

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Nitrazepam Accord 5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta Nitrazepam Accord sadrži 5 mg nitrazepama.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka tableta nitrazepama 5 mg sadrži 100 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Nitrazepam Accord tablete su bijele do gotovo bijele, okrugle, plosnate tablete, promjera približno 7,0 mm, ukošenih rubova s utisnutom oznakom „DM“ na jednoj strani te ravne površine s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- kratkoročno liječenje poremećaja spavanja u odraslih osoba

Napomena:

Liječenje benzodiazepinima indicirano je samo za poremećaje spavanja klinički značajne težine.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje:

Liječenje treba započeti s najnižom preporučenom dozom. Maksimalna doza se ne smije prekoračiti. Nitrazepam se uzima u večernjim satima, neposredno prije spavanja, s malo tekućine (npr. pola čaše vode)

Odrasli

Odrasli uzimaju 5 mg nitrazepama, maksimalna doza je 10 mg nitrazepama.

Stariji ili bolesnici narušenog zdravstvenog stanja

Starije osobe ili bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre su posebno osjetljivi na nuspojave nitrazepama. Doza ne smije prijeći polovicu uobičajene preporučene doze.

U bolesnika s organskim promjenama na mozgu doza ne smije prelaziti 5 mg.

Druge skupine bolesnika

U bolesnika s kroničnom respiracijskom insuficijencijom te u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega ili jetre, možda će biti potrebno prilagoditi dozu.

Doziranje treba individualno prilagoditi. Ako je to moguće, liječenje bi trebalo biti isprekidano. U slučajevima potreba za pojedinačnom dozom od 2,5 mg treba propisati drugi dostupan lijek s kojim je moguće postići takvu dozu.

Liječenje mora trajati što je kraće moguće. Općenito, duljina liječenja varira od nekoliko dana do dva tjedna, a maksimalno 4 tjedna, uključujući i razdoblje postupnog sniženja doze. Bolesnicima koji benzodiazepine primjenjuju dulji vremenski period, možda će biti potrebno sporije povlačenje lijeka. Moglo bi biti potrebno i mišljenje specijalista. Malo je poznata učinkovitost ili sigurnost benzodiazepina u dugoročnoj primjeni.

U nekim slučajevima može biti potrebno lijek primjenjivati tijekom vremenskog razdoblja duljeg od preporučenog. Ako je tako, liječenje se ne bi smjelo produljiti na razdoblje dulje od 4 tjedna prije ponovne procjene stanja bolesnika. Ne preporuča se dugoročna kronična primjena. Na početku liječenja je prikladno obavijestiti bolesnika o ograničenom trajanju liječenja i objasniti mu postupno sniženje doze. Osim toga, važno je da je bolesnik bude svjestan mogućnosti nastanka povratnih simptoma, čime se smanjuje tjeskoba zbog nastanka tih simptoma, ako se oni pojave tijekom prekida primjene lijeka. Liječenje nitrazepamom ne smije se naglo prekinuti, već je dozu potrebno postupno snižavati.

Kada se upotrebljavaju benzodiazepini produljenog djelovanja, bolesnika se mora redovno provjeravati na početku liječenja s ciljem mogućeg sniženja doze ili produljenja intervala doziranja kako bi se spriječilo predoziranje zbog nakupljanja (akumulacije) lijeka.

Pedijatrijska populacija

Nitrazepam nije namijenjen za primjenu u djece

Način primjene

Nitrazepam Accord tablete se primjenjuju kroz usta.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na nitrazepam, druge benzodiazepine ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka naveden u dijelu 6.1.
- miastenija gravis
- ovisnost o lijekovima, opijatima i alkoholu u povijesti bolesti
- respiracijska depresija, teška respiracijska insuficijencija
- sindrom apneje u snu
- teška insuficijencija jetre
- spinalna i cerebralna ataksija
- akutno trovanje alkoholom, sedativima, hipnoticima, analgeticima ili psihotropnim lijekovima (neurolepticima, antidepresivima, litijem)
- akutna insuficijencija pluća
- primjena u djece

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije uporabe benzodiazepina potrebno je odrediti uzrok nesanice.

