniach obserwowano pogorszenie sprawności psychoruchowej i poznawczej. Ma to wpływ zwłaszcza na zdolność prowadzenia pojazdów (patrz punkt 4.7) Zaburzenia psychoruchowe nasilały się wraz z czasem trwania leczenia. U pacjentów w podeszłym wieku skutek ten jest bardziej wyraźny.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nitrazepam dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie we krwi występuje w ciągu 2 godzin od przyjęcia. Po dwóch godzinach od przyjęcia stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi około 8%, a po 36 godzinach wynosi około 16% stężenia występującego w osoczu krwi. Stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym odpowiada frakcji substancji czynnej niezwiązanej z białkami w osoczu. Stan równowagi stężeń osiągany jest w ciągu pięciu dni. Biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 80% z dużą zmiennością wewnątrzosobniczą (53% do 97%). Wyniki dotyczące wpływu pokarmu na wchłanianie nitrazepamu są niespójne. Pokarm może powodować zmniejszenie i opóźnienie wchłaniania (do 30%).

Dystrybucja

Nitrazepam wiąże się z białkami w około 85% do 88% u dorosłych i dzieci. U osób młodszych objętość dystrybucji wynosi około 2 L/kg mc., u pacjentów w podeszłym wieku objętość dystrybucji jest większa.

Okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi około 15 minut. Maksymalne stężenia w surowicy wynoszące 35-40 ng/ml zostały osiągnięte po doustnym podaniu 5 mg nitrazepamu. Procentowy stosunek średniego stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia w osoczu wzrósł z 8,0% po 2 godzinach do 15,6% po 36 godzinach. Stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym odpowiada zatem niezwiązanej z białkami frakcji składnika aktywnego w osoczu. Nitrazepam przenika przez barierę łożyskową. Współczynnik stężenia płodowo-matczynego w osoczu w początkowym okresie ciąży wynosi około 0,6, a w późnym okresie ciąży około 0,9.

Nitrazepam może przenikać do mleka matki. Współczynnik stężenia w mleku do stężenia w osoczu wynosi około 0,3.

Farmakokinetykę nitrazepamu można opisać jako dwukompartментowy model otwarty.

Metabolizm

Nitrazepam jest metabolizowany do szeregu metabolitów, z których żaden nie wykazuje istotnego klinicznie działania. W metabolizmie nitrazepamu biorą udział enzymy CYP3A4 i CYP2D6. Nitrazepam nie jest ani induktorem, ani inhibitorem enzymów metabolicznych. Główny szlak metaboliczny polega na redukcji i dalszej acetylacji grupy 7-nitrowej. Głównymi metabolitami są 7-aminonitrazepam i 7-acetamidonitrazepam, które są klinicznie nieaktywne.

Eliminacja

Okres półtrwania nitrazepamu w osoczu wynosi średnio 30 godzin. W płynie mózgowo-rdzeniowym okres półtrwania wynosi około 70 godzin. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wzrasta u pacjentów w podeszłym wieku do 40 godzin.

Około 5% metabolitów w postaci niezmienionej razem z mniej niż 10% 7-amino i 7-acetyloamino metabolitami jest wydalanych z moczem w ciągu pierwszych 48 godzin.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Nie wykazano jednoznacznej zależności pomiędzy stężeniem nitrazepamu we krwi a jego działaniem klinicznym.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność rozwojowa

Przeprowadzono badania toksyczności rozwojowej u myszy, szczurów, królików i psów. Po podaniu dawki 100 mg/kg mc./dobę u szczurów i królików stwierdzono liczne wady szkieletowe (szczur) i resorpcje płodu (szczur i królik). Wydaje się, że nitrazepam wywołuje u szczurów działanie teratogenne zależne od dawki, przy progu teratogenym wynoszącym około 30 mg/kg mc./dobę. Nitrazepam nie wykazywał działania teratogennego u myszy. Brak działania teratogennego

obserwowany u myszy może być spowodowany niższą aktywnością N-acetylotransferazy i deacetylazy u myszy, a w następstwie brakiem metabolizmu do metabolitu 7-acetylamino-nitrazepamu (AANZ), który może być zaangażowany w mechanizm teratogeny.

Szkodliwy wpływ na rozrodczość:

Nitrazepam upośledza spermatogenezę u samców szczurów i myszy.

Działanie rakotwórcze:

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości nitrazepamu. Jednak w badaniach toksyczności przewlekłej u szczurów i psów nie stwierdzono działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia ziemniaczana
Talk
Magnezu stearynian

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

42 miesiące.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła i wilgoci.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

1 blister z folii PVC/PVdC/Aluminium po 20 tabletek, umieszczony w tekturowym pudełku lub
1 blister z folii PVC/PVdC/Aluminium/papier po 20 tabletek, umieszczony w tekturowym pudełku.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GSK PSC Poland sp. z o.o.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1489

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 maja 1973

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 grudnia 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO