

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NITRAZEPAM GSK, tabletki 5mg

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 5 mg *Nitrazepamum* (nitrazepamu).

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz pkt. 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Białe tabletki, obustronnie wypukłe, z wytłoczoną literą „N” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Krótkotrwałe leczenie ciężkiej bezsenności charakteryzującej się trudnością 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

Tabletki do podawania doustnego.

Zwykle stosuje się:

Dorośli

5 mg przed snem, w razie potrzeby można zwiększyć do 10 mg.

Osoby powyżej 65 roku życia

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

Dzieci

Stosowanie leku u dzieci jest przeciwwskazane.

Zaburzona czynność 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 lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- W rzadkich przypadkach u wrażliwych pacjentów obserwowano reakcje nadwrażliwości na benzodiazepiny w postaci wysypki, obrzęku naczynioruchowego i nadciśnienia.
- zespołu bezdechu sennego,
 - ostrej niewydolności oddechowej, depresji oddechowej,
 - *myasthenia gravis*,
 - ciężkiej niewydolności wątroby,
 - pacjentów z fobią lub natręctwami,
 - pacjentów z przewlekłymi psychozami,
 - dzieci.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uzależnienie

Przedłużone stosowanie benzodiazepin może prowadzić do uzależnienia psychicznego i fizycznego (patrz punkt 4.8). Ryzyko uzależnienia wzrasta z dawką i z czasem trwania leczenia, i jest większe u pacjentów nadużywających alkoholu lub leki w wywiadzie, u pacjentów z uzależnieniem i jednoczesnym stosowaniem innych benzodiazepin w wywiadzie oraz u pacjentów z zaburzeniami osobowości. Bardzo ważna jest systematyczna ocena takich pacjentów, unikanie rutynowego powtórnego przepisywania leków oraz stopniowe zmniejszanie dawki.

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 krótkodziałających benzodiazepin może dojść do pewnej utraty skuteczności ich działania nasennego.

Zespół odstawienny

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

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. 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.

Reakcje psychiczne i paradoksalne

Podczas stosowania benzodiazepin obserwowano nietypowe reakcje psychiczne. Rzadko są to: paradoksalne wybuchy agresji, pobudzenie, splątanie, lęk, niepokój, drażliwość, urojenia, złość, koszmary senne, halucynacje, psychozy, zaburzenia zachowania oraz ujawnienie się depresji ze

skłonnościami do czynów samobójczych. Jeśli pojawi się którykolwiek z powyższych objawów, należy przerwać leczenie nitrazepamem. Objawy te mogą być ciężkie i prawdopodobieństwo ich wystąpienia jest większe u osób w podeszłym wieku.

Niepamięć następcza

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).

Specjalne grupy pacjentów

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).

Zaburzenia psychiatryczne

Nitrazepam nie jest zalecany jako lek w terapii podstawowej chorób psychiatrycznych.

Nadużywanie alkoholu lub leków

Benzodiazepiny należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów nadużywających alkoholu lub leków w wywiadzie (patrz także 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.

Ponieważ produkt leczniczy zawiera laktozę, nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) 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: leki przeciwpaczkowe, uspokajające, przeciwdrożdżowe, nasenne, przeciwbólowe i znieczulające, przeciwpadaczkowe i leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym. W przypadku jednoczesnego stosowania narkotycznych leków przeciwbólowych może także nastąpić nasilenie działania euforycznego, które prowadzi do wzrostu uzależnienia psychicznego. Osoby w podeszłym wieku wymagają specjalnego nadzoru.

Leki przeciwpadaczkowe

Jeśli nitrazepam stosuje się łącznie z lekami przeciwpadaczkowymi, 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, zmniejszają klirens benzodiazepin i mogą nasilać ich działanie.

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

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Brak odpowiednich danych.

Ciąża

Nie określono bezpieczeństwa stosowania nitrazepamu u kobiet w ciąży.

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

Jeśli produkt leczniczy został przepisany kobiecie w okresie rozrodczym należy ją poinformować, aby skonsultowała się z lekarzem w sprawie przerwania przyjmowania produktu, jeśli planuje zajść w ciążę lub podejrzewa, że jest w ciąży.

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 rozwojem objawów odstawiennych w okresie poporodowym.

Karmienie piersią

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

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nitrazepam może powodować zaburzenie sprawności psychofizycznej, dlatego w trakcie jego przyjmowania nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. 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).