Rizici istodobne primjene lijeka s opioidima

Istodobna primjena nitrazepama s opioidima može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog tih rizika, istodobno propisivanje sedativa poput benzodiazepina ili srodnih lijekova

nitrazepamu, s opioidima, je prikladno samo u bolesnika za koje nema alternativnih mogućnosti liječenja. Međutim, ako se istodobna primjena nitrazepama s opioidima smatra nužnim, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu, a trajanje liječenja treba biti što kraće (vidjeti dio 4.2)

Bolesnike treba pomno nadzirati zbog znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tu svrhu, preporučuje se da bolesnici i njihovi bližnji (ako je primjenjivo) budu upoznati s tim simptomima (vidjeti dio 4.5).

Razvoj tolerancije na lijek

Ponavljana uporaba benzodiazepina tijekom nekoliko tjedana može dovesti do gubitka djelotvornosti lijeka (tolerancije).

Ovisnost

Primjena benzodiazepina može dovesti do razvoja psihičke i fizičke ovisnosti. To se ne odnosi samo na zlouporabu visokih doza lijeka, već i na učestalost doziranja.

Rizik od razvoja ovisnosti povećava se s dozom i trajanjem liječenja. Taj je rizik pogotovo povećan u bolesnika s ovisnošću o alkoholu ili opijatima ili u bolesnika s poremećajem osobnosti u povijesti bolesti. Kada se razvije fizička ovisnost, nagli prekid liječenja popraćen je simptomima ustezanja. To mogu biti depresija, glavobolja, bolovi u mišićima, slabost u mišićima, nervoza, iznimna anksioznost, napetost, unutarnji nemir, smetenost, promjene raspoloženja, povratna nesanica, znojenje, proljev i razdražljivost. U teškim slučajevima mogu se pojaviti i sljedeći simptomi: gubitak doticaja sa stvarnošću, poremećaji osobnosti, preosjetljivost na svjetlo, buku i dodir, utrnulost i parestezija u udovima, halucinacije ili epileptički napadaji. Zabilježena je zlouporaba benzodiazepina.

Simptomi ustezanja

Čak i nagli prekid kraćeg liječenja može uzrokovati privremene simptome ustezanja, pri čemu se mogu pojačati simptomi koji su doveli do liječenja benzodiazepinima. Kao popratne nuspojave, moguće su promjene raspoloženja, anksioznost i nemir.

Budući da je rizik od pojave simptoma ustezanja veći nakon naglog prekida liječenja, preporučuje se prekid liječenja postupnim sniženjem doze.

Liječenje dugodjelujućim benzodiazepinima ne smije se zamijeniti liječenjem benzodiazepinima kratkog djelovanja, budući da se mogu pojaviti simptomi ustezanja.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja treba biti što je moguće kraće kod indikacije „poremećaji spavanja“. Ne smije trajati dulje od 4 tjedna, uključujući fazu postupnog sniženja doze. Produljenje liječenja izvan tog razdoblja, ne smije se provesti bez prethodne procjene zdravstvenog stanja bolesnika (vidjeti dio 4.2)

Amnezija

Benzodiazepini mogu uzrokovati anterogradnu amneziju. To znači da će bolesnik možda raditi stvari kojih se nakon uzimanja lijeka nećete moći sjetiti.

Amnezija se može pojaviti nekoliko sati nakon uzimanja lijeka i trajati nekoliko sati.

Taj se rizik povećava s dozom te se može smanjiti dovoljno dugim, neprekidnim razdobljem spavanja (7 -8 sati)

Psihijatrijske i „paradoksalne“ nuspojave

Tijekom uporabe benzodiazepina, posebno u starijih bolesnika i djece, može doći do psihijatrijskih i „paradoksalnih“ nuspojava kao što su nemir, razdražljivost, agresivnost, pogrešne procjene, ljutnja, noćne more, halucinacije, psihoze, neprimjereno ponašanje, do otkrivanja depresije sa sklonostima samoubojstvu i drugim poremećajima u ponašanju.

U takvim slučajevima treba prekinuti liječenje ovim lijekom. Te nuspojave mogu biti izražene i češće se javljaju u starijih osoba. Poseban oprez u liječenju benzodiazepinima je potreban u bolesnika s poremećajima osobnosti.

Istodobna primjena nitrazepama s alkoholom i/ili s depresorima središnjeg živčanog sustava

Treba izbjegavati istodobnu primjenu nitrazepama s alkoholom i/ili s depresorima središnjeg živčanog sustava jer se time pojačava klinički učinak nitrazepama, uključujući tešku sedaciju, klinički značajnu respiratornu i/ili kardiovaskularnu depresiju (vidjeti dio 4.5).

Posebne skupine bolesnika

Benzodiazepini nisu prikladni za liječenje kronične psihoze, fobija ili opsesivno-kompulzivnog poremećaja. Benzodiazepini se ne preporučuju za primarno liječenje psihoza. Benzodiazepini se ne smiju koristiti isključivo za liječenje depresije ili tjeskobe povezane s depresijom. U određenim okolnostima, simptomi depresije mogu se pojačati, a time raste i rizik od samoubojstva.

Benzodiazepine treba koristiti s velikim oprezom u bolesnika s poviješću zlorabe alkohola i opijata.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i jetre

U slučaju poremećaja funkcije jetre i bubrega, kao i obično, treba biti oprezan i, ako je potrebno, sniziti dozu. Bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre ne smije se liječiti benzodiazepinima, jer povećavaju rizik od encefalopatije.

Niža doza se također preporučuje u bolesnika s kroničnim respiracijskim zatajenjem zbog rizika od razvoja respiracijske depresije.

Buđenje bolesnika tijekom maksimalne učinkovitosti lijeka može odgoditi oporavak.

U slučaju gubitka ili tuge, benzodiazepini mogu inhibirati psihološku obradu.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

U starijih bolesnika je primijećen povećan intenzitet i incidencija toksičnosti za središnji živčani sustav, osobito pri višim dozama. Stoga, doza nitrazepama u starijih bolesnika ne smije prelaziti 5 mg (vidjeti dio 4.2).

Zbog opuštajućeg učinka na mišiće, postoji rizik od pada i posljedično prijeloma kuka, posebice u starijih bolesnika prilikom ustajanja tijekom noći.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati Nitrazepam Accord.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena nitrazepama sa sljedećim lijekovima može pojačati depresiju središnjeg živčanog sustava:

- sedativi, hipnotici, narkotici
- analgetici
- neuroleptici
- antiepileptici
- barbiturati

- anksiolitici
- antihistaminici
- antidepresivi, litij

Opioidi

Istodobna primjena sedativa poput benzodiazepina ili srodnih lijekova nitrazepam, s opioidima, povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti, zbog pojačanog učinka depresije središnjeg živčanog sustava. Doziranje i trajanje istodobne primjene treba ograničiti (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena teofilina ili aminofilina može smanjiti sedativni učinak benzodiazepina.

Kombinacija s narkotičkim analgeticima (npr. opijatima) može dovesti do pojačanja euforičnog učinka i time dovesti do ubrzanog razvoja ovisnosti.

Primjena lijeka Nitrazepam Accord u starijih bolesnika zahtijeva poseban nadzor.

Istodobna primjena benzodiazepina s natrijevim oksibatom može pojačati učinak natrijevog oksibata.

Tijekom uporabe nitrazepama u kombinaciji s antiepilepticima, njihove nuspojave i toksičnost mogu biti izraženije, posebno u slučaju hidantoina ili barbiturata i kombinacija koje uključuju te tvari. To zahtijeva poseban oprez prilikom određivanja doze na početku liječenja.

Istodobnom primjenom mišićnih relaksanata može se povećati učinak opuštanja mišića, osobito u starijih bolesnika i pri višim dozama (rizik od pada).

Tvari koje inhibiraju određene enzime jetre (citokrom P450) mogu pojačati učinke benzodiazepina i benzodiazepinima djelatnih tvari. To uključuje:

- H₂ blokatore poput cimetidina
- neke azolne antimikotike
- inhibitore protonske pumpe poput omeprazola
- antiretrovirusne inhibitore proteaze
- blokatore kalcijevih kanala
- selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI)
- disulfiram
- kontraceptive
- makrolidne antibiotike poput eritromicina

Poznati induktori enzima, npr. rifampicin ili gospina trava ubrzavaju klirens benzodiazepina.

Istodobna primjena valerijane može pojačati ili smanjiti učinak nitrazepama.