4.8. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

bardzo często ($\geq 1/10$); często (≥ 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

Rzadko: nieprawidłowy skład krwi

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: zahamowanie emocji

Częstość nieznana: splątanie, zmiany libido

Wcześniej istniejąca depresja może zostać ujawniona podczas stosowania benzodiazepin.

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: ból głowy, niepamięć następca

Częstość nieznana: uczucie senności w ciągu dnia, zawroty głowy, dezorientacja, niezdarność ruchów

Niepamięć następca może występować po dawkach terapeutycznych benzodiazepin, a ryzyko jej pojawienia się jest większe przy większych dawkach. 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 znikają po wielokrotnym podaniu. Osoby w podeszłym wieku są szczególnie wrażliwe na skutki działania leków działających ośrodkowo depresyjnie.

Zaburzenia oka

Rzadko: podwójne widzenie, zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Częstość nieznana: zawroty głowy.

Zaburzenia naczyniowe (patrz także Zaburzenia układu immunologicznego)

Częstość nieznana: obniżenie ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: rozstrój żołądkowo-jelitowy.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: żółtaczka.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wysypki skórne.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: osłabienie siły mięśniowej.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: zatrzymanie moczu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: zmęczenie.

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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

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.

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 receptor benzodiazepinowego, jest stosowany jako antidotum w postępowaniu po przedawkowaniu nitrazepamu. 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 psycholeptyczne, pochodne benzodiazepiny

Kod ATC: N05C D02

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Nitrazepam wykazuje działanie nasenne, uspokajające, przeciwdrgawkowe oraz zmniejsza napięcie mięśniowe.

Nitrazepam jest agonistą kompleksu receptora kwasu γ -aminomasłowego (GABA-A). Działa pośrednio, nasilając powinowactwo kwasu γ -aminomasłowego (GABA) do receptorów GABA-A. Kwas γ -aminomasłowy działa pobudzająco na związany z receptorem GABA-A jonofor chlorkowy, nasilając przenikanie jonów chloru we wnętrzu neuronów, co prowadzi do hiperpolaryzacji komórki. Jest to jedna z podstawowych dróg hamowania aktywności neuronów. Zahamowanie przekazywania impulsów w płacie skroniowym jest odpowiedzialne za działanie amnestyczne i przeciwdrgawkowe, w rdzeniu kręgowym i mózdzku za wpływ miorelaksacyjny, a w tworze siatkowatym pnia mózgu za działanie nasenne.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nitrazepam wchłania się z przewodu pokarmowego w około 95%, jednakże często obserwowane są duże różnice osobnicze w absorpcji leku.

Maksymalne stężenie nitrazepamu w surowicy krwi występuje po 2-3 h (28-45 $\mu\text{g/l}$) po podaniu.

Dystrybucja

Nitrazepam w około 87% wiąże się z białkami osocza, a jego objętość dystrybucji wynosi około 1,8-4,7 l/kg. Nitrazepam szybko przenika przez barierę krew-mózg oraz przez łożysko. Stężenie nitrazepamu we krwi płodu może osiągać podobne lub nawet wyższe wartości niż we krwi matki. Przenika również do mleka kobiet karmiących piersią.

Metabolizm

Nitrazepam jest metabolizowany głównie w wątrobie do nieaktywnej biologicznie pochodnej aminowej (5%). Następnym etapem jest acetylacja do pochodnej 7-acetoamidowej (5-10%). Oba metabolity ulegają hydroksylacji w pozycji 3. Hydroliza pierścienia benzodiazepiny prowadzi do powstania 2-amino-3-hydroksy-5-nitrobenzofenonu. Okres półtrwania wynosi około 16-48 h.

Eliminacja

Metabolity nitrazepamu są wydalone głównie z moczem, 20% podanej dawki jest wydalone z kałem. Około 5% podanej dawki jest wydalone w postaci niezmienionej. Okres półtrwania może być przedłużony w przypadku marskości wątroby, która może wpływać na zmniejszenie klirensu nerkowego formy niezwiązanej nitrazepamu.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach wykazały istnienie możliwości uzależnienia od nitrazepamu. W badaniach u gryzoni nitrazepam wywoływał różne typy zmian rozwojowych płodów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna 170,5 mg
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.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE
NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
tel. (61) 8601-200
fax (61) 8675-717

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1489

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

26.05.1973 r./ 03.12.2008 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**