Istodobna primjena benzodiazepina s antihipertenzivima ili beta-blokatorima može pojačati hipotenzivni učinak antihipertenziva ili beta-blokatora.

Tijekom liječenja lijekom Nitrazepam Accord ne smije se konzumirati alkohol jer on može nepredvidivo promijeniti i pojačati učinak lijeka Nitrazepam Accord. Ova kombinacija utječe i na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nitrazepam prolazi kroz placentnu barijeru (vidjeti dio 5.2). Informacije o uporabi nitrazepama u trudnica su ograničeni.

Dostupna su izolirana izvješća o slučajevima malformacije i mentalne retardacije u djece trudnica koje su uzimale visoke doze nitrazepam (predoziranje i trovanje). U nekim epidemiološkim studijama bilo je dokaza o povećanom riziku od rascjepa nepca u djece trudnica koje su uzimale benzodiazepine tijekom trudnoće.

Kod životinja je opažena reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Nitrazepam se propisuje tijekom trudnoće, osobito tijekom prvog i zadnjeg tromjesečja, samo ako je to nužno. Žene u reproduktivnoj dobi treba upozoriti da se savjetuju sa svojim liječnikom o prekidu liječenja, ako namjeravaju zatrudnjeti ili ako postoji mogućnost da su trudne.

Djeca majki koje su dulje vrijeme uzimale benzodiazepine tijekom trudnoće mogu razviti fizičku ovisnost. Ova djeca u postporođajnom razdoblju pokazuju simptome ustezanja.

Kada se nitrazepam iz uvjerljivih razloga primjenjuje u visokim dozama tijekom kasnijih faza trudnoće ili tijekom poroda, očekuju se učinci na novorođenčad kao što su: poremećaji srčanog ritma fetusa, respiracijska insuficijencija, hipotermija, hipotenzija i hipotonija (tzv. sindrom „floppy infant“).

Dojenje

Nitrazepam prelazi u majčino mlijeko i tamo se nakuplja.

Stoga se nitrazepam ne smije primjenjivati tijekom dojenja. Dojenje se treba prekinuti ako su tijekom dojenja nužne ponavljane ili visoke doze nitrazepama.

Plodnost

Podaci o ispitivanjima u ljudi nisu dostupni. U ispitivanjima na životinjama (miševima i štakorima), spermatogeneza je bila umanjena kod primjene nitrazepama u mužjaka (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnike se mora upozoriti da Nitrazepam Accord, kao i svi lijekovi ove vrste, mogu utjecati na sposobnost obavljanja kvalificiranih zadataka. Sedacija, amnezija, smanjena sposobnost koncentracije i slabija funkcija mišića mogu negativno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. To se posebno odnosi na nedovoljno vrijeme spavanja (također vidjeti dio 4.5).

Bolesnike se također mora upozoriti da alkohol može pojačati učinak benzodiazepina i nesposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima te ga treba izbjegavati tijekom liječenja.

4.8. Nuspojave

Kao i svi lijekovi, Nitrazepam Accord može uzrokovati nuspojave iako se one neće pojaviti kod svakoga.

Procjena nuspojava temelji se na sljedećim učestalostima: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: bolesti krvi

Poremećaji imunološkog sustava

Manje često: alergijske reakcije na koži

Vrlo rijetko: anafilaktičke reakcije, angioedem

Psihijatrijski poremećaji

Često: emocionalni poremećaji, smetenost, depresija (može se otkriti postojeća depresija)

Manje često: delirij, nesаница, kognitivni poremećaj, poremećaj libida
Rijetko: ovisnost, sindrom ustezanja, promjene raspoloženja, tjeskoba, nemir, zlouporaba lijekova, agitacija, agresija, diluzija, ljutnja, noćne more, halucinacije, psihoze, grčevi mišića

Liječenje treba postupno prekinuti budući da se rizik od sindroma ustezanja/ povratnih učinaka povećava nakon naglog prekida liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.).

Poremećaji živčanog sustava

Stariji bolesnici su osjetljivi na djelovanje lijekova s depresivnim učinkom na središnji živčani sustav.

Često: pospanost, glavobolja, omaglica, anterogradna amnezija
Manje često: poremećaji ravnoteže, hipokinezija, tremor
Rijetko: epilepsija, vrtoglavica
Nepoznato: disartrija

Poremećaji oka

Često: dvoslike
Rijetko: pogoršanje vida

Krvožilni poremećaji

Rijetko: hipotenzija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Često: respiratorna depresija, pojačana bronhalna sekrecija

Poremećaji probavnog sustava

Manje često: neugodnost u trbuhu
Rijetko: mučnina

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: žutica

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Rijetko: osip, urtikarija, pruritus, dermatitis, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Zbog opuštajućeg učinka na mišiće, u starijih bolesnika postoji rizik od pada i posljedičnih prijeloma.

Često: slabost u mišićima
Rijetko: grčevi u mišićima

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Često: zadržavanje mokraće

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: umor
Manje često: ataksija
Rijetko: razdražljivost, povratni učinci
Nepoznato: opasnost od pada

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V***.

4.9. Predoziranje

Kao i kod drugih benzodiazepina, predoziranje nitrazepamom obično nije opasno po život, osim ako se ne uzima u kombinaciji s drugim tvarima koje djeluju na središnji živčani sustav, uključujući alkohol (višestruko trovanje).

Simptomi predoziranja

Predoziranje benzodiazepinima, neovisno o dozi koja se uzima, obično se očituje depresijom središnjeg živčanog sustava u različitim stupnjevima; od somnolencije, mentalne konfuzije, letargije, zamagljenog vida i distonije do ataksije, nesvjestice, respiratorne i cirkularne depresije te kome, a u rijetkim slučajevima dovodi i do smrti.

Liječenje predoziranja

Prilikom liječenja predoziranja ovim lijekom, treba uzeti u obzir da je možda uzeto više tvari.

Bolesnicima s blagim znakovima toksičnosti trebalo bi kontrolirati disanje i cirkulaciju tijekom spavanja. Ne preporučuje se inducirano povraćanje. Primjena aktivnog ugljena može ograničiti apsorpciju. Ispiranje želuca se ne preporučuje rutinski, već samo u teškim slučajevima. U teškim slučajevima mogu biti potrebne daljnje mjere (stabilizacija cirkulacije, intenzivno praćenje).

Tijekom intenzivnog liječenja potreban je poseban nadzor respiratornih i kardiovaskularnih funkcija.

Zbog visokog vezanja na proteine u plazmi i velikog volumena distribucije, prisilna dijaliza ili hemodijaliza nisu učinkovite prilikom trovanja čistim nitrazepamom.

Flumazenil je indiciran za sprječavanje depresivnih učinaka benzodiazepina na središnji živčani sustav prilikom intoksikacije s teškim respiratornim i kardiovaskularnim problemima. Međutim, primjena flumazenila ne bi trebala isključivati primarnu njegu dišnih putova i disanja. Standardna primjena flumazenila kontraindicirana je za nuspojave kao što su napadaji.

Antagonist benzodiazepina flumazenil ne smije se primjenjivati u bolesnika s epilepsijom koji su liječeni benzodiazepinima. Antagonizam benzodiazepina u tih bolesnika može uzrokovati epileptičke napadaje. Barbiturati se ne smiju koristiti ako se pojavi ekscitacija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psiholeptici, Derivati benzodiazepina
ATK oznaka: N05CD02

Nitrazepam pripada skupini benzodiazepina sa sedativnim djelovanjem.

Sedativni učinci nastupaju unutar 30 do 60 minuta nakon primjene te potiču spavanje u trajanju od 6 do 8 sati. Osim toga, nitrazepam uzrokuje slabljenje tonusa mišića i ima antikonvulzivna svojstva.

Nitrazepam se veže na specifične benzodiazepinske receptore na GABA-ergičnim neuronima.

Nitrazepam pojačava inhibitorni učinak GABA-ergičnih neurona u središnjem živčanom sustavu.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nitrazepam se brzo i dobro apsorbira nakon oralne primjene, a nakon oralne primjene 5 mg lijeka, unutar 38 do 120 minuta, izmjerene su maksimalne koncentracije u plazmi od 40 do 68 ng/ml. Nakon primjene 10 mg lijeka, postignuto je između 37 i 108 ng/ml (0,5 – 5 h). Istodobni unos hrane odgađa i smanjuje maksimalne koncentracije u plazmi za oko 30%. Stanje dinamičke ravnoteže se obično uspostavlja nakon 3 do 7 dana. Povezanost kliničkih učinaka s koncentracijama u stanju dinamičke ravnoteže se nije mogla primijetiti.

Tijekom oralne primjene, bioraspoloživost varira između 54 i 98%

Distribucija

Faza distribucije uvelike varira i kreće se između 1,7 i 3,5 sati. Vezanje na proteine u plazmi je 85-88%.

Volumen distribucije raste s dobi i u prosjeku iznosi 2,4 (2 – 5) l/kg.

Klirens je oko 50 – 120 ml/min.

Nitrazepam prolazi krvno-moždanu barijeru. U cerebrospinalnoj tekućini poluvijek eliminacije lijeka od 68 sati dvostruko je dulji nego u plazmi. Dva sata nakon administracije, koncentracija nitrazepama u cerebrospinalnoj tekućini iznosi oko 8%, a nakon 36 sati iznosi oko 16% koncentracije u plazmi. Stoga, koncentracija nitrazepama u cerebrospinalnoj tekućini odgovara frakciji djelatne tvari u plazmi koja nije vezana na proteine. Nitrazepam prolazi kroz posteljicu i izlučuje se majčinim mlijekom. Kvocijent koncentracije lijeka u fetusu i majci varira između 0,3 i 0,8.

Biotransformacija

Nitrazepam se uglavnom metabolizira u svojoj nitro skupini, transformira se u 7-amino derivat i brzo se transformira u 7-acetamino derivat. Ta acetilacija može biti genetski određena da bude brža ili sporija, bez ikakvih posljedica na doziranje, budući da su ovi glavni metaboliti farmakološki neaktivni. Osim toga, nitrazepam se u manjoj mjeri hidroksilira u položaju 3, a zatim konjugira u farmakološki aktivni metabolit (3-hidroksinitrazepam), ali to nije od velike kliničke važnosti.

Eliminacija

Eliminacija putem jetre je relativno spora, poluvrijeme eliminacije varira između 25 i 30 sati i produljuje se ovisno o dobi, kao i kod prekomjerne težine, ali je očigledno neovisna o funkciji jetre. Izlučivanje se odvija pretežno putem bubrega; oko 1% ostaje nepromijenjeno u urinu. Nakon intravenske primjene, 93% doze se pojavljuje u urinu skupljanom kroz 120 sati, ovisno o dozi, samo se vrlo mali dio izlučuje kroz feces. Tijekom svakodnevne primjene, nitrazepam se akumulira u značajnim količinama jer se relativno sporo eliminira.

Farmakokinetički / farmakodinamički odnos

Nije utvrđena jasna povezanost između razine nitrazepama u krvi i njegovih kliničkih učinaka.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost
(vidjeti dio 4.9 Predoziranje)

Subkronična i kronična toksičnost
Ispitivanja kronične toksičnosti kod štakora i pasa nisu otkrila toksične učinke.

Mutageni i tumorogeni potencijal
Postoje nejasne indikacije za mutageni učinak nitrazepama iz nekoliko testova. Nisu dostupna dugoročna ispitivanja tumorogenog potencijala nitrazepama.

Reproduktivna toksikologija

Nitrazepam prolazi kroz posteljicu i postiže iste razine u fetusu u kasnim fazama trudnoće kao i kod majke.

Rezultati pokusa na životinjama

Nakon primjene visokih doza nitrazepama tijekom organogeneze, bilo je naznaka teratogenosti u štakora.

Postoje naznake poremećaja u ponašanju potomaka bakterija izloženih benzodiazepinima.

Kod štakora, nitrazepam uzrokuje poremećaje u spermatogenezi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Svaka tableta od 5 mg sadrži sljedeće pomoćne tvari:

laktoza hidrat,
kukuruzni škrob,
natrijev škroboglikolat, vrsta A
talk (E553b),
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC//Al blisteri i HDPE bočice (od polietilena visoke gustoće) sa polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu.

Veličine pakiranja

PVC/PVDC -aluminijски blisteri
10, 20, 25, 28, 30, 50, 60 ili 100 tableta

HDPE bočice
30, 500 ili 1000 tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
Ul. Tasmowa 7, Varšava,
Poljska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-901745783

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

04. svibnja 2021./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12. studenoga 2021.